



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

№ 4 (52), 2016

Главный редактор
Заместитель главного редактора
Ответственный секретарь

профессор И.В. Шешунов
доцент Н.К. Мазина
доцент С.Б. Петров

Редакционная коллегия:

С.А. Дворянский, профессор, Кировский ГМУ
Я.Ю. Иллек, профессор, Кировский ГМУ
А.Г. Кисличко, профессор, Кировский ГМУ
В.А. Кудрявцев, доцент, Кировский ГМУ
С.А. Куковякин, профессор, Кировский ГМУ
Б.Ф. Немцов, профессор, Кировский ГМУ
Н.А. Никитин, профессор, Кировский ГМУ
Б.А. Петров, профессор, Кировский ГМУ
П.И. Цапок, профессор, Кировский ГМУ

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, профессор, Кировский ГМУ (Россия); В.П. Адашкевич, профессор, Витебский ГМУ (Белоруссия); Д. Бани, профессор, Флорентийский университет (Италия); А.Л. Бондаренко, профессор, Кировский ГМУ (Россия); Г.А. Зайцева, профессор, Кировский ГМУ (Россия); А.Е. Колосов, профессор, Кировский ГМУ (Россия); С.В. Кошкин, профессор, Кировский ГМУ (Россия); А.Е. Мальцев, профессор, Кировский ГМУ (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, профессор, Белорусский ГМУ (Белоруссия); П. Романьоли, профессор, Флорентийский университет (Италия); Т. Ружичка, профессор, Мюнхенский университет (Германия); А.К. Шадманов, профессор, Андижанский ГМИ (Узбекистан).

Редакция журнала:

Заведующий редакцией: Е.И. Рыкова
Переводчики: Т.Б. Агалакова, Н.В. Огородникова

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО 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 изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата, 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.

Адрес редакции: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса 112, каб. 715

Тел. : +7(8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49

Факс: +7(8332) 64-07-34

Электронная почта: sbpetrov@mail.ru, kf39@kirovgma.ru

Интернет-страница издания: www.kirovgma.ru/science/publication/vmv

Объём данных: 4.5 МБ

Комплектация: 1 CD

Дата подписания к использованию: 20.12.2016.

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

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

Editor-in-chief
Deputy chief editor
Executive editor

professor I.V. Sheshunov
associate professor N.K. Mazina
associate professor S.B. Petrov

Editorial team:

S.A. Dvoryanskiy, professor, Kirov SMU
Ya.Yu. Illek, professor, Kirov SMU
A.G. Kislichko, professor, Kirov SMU
V.A. Kudryavtsev, associate professor, Kirov SMU
S.A. Kukovyakin, professor, Kirov SMU
B.F. Nemtsov, professor, Kirov SMU
N.A. Nikitin, professor, Kirov SMU
B.A. Petrov, professor, Kirov SMU
P.I. Tsapok, professor, Kirov SMU

Editorial board: T.G. Abdullin, professor, Kirov SMU (Russia); V.P. Adaskevich, professor, Vitebsk SMU (Belarus); D. Bani, professor, Florentine university (Italy); A.L. Bondarenko, professor, Kirov SMU (Russia); G.A. Zaitseva, professor, Kirov SMU (Russia); A.E. Kolosov, professor, Kirov SMU (Russia); S.V. Koshkin, professor, Kirov SMU (Russia); A.E. Maltsev, professor, Kirov SMU (Russia); I.O. Pohodenko-Chudakova, professor, Belarusian SMU (Belarus); P. Romagnoli, professor, Florentine university (Italy); T. Ruzichka, professor, Munich university (Germany); A.K. Shadmanov, professor, Andijan SMI (Uzbekistan).

Newsletter staff:

Managing editor: E.I. Rykova
Translators: T.B. Agalakova, N.V. Ogorodnikova

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 № ПИИ 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 newsletter is included to the list of the leading peer-reviewed Russian scientific journals and periodicals for publishing main scientific results of dissertations for Ph.D. degree.

Editorial office address: 610027, Kirov, 112, K. Marx Street, Room 715.

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

Fax: (8332) 64-07-34

E-mail: sbpetrov@mail.ru, kf39@kirovgma.ru

Web site of the newsletter: 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

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА.....	4
Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»4 (обзор литературы)	
Видякина Е.Э., Мальчикова С.В. ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПАХ12	
Гирев Е.А., Заривчацкий М.Ф., Гуляева И.Л., Орлов О.А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДВУХ ОРИГИНАЛЬНЫХ РАНОРАСШИРИТЕЛЕЙ НА ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА17	
Городилова Е.А., Гилева О.С., Кошкин С.В., Халявина И.Н. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА: РОЛЬ ПРОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....20	
Короткова Е.И., Колеватых Е.П., Трофимова Н.П., Короткова О.Л. АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....26	
Леванова О.Г., Куртанидзе И.М. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ.....30	
Мальчикова С.В., Видякина Е.Э. ОЦЕНКА КОМПЛАЕНТНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.....34	
Теплова Н.Н. РАБДОМИОЛИЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (обзор литературы).....37	
Юцковский А.Д., Лешунов Е.В. УЧАСТИЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАЦЕНТЫ В ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДОВ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ45	
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА52	
Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ I СТАДИИ БОРРЕЛИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ.....52	
Дерюгина А.В., Мартусевич А.А., Хламова Ю.Н., Куваева С.С., Мартусевич А.К., Румянцева Т.В. ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ.....57	
Холявицкая Е.М., Колеватых Е.П. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ HELICOBACTERYLORI В ОБРАЗЦАХ ФЕКАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....60	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....64	
Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Кичигина Л.А. МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У РЕБЕНКА С ФЕТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ СИНДРОМОМ.....64	
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА.....67	
Гаврилов Э.Л. ПРИНЦИПЫ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ СЕТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ С НИЗКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ67	
Парамонов И.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ76	
Грушков В.Ф. , Галкин А.А., Перминов К.А., Сапожникова В.В. ПРИМЕНЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПОПРАВК ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНТАЛЬПИИ В ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ84	
СТОМАТОЛОГИЯ90	
Косюга С.Ю., Богомолова Е.С., Беляков С.А. АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ 6, 9 И 12 ЛЕТ90	
Мосеева М.В., Мельчукова З.А. ХАРАКТЕРИСТИКА СВОЙСТВ СЛЮНЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА И РЕЧИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ92	

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	4
Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V. MODERN CLASSIFICATION AND PHARMACOTHERAPY OF «DRY EYE» SYNDROME (review).....	4
Vidyakina Y.E., Malchikova S.V. TYPICAL MISTAKES IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE OUTPATIENT AND INPATIENT STAGES.....	12
Girev E.A., Zarivchackiy M.F., Gulyaeva I.L., Orlov O.A. COMPARATIVE ASSESSMENT OF HOW ORIGINAL RETRACTORS INFLUENCE INTRA-AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN STOMACH CANCER SURGERY.....	17
Gorodilova E.A., Gileva O.S., Koshkin S.V., Halyavina I.N. INTERDISCIPLINARY APPROACHES TO COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED LICHEN PLANUS OF DERMA AND ORAL MUCOSA: THE ROLE OF PROSTHETIC TREATMENT.....	20
Korotkova E.I., Kolevatykh E.P., Trofimova N.P., Korotkova O.L. AUTOIMMUNE MECHANISMS OF FOOD ALLERGY.....	26
Levanova O.G., Kurtanidze I.M. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFECACY OF CONSERVATIVE AND OPERATIVE THERAPY OF PATIENTS WITH OPEN-ANGLE GLAUCOMA	30
Malchikova S.V., Vidyakina Y.E. ASSESSMENT OF COMPLIANCE AND LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONORY DISEASE.....	34
Teplova N.N. RABDOMYOLISIS IN CLINICAL PRACTICE (review).....	37
Yutskovskiy A.D., Leshunov E.V. PARTICIPATION OF PLACENTA DRUGS IN OPTIMIZATION TECHNIQUES OF DERMATOSES COMBINED THERAPY	45
EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS	52
Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. DYNAMICS OF SERUM IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 IN PATIENTS WITH ERYTHEMA MIGRANS OF BORRELIA INFECTION.....	52
Deryugina A.V., Martusevich A.A., Khlamova Yu.N., Kuvaeva S.S., Martusevich A.K., Rumyantseva T.V. ELECTROPHORHETIC MOTILITY OF ERYTHROCYTES IN INFLAMMATION	57
Kholyavitskaya E.M., Kolevatykh E.P. EVALUATION OF EFFICIENCY OF DETECTION HELICOBACTER PYLORI IN SAMPLES OF FAECES IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY.....	60
CLINICAL CASE	64
Averyanova N.I., Rudavina T.I., Kichigina L.A. UROLITHIASIS IN A CHILD WITH FETAL ALCOHOL SYNDROME	64
PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE	67
Gavrilov E.L. THE PRINCIPLE OF TERRITORIAL PLANNING OF NETWORK OF MEDICAL ORGANIZATIONS IN LOW-DENSITY POPULATION LOCATIONS	67
Paramonov I.V. ASSESSMENT OF THE INFECTION SAFETY AND PLASMA QUALITY SYSTEM FOR PLASMA FRACTIONATION	76
<u>Trushkov V.F.</u> , Galkin A.A., Perminov K.A., Sapozhnikova V.V. TOXICOLOGICAL AMENDMENTS APPLICATION TO ASSESS THE POSSIBILITY OF ENTHALPY USAGE IN HYGIENIC RATIONING OF CHEMICALS.....	84
DENTISTRY	90
Kosyuga S.Yu., Bogomolova E.S., Belyakov S.A. ANALYSIS OF THE DENTOALVEOLAR ANOMALIES AND MUSCULOSKELETAL DISEASES ASSOCIATION IN CHILDREN AGED 6, 9 AND 12 YEARS OLD	90
Moseeva M.V., Melchukova Z.A. FEATURE PROPERTIES OF SALIVA IN CHILDREN WITH HEARING AND SPEECH PROBLEMS AND THEIR CORRECTION	92

УДК 617.711-004.1

СОВРЕМЕННЫЕ КЛАССИФИКАЦИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА»

Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В.

*ФГБОУ ВО «Кировский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112),
e-mail: SvetLANa-43bk@mail.ru*

В обзоре литературы проанализированы современные классификации синдрома «сухого глаза», учитывающие многофакторность заболевания. В зависимости от этиологии, механизмов и стадий развития заболевания приведены актуальные принципы лечения.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезная пленка, искусственные слезы, митохондрия.

MODERN CLASSIFICATION AND PHARMACOTHERAPY OF «DRY EYE» SYNDROME

Anisimova S.G., Mazina N.K., Abramova T.V.

*Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027,
Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail:
SvetLANa-43bk@mail.ru*

The literature review analyzes the current classification of the dry eye syndrome taking into account the multifactorial nature of the disease. Some up-to-date treatment guidelines are described depending on the etiology, mechanisms and stages of the disease progression.

Key words: dry eye syndrome, tear film, artificial tears, mitochondrion.

В современном мире за последние два десятилетия достигнуты огромные успехи в лечении ССГ в связи с повышением знаний о патофизиологии заболевания [53]. Повышение знаний по диагностике и лечению ССГ обеспечивает улучшение качества жизни пациента и способствует предотвращению осложнений на ранних сроках заболевания [53].

Классификация ССГ

В 2003 году в Мадриде группой экспертов была предложена тройная классификация ССГ [54], которая позднее была модифицирована более широкой группой экспертов [55]: ССГ является многофакторным заболеванием, связанным с неадекватным взаимодействием между слезной пленкой и эпителием поверхности глаза, возникающим в результате качественных и количественных нарушений в одной или обеих структурах.

Мадридская тройная классификация с учетом многофакторности заболевания включает три критерия:

этиология (более 100 причин сгруппированы в 10 семейств), вид пораженных желез и тяжесть заболевания [54, 55].

На основании полиэтиологичности и многофакторности заболевания в 2002 г. В.В. Бржеский и соавт. предложили все случаи ССГ разделить на две клинические группы: синдромальный у пациентов с системными заболеваниями и симптоматический, развивающийся при анатомических изменениях глазной щели, воздействиях на роговицу и другое [2].

Клиническая классификация ССГ Е.Е. Сомова от 2002 г. включает в себя следующие проявления: хронические конъюнктивит и блефарит, их сочетания, рецидивирующие микро- и макроэрозии эпителии роговицы, сухой кератоконъюнктивит, ксероз конъюнктивы и роговицы, «нитчатый», буллезно-нитчатый кератит, кератомалацию [10].

McCulley с соавторами предложили использовать термины ССГ: гипосекреторный и связанный с повышенным испарением [38]. В рамках конференции National Eye Institute, Bethesda были выделены две патогенетические группы ССГ [46, 43, 21]: дефицит продукции водянистого слоя из-за нарушения функции слезной железы и повышенное испарение слезной жидкости вследствие нарушения функций мейбомиевых желез.

В 2003 году в Москве профессором Г.С. Полуниным с соавторами была опубликована классификация ССГ также по этиологическому фактору: системно-органная, блефароконъюнктивальная, экзогенная, роговичная и комбинированной формы [8].

В 2007 году Международный комитет по ССГ (International Dry Eye Workshop, DEWS) выделил в развитии заболевания три основных постулата [27]:

1. Многофакторность этиологии заболевания.
2. Любые формы ССГ могут взаимодействовать и усиливать друг друга, образуя замкнутый круг. В звеньях патогенеза ССГ ведущая роль отведена гиперосмолярности и воспалению.
3. Рациональная фармакотерапия ССГ в зависимости от тяжести заболевания.

Также Международный комитет разработал следующие классификации ССГ в зависимости от этиологии, механизмов и стадий развития заболевания [27]:

- Недостаточность слезопродукции:
1. Ассоциированный с синдромом Шегрена: первичный и вторичный.
 2. Неассоциированный с синдромом Шегрена: недостаточность слезы, нарушение иннервации, обструкция слезных протоков, системное влияние лекарственных препаратов.

- Нарушение испарения слезной жидкости:
1. Внутренние причины: прием лекарственного препарата «Аккутан» (ретиноиды), снижение мигательных движений, нарушение формы век и разреза глазной щели, снижение мейбомиевого секрета желез.

2. Внешние причины: перенесенные заболевания передней поверхности глазного яблока (аллергические, инфекционные, вирусные), использование контактной коррекции, авитаминоз А, токсическое действие консервантов в глазных каплях.

По тяжести заболевания классификация представлена в таблице 1.

Классификация ССГ по тяжести симптомов

Симптомы	Степень тяжести ССГ			
	1	2	3	4
Дискомфорт (тяжесть и частота)	Легкий, эпизодический (неблагоприятные факторы среды)	Средний, эпизодический или хронический (может возникать независимо от действия неблагоприятных факторов среды)	Тяжелый, частый или постоянный (независимо от действия факторов окружающей среды)	Тяжелый, постоянный, значительно затрудняющий жизнедеятельность
Зрительные симптомы	Нет или эпизодическая легкая усталость	Эпизодические, легкие, ограничивающие деятельность	Хронические и постоянные, ограничивающие деятельность	Постоянные и значительно ограничивают деятельность
Инъекция конъюнктивы	Нет или легкая	Нет или легкая	+/-	+ / ++
Прокрашивание конъюнктивы	Нет или легкое	Непостоянное	От умеренного до выраженного	Выраженное
Тяжесть прокрашивания роговицы	Нет или легкое	Непостоянное	Выраженное в центральной зоне	Глубокие точечные эрозии
Поражение роговицы и нарушение слезной пленки	Нет или легкое	Включения, уменьшение слезного мениска	Нитчатый кератит, нити муцина, увеличение включений	Нитчатый кератит, нити муцина, увеличение включений, эрозирование
Поражение век и мейбомиевых желез	Может наблюдаться дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ)	Может наблюдаться ДМЖ	Часто ДМЖ	Трихиаз, орогование, симблефарон
Время разрыва слезной пленки	Непостоянное	≤ 10 с	≤ 5 с	Незамедлительно
Проба Ширмера	Непостоянная	≤ 10 мм/5 мин	≤ 5 мм/5 мин	≤ 2 мм/5 мин

Таким образом, анализируя вышеизложенные классификации, ССГ является интегрированной патологией слезной пленки, век и поверхности глаза.

Современная фармакотерапия ССГ

Клиническая классификация ССГ отражает многообразие этиологических и патогенетических факторов, следовательно, проводимое лечение должно быть направлено на следующие аспекты:

1. Минимизация избыточного процесса испарения, гиперосмолярности.
2. Стабилизирование слезной пленки.
3. Предотвращение и лечение повреждений роговицы.
4. Стимулирование железистой секреции.
5. Повышение качества и объема слезной пленки.
6. Предотвращение воспалительного процесса [33].

Современные подходы к лечению ССГ включают использование актуальных смазочных материалов (искусственные слезы или биологические заменители), системных антибиотиков (тетрациклин, доксициклин, миноциклин), актуальной противовоспалительной терапии (например, кортикостероиды или иммуномодуляторы, циклоспорин), диеты (употребление омега-3 жирных кислот), а также стимуляторов секреции (например, холинергические препараты) [32]. Кроме фармакологической коррекции заболевания важна роль контроля внешних факторов (например, влажность, электромагнитное излучение, дым, смог) [32].

По мнению Д.Ю. Майчука, комплексное лечение ССГ должно включать 3 аспекта [5]: обязательная противовоспалительная терапия, искусственные слезы, построение алгоритма патогенетической терапии на основе клинической картины ССГ.

Наиболее полно лечение было представлено на Международном комитете (DEWS) в 2007 году в зависимости от тяжести заболевания [27].

Искусственные слезы (смазывающие препараты)

При использовании только монотерапии искусственными слезами наблюдается снижение симптомов проявления ССГ, но они не могут быть полностью устранены [20].

Искусственные слезы должны обладать следующими свойствами:

1. Гипотонические или изотонические растворы, содержащие электролиты (калий, бикарбонаты), поверхностно-активные вещества, различные вязкие агенты.
2. В идеале не должны содержать консерванты.
3. Нейтральная или слабощелочная pH.
4. Осмолярность раствора должна составлять 181–354 мосмоль/л [42].

Электролиты или ионы зарекомендовали себя в лечении ССГ, например, калий участвует в поддержании равномерной толщины роговицы, эпителия, а гидрокарбонаты – муцина [25].

У пациентов с ССГ наблюдается гиперосмолярность (коллоидная осмолярность) слезы, которая вызывает биохимические и морфологические изме-

нения в эпителии. Таким пациентам рекомендованы слезы с гипоосмолярностью [35]. К таким искусственным слезам относятся Hypotears® (230 мосм/л (Novartis Ophthalmics, США) и TheraTears® (181 мосм/л, Advanced Vision, США).

В составе слез в различных концентрациях используют поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, гликоль 400, пропиленгликоль и гидроксипропилцеллюлозу. Но все высоковязкие агенты имеют свойство насыщать на ресницах, вызывают косметический дискомфорт и пациент может отказаться от лечения. Для решения этой проблемы стали использовать препараты с агентами низкой вязкости. К таким агентам относится гидроксипропил-гуар, который добавлен в качестве гелеобразующего агента в раствор, содержащий гликоль 400 и пропиленгликоль, способного связываться с гидрофобными поврежденными участками, обеспечивая им временную защиту [18,19]. К этой группе относится препарат Систейн® (Alcon, США). Во флаконе глазные капли с pH 7.0 находятся в виде жидкости, после инстилляции в конъюнктивальную полость, где pH 7.5–7.8, преобразуется в гель, равномерно покрывая поверхность глаза.

Одним из активных компонентов выделена также гиалуроновая кислота 0,2%, которая себя положительно зарекомендовала в исследованиях [39]. Натриевая соль гиалуроновой кислоты является природным мукополисахаридом, гликозаминогликаном, обладающим мукомиметическим, репаративным и отчасти противовоспалительным эффектом [15]. Репаративное действие проявляется стимулированием регенерации эпителия роговицы и конъюнктивы за счет вовлечения в репаративный процесс рецептора натрия гиалуроната – молекулы CD44 [15]. Количество данного рецептора увеличивается с тяжестью ССГ [15]. Гиалуронат натрия редуцирует экспрессию CD44 выраженнее, чем карбоксиметилцеллюлоза [45]. В искусственных слезах используется в виде натриевой соли (натрия гиалуроната), в водной среде преобразуется в вязкий гель.

К таким препаратам относятся Хило-комод® (Ursapharm, Германия) и Вид-Комод® (Ursapharm, Германия). Отличительной особенностью Хило-комод® является отсутствие консерванта, поэтому данный препарат можно применять и у пациентов с ССГ аллергического генеза. Вид-комод® содержит поливинилпирролидон, обладающий необходимой вязкостью и хорошими адгезивными свойствами по отношению к передней поверхности глаза [7].

На основе гиалуроновой кислоты созданы препараты Артелак Всплеск® и Артелак Баланс® (Baush & Lomb, Германия). Артелак Всплеск содержит 0,24% гиалуроновой кислоты, которая, связываясь с молекулами воды, быстро восстанавливает слезную пленку и показан при лечении транзитного ССГ [3]. Артелак Баланс®, имеющий в составе 0,15% гиалуроновой кислоты и витамин В12, обладающий антиоксидантным действием, рекомендован при легкой и умеренной форме ССГ. Его применение приводит к уменьшению субъективных жалоб, понижению гиперосмолярности и воспаления [59].

К этой группе относится препарат Оксиал® (Baush & Lomb, Германия), содержащий 0,15% гиалуроновой кислоты, и показан для лечения ССГ хронической формы у лиц старше 55 лет [3].

Одной из новых разработок в улучшении муцинового слоя слезной пленки является применение по-

лисахарида семян тамаринда, получаемого из семян растения *Tamarindus indica* [22]. Компонентом семян является беззарядный нейтральный полисахарид, состоящий из основной (напоминающий целлюлозу) и боковых цепей (ксилоза и галактоксилоза) [22]. Наличие разветвленной структуры схоже со строением трансмембранных белков муцинового слоя слезной пленки с осмолярностью 300 мосм/кг, близкой к осмолярности слезной пленки. Полисахарид также обладает способностью повышать свою вязкость с ростом pH, что в свою очередь увеличивает пребывание его на поверхности глазного яблока. К этой группе относится препарат Визин Чистая слеза® (Pfizer, США).

Ряд авторов отмечают, что искусственные слезы на гелевой основе обладают пролонгированным действием, формируя более устойчивую слезную пленку на поверхности роговицы [11]. Такими препаратами являются Офтагель (Santen, Финляндия), Видисик (Baush & Lomb, Германия), Систейн (Alcon, США), Хило-комод (Ursapharm, Германия) и Вид-Комод (Ursapharm, Германия).

Основным компонентом Офтагеля (Santen, Финляндия) является карбомер 974Р, 2,5 мг/г, относящийся к группе химически инертных нерастворимых и нетоксичных акриловых полимеров, который связывает воду на поверхности роговицы, компенсируя муциновый слой [11].

Основой препарата Видисик (Baush & Lomb, Германия) является полиакриловая кислота, которая при смыкании век преобразуется в жидкую фазу, а при открытых веках структурируется в гелевую. Таким образом, создавая коллоидную систему, полиакриловая кислота способна изменяться под действием механических сил [11].

Таким образом, искусственные слезы достаточно эффективны в лечении ССГ. Выбор слезозаменителя производится путем пробных инстилляций препаратов в течение 2–3-х суток. Пациент самостоятельно, руководствуясь субъективными симптомами, определяет наиболее приемлемые для него капли и частоту их инстилляций. Жалобы, возникшие вновь, купируют последовательной инстилляцией препарата. Но следует иметь в виду, что частые (свыше 5 раз в день) инстилляций слезозаменителей способствуют вымыванию из конъюнктивальной полости нативной слезы.

Противовоспалительная терапия

Гиперосмолярность слезной жидкости при ССГ стимулирует выработку медиаторов воспаления, приводящих к дисфункции продуцирующих компонентов слезы клеток или их значительному сокращению с развитием «порочного» круга в патогенезе заболевания [36, 40].

Во многих масштабных исследованиях показана эффективность применения в лечении воспаления при ССГ селективного иммуносупрессивного препарата циклоспорина в различных лекарственных формах [51, 49]. При инстилляциях эмульсии 0,05% отмечается улучшение субъективных симптомов, а при 0,1% – объективных. Исследования показали, что при применении циклоспорина А наблюдается увеличение плотности бокаловидных клеток до 200%. Кроме этого наблюдалось снижение экспрессии иммунных маркеров воспаления (HLA-DR), маркеров апоптоза клеток (FAS-зависимого апоптоза) и провоспалительного цитокина ИЛ-6 со стороны эпителиальных клеток конъюнктивы [17, 57]. При этом также наблю-

дается снижение инфильтрации желез лимфоидными клетками [31, 47].

Кортикостероиды также обладают противовоспалительным эффектом в лечении ССГ. В исследованиях лечения ССГ в комплексной терапии с добавлением кортикостероидов (метилпреднизолон или фторметалон плюс) в сравнении с искусственными слезами и obturацией слезных каналов отмечалось снижение жалоб на раздражение роговицы и инструментально уменьшение зон прокрашивания роговицы флюоресцеином без побочных стероидных эффектов [13, 48]. В.В. Бржеский с соавторами в своих исследованиях показали клиническую эффективность применения 0,01% дексаметазона в сочетании с «гемодезом» [1]. Авторы рекомендуют инстилляцию 0,05% раствора дексаметазона при наличии воспалительного процесса, фолликулярного конъюнктивита [1]. Кортикостероиды переносятся пациентами намного лучше, чем нестероидные противовоспалительные препараты [1].

Системные антибиотики из группы тетрациклинов (миноциклин, доксициклин) обладают тремя важными свойствами в лечении ССГ: антибактериальное, противовоспалительное, антиангиогенное. Антибактериальное свойство проявляется в бактерицидном действии за счет подавления синтеза белка, ингибирования липазы, что способствует нормализации микрофлоры, улучшению состава мейбомиевого секрета [50]. Это свойство тетрациклинов, в частности доксициклина, благотворно сказывается в лечении мейбомиевого блефарита [50]. Противовоспалительное действие тетрациклинов проявляется в способности снижать активность коллагеназы, фосфолипазы А₂, металлопротеиназы, интерлейкина-1 и альфа-1 – фактора некроза опухоли [34]. Антиангиогенные свойства тетрациклинов проявились в купировании новообразования кровеносных сосудов в исследованиях на роговицах кроликов (миноциклин) [26]. Это в будущем будет иметь клиническое значение при таких заболеваниях, как розацеа и опухолевые процессы [58].

Препараты, стимулирующие секрецию

Ограничением к применению данной категории препаратов служит недостаток резервных возможностей слезопroduкции.

К таким препаратам относится агонист P2Y₂ рецепторов Диквафосол (разрешен к применению в Японии и Южной Корее), стимулирующий секрецию водного и муцинового компонентов слезной пленки [52]. Также в 2015 г. было доказано, что Диквафосол на 3% эффективнее улучшает состояние роговицы (по данным пробы с флюоресцеином, теста Ширмера, времени разрыва слезной пленки), чем гиалуронат натрия при той же частоте побочных эффектов [30, 29], но при их комбинации лечебный эффект выше, чем в отдельности [56].

Стимуляцией слезопroduкции также обладают М-холиномиметик пилокарпин в дозе 5 мг перорально у пациентов с синдромом Шегрена. У таких пациентов наблюдалось улучшение состояния роговицы, но нарушалась рефракция в результате побочного эффекта в виде миоза и наблюдалась повышенная потливость [41, 44].

Стимуляция слезопroduкции осуществляется также путем местного или системного использования препаратов, улучшающих микроциркуляцию конъюнктивы или слезной железы. Так, двухстороннее лимфотропное введение в течение 8 дней лекар-

ственной смеси, состоящей из 1,0 мл трентала и 2% раствора лидокаина, в точку на 1,0 см ниже и 1,0 см медиальнее вершины сосцевидного отростка, богатой лимфатическими узлами, приводит к купированию хронической ишемии и гипоксии. Тем самым увеличивается слезопroduкция и состояние глазной поверхности [4].

Выявлено, что эффективными методами стимуляции продукции слезы при гиполакримии умеренной и значительной степеней выраженности являются системный прием пентоксифиллина и прямое или чрезкожное облучение сводов конъюнктивы гелий-неоновым лазером или их комбинация [6].

Биологические заменители слезной жидкости

В качестве заместителей слезы могут использоваться аутосыворотка, сыворотка пуповинной крови, а также секрет слюнных желез [23, 24].

Незаменимые жирные кислоты не могут синтезироваться самостоятельно в организме, поступают с пищей. Омега-6 жирные кислоты являются прекурсором арахидоновой кислоты и некоторых провоспалительных медиаторов липидов (PGE₂ и LTB₄) [28]. Омега-3 жирные кислоты (EPA в рыбьем жире) ингибируют синтез этих липидных медиаторов и образование ИЛ-1 и альфа-ФНО [28]. В исследованиях для улучшения состояния глазной поверхности рекомендуют прием перорально 2 раза в день линолевую и гамма-линолевую кислоты [14].

Таким образом, ССГ у каждого пациента имеет свои причины и свою индивидуальную патологию. В зависимости от тяжести заболевания на Международном подкомитете в 2007 году предложена следующая схема лечения [20, 37, 16]:

Уровень 1 (степень тяжести 1): Коррекция питания и действия неблагоприятных факторов среды, учитывая санитарно-гигиенические и образовательные нормы, устранение системных побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов, применение слезозаменителей (капли, мази, гели), гигиена век.

Уровень 2 (степень тяжести 2, при неэффективности уровня 1): Слезозаменители без консервантов, противовоспалительные средства, применение антибиотиков тетрациклинового ряда (мейбомиил или розацеа), окклюзия слезных точек при отсутствии воспаления, стимуляция секреции, применение очков с увлажняющей камерой.

Уровень 3 (степень тяжести 3, при неэффективности уровня 2): Применение препаратов аутосывороток, контактные лечебные линзы, постоянная obturация слезных точек.

Уровень 4 (степень тяжести 4, при неэффективности уровня 3): Системные противовоспалительные средства, хирургическое лечение.

В зависимости от классификации ССГ по этиологическому фактору профессором Г.С. Полуниным с соавторами предложены следующие схемы лечения [8].

1. Этиотропное лечение системно-органной формы ССГ: основная терапия (цитостатики, аминохинолиновые препараты), антибактериальные препараты (тобрекс, флоксал, нормакс и др.), противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные средства: наклоф, диклоф; кортикостероиды: дексаметазон и др.), десенсибилизирующая терапия (глюконат кальция + аскорбиновая кислота и др.); эфферентная терапия (гемосорбция, плазмаферез), репаративная восстанавливающая терапия (Корнерегель, Хилозар-Комод, Вита-ПОС и др.).

2. Этиотропное лечение блефароконъюнктивальной формы ССГ: гигиена век (Блефаролосьон, Блефарогели 1 и 2), противовоспалительные и анти-септические препараты (Тобрекс, Окуметил, Фуциталмик, Флоксал и др.), антигистаминная терапия (Лекролин, Аллергодил и др.), физиолечение (магнитофорез, фонофорез, электрофорез), репаративная терапия (Корнерегель, Хилозар-Комод, Вита-ПОС и др.) [9].

3. Лечение роговичной формы ССГ: противовоспалительная: нестероидная терапия (Неванак, Наклоф, Диклофенак и др.), кортикостероидная терапия (Дексаметазон и др.), антибактериальная терапия (Тобрекс, Флоксал и др.), десенсибилизирующая терапия (Супрастин, Тавегил и др.), репаративная восстанавливающая терапия (Корнерегель, Хилозар-Комод, Вита-ПОС и др.).

4. Лечение экзогенной формы ССГ: репаративная восстанавливающая терапия (Корнерегель, Хилозар-Комод, Вита-ПОС и др.), средства для гигиены век (Блефаролосьон, Блефарогель 1, Блефарогель 2).

5. Лечение комбинированной формы ССГ.

Лечение пациентов с комбинированной формой ССГ проводится с учетом каждого компонента, вызывающего ССГ.

Для профилактики и лечения ССГ разрабатываются методы системной фармакологической регуляции полноценной слезопродукции и восстановления клеток роговицы и конъюнктивы. Новое направление фармакологии – биоэнергетическая фармакология, которая изучает и разрабатывает способы медикаментозной коррекции нарушенных функций органов и систем через влияние на активность клеточных систем энергопродукции – митохондрий (МХ). В настоящее время основными средствами, регулирующими функции МХ органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс, являются регуляторы энергетического обмена (РЭО), содержащие субстраты цикла трикарбоновых кислот (янтарную, глутаминовую, яблочную кислоты и их соли), или их композиции с кофакторами биологического окисления, биофлавоноидами. Для энерготропной фармакологической коррекции функций органа зрения применяются РЭО, содержащие янтарную кислоту (ЯК) [12].

Фармакологические регуляторы энергетического обмена оказывают следующие эффекты на организм в целом: повышение неспецифической резистентности организма и его систем, антистрессорный, антиишемический, иммуномодулирующий, цитопротекторный, антигипоксический, антиоксидантный, антиоксидантный, антиацидотический (метаболический ацидоз), повышение фармакотерапии заболевания, снижение побочных эффектов лекарств [12]. В связи с этим для повышения клинико-экономической эффективности схем фармакотерапии распространенных заболеваний рекомендуется дополнительное применение препаратов, содержащих янтарную кислоту, в дозах, рекомендованных производителем [12]. Доказано, что применение препаратов янтарной кислоты до 40% повышает клиническую эффективность фармакотерапии основного заболевания, обеспечивая существенный фармакоэкономический эффект в виде снижения коэффициента «затраты-эффективность».

Таким образом, разработка препаратов, увеличивающих продукцию собственной слезы, является более перспективным и физиологичным направлением фармакотерапии. Дальнейший прогресс в рас-

сматриваемой области связан с внедрением лекарств, стимулирующих и сохраняющих нативную слезу без использования инвазивных методов лечения, которые были бы ориентированы на различные патогенетические типы ССГ и вдобавок обладали ресурсосберегающими свойствами и клинико-экономической эффективностью.

Список литературы

1. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата // Пособие для практикующих врачей. Санкт-Петербург, 2009. 108 с.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: «Сага». 2002. 142 с.
3. Егоров Е.А. Гиалуриновая кислота: применение в офтальмологии и терапии синдрома «сухого глаза» // Научно-клиническое рецензионное издание «Клиническая офтальмология». 2013. № 2. С. 71–73.
4. Еременко А.И., Янченко С.В. Возможности использования лимфотропной терапии в лечении синдрома «сухого глаза» // РМЖ «Клиническая офтальмология». 2010. № 1. С. 20.
5. Майчук Д.Ю. Патогенетическое обоснование лечения и профилактики вторичных нарушений слезообразования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2005. 76 с.
6. Матевосова Э.А. Возможности стимуляции секреции слезы у больных с гиполакримией при синдроме «сухого» глаз // автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2009. 24 с.
7. Мосунова Е.П., Абрамова Т.В. Опыт применения раствора Хило-комод фирмы Урсафарм при синдроме «сухого глаза» в Кировской областной клинической больнице // Новое в офтальмологии. 2010. № 2. С. 34–35.
8. Полуни Г.С., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Новая клиническая классификация синдрома сухого глаза // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. № 3. С. 53–56.
9. Полуни Г.С., Каспарова Е. А., Полунина Е.Г., Забегайло А. Блефариты // Медицинская газета. 2007. № 31. С. 9.
10. Сомов Е. Е. Бржеский В.В. Краткое руководство по обследованию и лечению больных с синдромом «сухого глаза» // Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Вель. 2003. 32 с.
11. Фалхут О.С., Полунина Е.В. Рациональный подход в диагностике и лечении синдрома «сухого глаза» // Медицинский совет. 2010. № 5–6. С. 100–104.
12. Шешунов И.В., Мазина Н.К., Хазанов В.А., Мазин П.В. Фармако-экономические эффекты регуляторов энергетического обмена как фактор улучшения качества медицинской помощи // Экономика здравоохранения. 2006. № 12. С. 39–46.
13. Avunduk A.M., Avunduk M.C., Varnell E.D., Kaufman H.E. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study // Am J Ophthalmol. 2003. № 136. P. 593–602.
14. Barabino S., Rolando M., Camicione P., [et al.] Systemic linoleic and gammalinolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component // Cornea. 2003. № 22. P. 97–101.
15. Baudouin C. The pathology of dry eye // Surv Ophthalmol. 2001. Vol. 45. Suppl. 2. P. 211–220.

16. Behrens A., Doyle J.J., Stern L., et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations // *Cornea* 2006. № 25. P. 900–907.
17. Brignole F., Pisella P.J., De Saint Jean M., [et al.] Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporine A // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. № 42. P. 90–95.
18. Christiansen M., Cohen S., Rinehart J., [et al.] Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye // *Curr Eye Res*. 2004. Vol. 28. P. 55–62.
19. Di Pascuale M.A., Goto E., Tseng S.C. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients // *Ophthalmology*. 2004. Vol. 111. P. 783–791.
20. Dry Eye Workshop Management and therapy of dry eye disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop // *Ocul Surf*. 2007. Vol. 5, № 2. P. 163–178.
21. Foulks G.N. Treatment of dry eye disease by the non-ophthalmologist // *Rheum Dis Clin North Am*. 2008. Vol. 34, № 4. P. 987–1000.
22. Gayton J.L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease // *Clin Ophthalmol*. 2009. Vol. 3. P. 405–412.
23. Geerling G., Daniels J.T., Dart J.K., [et al.] Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001. P. 42948–42956.
24. Geerling G., Honnicke K., Schroder C., [et al.] Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000. № 238. P. 45–52.
25. Green K., MacKeen D.L., Slagle T., Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness // *Ophthalmic Res* 1992. Vol. 24. P. 99–102.
26. Habif T.P. Clinical dermatology, 4th ed // St Louis: Mosby-Year Book. 2004. P. 162–189.
27. International Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop // *Ocul Surf*. 2007. Vol. 5, № 2. P. 75–92.
28. James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production // *Am J Clin Nutr*. 2000 № 71(1 Suppl). P. 343–348.
29. Kamiya K., Nakanishi M., Ishii R., Kobashi H., Igarashi A., Sato N., Shimizu K. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study // *Eye (Lond)*. 2012. № 26, Vol. 10. P. 1363–1368.
30. Keating G.M. Diquafosol ophthalmic solution 3%: a review of its use in dry eye // *Drugs*. 2015. № 75, Vol. 8. P. 911–922.
31. Kunert K.S., Tisdale A.S., Stern M.E., Smith J.A. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes // *Arch Ophthalmol*. 2000. № 118. P. 1489–1496.
32. Lemp M.A. Management of dry eye disease // *Am J Manag Care*. 2008. Vol. 14, № 3 (Suppl). P. 88–101.
33. Lemp M.A., Foulks G.N., Devgan U., Trattler W.B., Nichols K.K. The therapeutic role of lipids: Managing ocular surface disease // *Refractive Eyecare for Ophthalmologists*. 2005. Vol. 9 (Suppl). P. 3–15.
34. Li D.Q., Luo L., Chen Z., [et al.] JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells // *Exp Eye Res*. 2006. № 82. P. 588–596.
35. Luo L., Li D., Corrales R., Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface // *Eye Contact Lens* 2005. Vol. 31. p. 186–193.
36. Luo L., Li D.Q., Doshi A., [et al.] Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004. № 45. P. 4293–4301.
37. Matoba A.Y., Harris D.J., Mark D.B., [et al.] Dry eye syndrome, American Academy of Ophthalmology. 2003.
38. McCulley J.P., Shine W.E., Aronowicz J. [et al.] Presumed Hyposecretory/Hyperevaporative KCS: Tear Characteristics // *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003. Vol. 101. P. 141–154.
39. Nelson J.D., Farris R.L. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations: a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca // *Arch Ophthalmol*. 1988. Vol. 106. P. 484–487.
40. Niederkorn J.Y., Stern M.E., Pflugfelder S.C., [et al.] Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis // *J Immunol*. 2006. № 176. P. 3950–3957.
41. Papas A.S., Sherrer Y.S., Charney M., [et al.] Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study // *J Clin Rheumatol*. 2004. № 4. P. 169–177.
42. Perrigan D.M., Morgan A., Quintero S., [et al.] Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants // AR VO 2004 poster session 449.
43. Perry H.D. Dry eye disease: Pathophysiology, classification, and diagnosis // *Am J Manag Care*. 2008. Vol. 4, № 3 Suppl. P. 79–87.
44. Petrone D., Condemi J.J., Fife R., [et al.] Double-blind randomized placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca // *Arthritis Rheum*. 2002. № 46. P. 748–754.
45. Pflugfelder S.C., Solomon A. Dry eye // *Ocular surface disease* / Ed. by. - E. J. Holland, M. J. Mannis, Springer. New York. 2001. P. 49–57.
46. Pflugfelder S.C., Solomon A. Dry eye A. / *Ocular surface disease* // Ed. by. - New York. 2001. P. 49–57.
47. Pflugfelder S.C., Maskin S.L., Anderson B., [et al.] A randomized, doublemasked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance // *Am J Ophthalmol*. 2004. № 138. P. 444–457.
48. Sainz de la Maza Serra S.M., Simon Castellvi C., Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca // *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2000. № 75. P. 751–756.
49. Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K., Reis B.L. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease // *Ophthalmology*. 2000. № 107. P. 631–639.

50. Shine W.E., McCulley J.P., Pandya A.G. Minocycline effect on Meibomian gland lipids in meibomianitis patients // *Exp Eye Res.* 2003. № 76. P. 417–420.
51. Stevenson D., Tauber J., Reis B.L. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial // *Ophthalmology.* 2000. № 107. P. 967–974.
52. Tauber J., Davitt W.F., Bokosky J.E., [et al.] Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye // *Cornea.* 2004. № 23. p. 784–792.
53. The Epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop / *Ocul Surf.* 2007. Vol. 5, № 2. P. 174.
54. The Madrid Triple Classification of Dry Eye / J. Murube [et al.] // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2003. Vol. 78., № 11. P. 587–594.
55. The triple classification of dry eye for practical clinical use / J. Murube [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 15. P. 660–667.
56. Toda I., Ide T., Fukumoto T., Ichihashi Y., Tsubota K. Combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate in patients with dry eye after laser in situ keratomileusis // *Am J Ophthalmol.* 2014. № 157, Vol. 3. P. 616–622.
57. Turner K., Pflugfelder S.C., Ji Z., [et al.] Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion // *Cornea.* 2000. №19. p.492-496.
58. Velicer C.M., Heckbert S.R., Lampe J.W., [et al.] Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer // *JAMA.* 2004. № 291. P. 827–835.
59. Versura P., Profazio V., Giannaccare G., Fresina M., Campos E.C. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye // *Eur J Ophthalmol.* – 2013. №23, Vol. 4. P. 488–495.
7. Mosunova, E. P., Abramova T. V., Novoe v *oftal'mologii*, 2010, no. 2, pp. 34–35.
8. Polunin G. S., Safonova T. N., Polunina E. G., *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya*, 2003, no. 3, pp. 53–56.
9. Polunin G. S., Kasparova E. A., Polunina E. G., *Meditinskaya gazeta*, 2007, no. 31, P. 9.
10. Somov E. E., Brzheskii V.V. *Kratkoe rukovodstvo po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s sindromom «sukhogo glaza». Rukovodstvo dlya vrachei* [A quick guide to examination and treatment of patients with dry eye syndrome" // Manual for doctors]. Saint Petersburg, Vel Publ., 2003. 32 p.
11. Falgout O. S., Polunina E. V., *Meditinskiy sovet*, 2010, no. 5–6, pp. 100–104.
12. Sheshunov I. V., Mazina N. K., Khazanov V. A., Mazin P. V., *Ekonomika zdravookhraneniya*, 2006, no. 12, pp. 39–46.
13. Avunduk A.M., Avunduk M.C., Varnell E.D., Kaufman H.E. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: A clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol.* 2003. No136. pp. 593–602.
14. Barabino S., Rolando M., Camicione P., [et al.] Systemic linoleic and gammalinolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea.* 2003. № 22. pp. 97–101.
15. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001. Vol. 45. Suppl. 2. pp. 211–220.
16. Behrens A., Doyle J.J., Stern L., et al. Dysfunctional tear syndrome: A Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea.* 2006. No 25. pp. 900–907.
17. Brignole F., Pisella P.J., De Saint Jean M., [et al.] Flow cytometric analysis of inflammatory markers in KCS: 6-month treatment with topical cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001. № 42. pp. 90–95.
18. Christiansen M., Cohen S., Rinehart J., [et al.] Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res.* 2004. Vol. 28. pp. 55–62.
19. Di Pascuale M.A., Goto E., Tseng S.C. Sequential changes of lipid tear film after the instillation of a single drop of a new emulsion eye drop in dry eye patients. *Ophthalmology.* 2004. Vol. 111. pp. 783–791.
20. Dry Eye Workshop Management and therapy of dry eye disease: Report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf.* 2007. Vol. 5, No 2. pp.163–178.
21. Foulks G.N. Treatment of dry eye disease by the non-ophthalmologist. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008. Vol. 34, № 4. pp. 987–1000.
22. Gayton J. L. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2009. Vol. 3. pp. 405–412.
23. Geerling G., Daniels J.T., Dart J.K., [et al.] Toxicity of natural tear substitutes in a fully defined culture model of human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001. pp. 42948-42956.
24. Geerling G., Honnicke K., Schroder C., [et al.] Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000. № 238. pp. 45–52.
25. Green K., MacKeen D.L., Slagle T., Cheeks L. Tear potassium contributes to maintenance of corneal thickness. *Ophthalmic Res.* 1992. Vol. 24. pp. 99–102.

References

1. Brzheskii V.V., Astakhov Y. S., Kuznetsova N. Yu. *Zabolevaniya slезnogo apparata. Posobie dlya praktikuyushchikh vrachei* (Diseases of the lacrimal apparatus. A Handbook for practitioners). Saint-Petersburg, 2009. 108 p.
2. Brzheskii V.V., Somov E.E. *Rogovichnokon'yunktival'nyy kseroz (diagnostika, klinika, lechenie)* [Corneal conjunctival xerosis (diagnostics, clinic, treatment)]. SPb, Saga Publ., 2002. 142 p.
3. Egorov E. A., *Nauchno-klinicheskoe retsenzionnoe izdanie «Klinicheskaya oftal'mologiya»*, 2013, no. 2, pp. 71015073.
4. Eremenko A. I., Yanchenko S. V., RMZh *«Klinicheskaya oftal'mologiya»*, 2010, no. 1, p. 20.
5. Maychuk D.Yu. *Patogeneticheskoe obosnovanie lecheniya i profilaktiki vtorichnykh narusheniy slezobrazovaniya. Avtoreferat diss. doktora med. nauk* [Pathogenetic substantiation of the treatment and prevention of secondary disorders of tear production. Abstract of Diss. Dr. med. Sciences]. Moscow, 2005, 76 p.
6. Matevosova E.A. *Vozmozhnosti stimulyatsii sekretsii slezy u bol'nykh s gipolakrimiey pri sindrome «sukhogo» glaza.* [The possibility of stimulating the secretion of tears in patients with hyponatremia in the syndrome of «dry» eye]. Abstract of Diss. Cand. of med. Sciences. Moscow, 2009, 24 p.

26. Habif T.P. Clinical dermatology, 4th ed. *St Louis: Mosby-Year Book*. 2004. pp. 162–189.
27. International Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007. Vol. 5, No 2. pp. 75–92.
28. James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000. No 71. 1 Suppl. pp. 343–348.
29. Kamiya K., Nakanishi M., Ishii R., Kobashi H., Igarashi A., Sato N., Shimizu K. Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study. *Eye (Lond)*. 2012. No 26, Vol. 10. pp. 1363–1368.
30. Keating G.M. Diquafosol ophthalmic solution 3%: a review of its use in dry eye. *Drugs*. 2015. No 75, Vol. 8. pp. 911–922.
31. Kunert K.S., Tisdale A.S., Stern M.E., Smith J.A. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. *Arch Ophthalmol*. 2000. No 118. pp. 1489–1496.
32. Lemp M.A. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care*. 2008. Vol. 14, No 3 (Suppl). pp. 88–101.
33. Lemp M.A., Foulks G.N., Devgan U., Trattler W.B., Nichols K.K. The therapeutic role of lipids: Managing ocular surface disease. *Refractive Eyecare for Ophthalmologists*. 2005. Vol. 9 (Suppl). pp. 3–15.
34. Li D.Q., Luo L., Chen Z., [et al.] JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1 β , TNF- α and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2006. No 82. pp. 588–596.
35. Luo L., Li D., Corrales R., Pflugfelder S. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens*. 2005. Vol. 31. pp. 186–193.
36. Luo L., Li D.Q., Doshi A., [et al.] Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004. No 45. pp. 4293–4301.
37. Matoba A.Y., Harris D.J., Mark D.B., [et al.] *Dry eye syndrome*, American Academy of Ophthalmology. 2003.
38. McCulley J.P., Shine W.E., Aronowicz J. [et al.] Presumed Hyposecretory/Hyperevaporative KCS: Tear Characteristics. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2003. Vol. 101. pp. 141–154.
39. Nelson J.D., Farris R.L. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol*. 1988. Vol. 106. pp. 484–487.
40. Niederkorn J.Y., Stern M.E., Pflugfelder S.C., [et al.] Desiccating stress induces T cell-mediated Sjogren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis. *J Immunol*. 2006. No 176. pp. 3950–3957.
41. Papas A.S., Sherrer Y.S., Charney M., [et al.] Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *J Clin Rheumatol*. 2004. No 4. pp. 169–177.
42. Perrigan D.M., Morgan A., Quintero S., [et al.] Comparison of osmolarity values of selected ocular lubricants. *AR VO 2004 poster session 449*.
43. Perry H.D. Dry eye disease: Pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care*. 2008. Vol. 4, No 3 Suppl. pp. 79–87.
44. Petrone D., Condemi J.J., Fife R., [et al.] Double-blind randomized placebocontrolled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002. No 46. pp. 748–754.
45. Pflugfelder S. C., Solomon A. Dry eye. *Ocular surface disease*. Ed. by. - E. J. Holland, M. J. Mannis, Springer. 2001. pp. 49–57.
46. Pflugfelder S. C., Solomon A. Dry eye A. *Ocular surface disease*. Ed. by. - New York. 2001. pp. 49–57.
47. Pflugfelder S.C., Maskin S.L., Anderson B., [et al.] A randomized, doublemasked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol*. 2004. No 138. pp. 444–457.
48. Sainz de la Maza Serra S.M., Simon Castellvi C., Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and punctal occlusion for severe keratoconjunctivitis sicca. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2000. No 75. pp. 751–756.
49. Sall K., Stevenson O.D., Mundorf T.K., Reis B.L. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000. No 107. pp. 631–639.
50. Shine W.E., McCulley J.P., Pandya A.G. Minocycline effect on Meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res*. 2003. No 76. pp. 417–420.
51. Stevenson D., Tauber J., Reis B.L. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. A dose-ranging, randomized trial. *Ophthalmology*. 2000. No 107. pp. 967–974.
52. Tauber J., Davitt W.F., Bokosky J.E., [et al.] Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2004. No 23. pp. 784–792.
53. The Epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007. Vol. 5, No 2. P. 174.
54. The Madrid Triple Classification of Dry Eye. J. Murube [et al.] *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol*. 2003. Vol. 78, No 11. pp. 587–594.
55. The triple classification of dry eye for practical clinical use. J. Murube [et al.] *Eur. J. Ophthalmol*. 2005. Vol. 15. pp. 660–667.
56. Toda I., Ide T., Fukumoto T., Ichihashi Y., Tsubota K. Combination therapy with diquafosol tetrasodium and sodium hyaluronate in patients with dry eye after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*. 2014. No 157, Vol. 3. pp. 616–622.
57. Turner K., Pflugfelder S.C., Ji Z., [et al.] Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. *Cornea*. 2000. No 19. pp. 492–496.
58. Velicer C.M., Heckbert S.R., Lampe J.W., [et al.] Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. *JAMA*. 2004. No 291. pp. 827–835.
59. Versura P., Profazio V., Giannaccare G., Fresina M., Campos E.C. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2013. No 23, Vol. 4. pp. 488–49

ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ ЭТАПАХ

Видякина Е.Э., Мальчикова С.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kev17@mail.ru

В работе приведены материалы исследования типичной практики ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на амбулаторном и стационарном этапах в медицинских организациях Кировской области. Было изучено 67 медицинских карт амбулаторного пациента и 143 карты стационарного пациента на предмет соответствия имеющейся практики действующим национальным и международным рекомендациям. Сложившаяся тактика фармакотерапии стабильного течения ХОБЛ и ее обострения в амбулаторно-поликлинических условиях в целом соответствует национальным рекомендациям по ХОБЛ. Основными ошибками являются: отсутствие назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при наличии показаний или их использование при отсутствии показаний, недостаточное использование бронхолитиков пролонгированного действия. В стационаре только 47,5% пациентов получают терапию, рекомендованную нормативными документами. Рациональная базисная терапия, своевременная эффективная терапия обострений позволят повысить эффективность лечения, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, уменьшить экономическое бремя ХОБЛ на бюджет.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ремиссия, обострение, стационарный этап, амбулаторный этап, типичные ошибки.

TYPICAL MISTAKES IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE OUTPATIENT AND INPATIENT STAGES.

Vidyakina Y.E., Malchikova S.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kev17@mail.ru

The paper presents the study of a typical practice management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the outpatient and inpatient stages in medical institutions of Kirov region. 67 out-patient and 143 in-patient cases have been studied to check compliance of existing practice with current national and international health

care recommendations on COPD. The traditional pharmacotherapy for a stabilized course of COPD and the disease exacerbation in outpatients at most part follow the recommendations, regulated by the national guidelines for COPD. The main failures detected are: lack of medically administered inhaled glucocorticosteroids (IGCs) if there are indications or their irrelevant usage, insufficient use of bronchodilators with prolonged action. In hospital, only 47.5% of patients receive treatment in accord with recommended regulations. Rational basis of therapy, timely and effective treatment for exacerbations will improve the efficiency of treatment, increase the duration and quality of life, reduce the economic burden of COPD management on the budget.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, remission, exacerbation, in-patient and outpatient treatment, common mistakes.

Введение

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой. В соответствии с прогнозом экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2020 году ХОБЛ станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [3].

По данным, приведенным на российском пульмонологическом конгрессе 2015 года, распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 15,3%. В связи с этим особую значимость приобретают проблемы рационального лечения ХОБЛ [2, 14].

ХОБЛ – высокозатратное заболевание, наносящее значительный экономический ущерб государственной системе здравоохранения и обществу [2, 12]. Широкое распространение ХОБЛ в России со снижением качества жизни больных и частыми смертельными исходами диктует необходимость рационального подхода к выбору схемы медикаментозного лечения [1]. Важным моментом в планировании комплекса лечебных мероприятий больного ХОБЛ является назначение адекватной медикаментозной терапии, имеющей, согласно рекомендациям GOLD, высокий уровень доказательности (А) [9, 13, 15]. Согласно требованиям ВОЗ (WHO, 2004), предъявляемым к современным лекарственным средствам, эффективность, безопасность, доступность и приемлемость для пациента – важнейшие критерии, позволяющие оценить соотношение риск-польза лекарственного средства, а в конечном итоге – эффективность и безопасность фармакотерапии [4, 6]. В настоящее время для практического здравоохранения разработаны следующие нормативные акты по хронической обструктивной болезни легких: Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких, 2014 г.; Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика ХОБЛ (COLD, пересмотр 2014 г.); приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1214н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких»; распоряжение министерства здравоохранения Кировской области от 24.08.2015 № 840 «Об утверждении регионального клинического протокола диагностики и лечения ХОБЛ». Рациональная базисная терапия, профилактика обострений,

своевременная эффективная терапия обострений на амбулаторном этапе помогут существенно замедлить прогрессирование заболевания и сократят процент дорогостоящих госпитализаций. Это позволит сэкономить и перераспределить денежные ресурсы, повысить эффективность и качество лечения, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов.

Материал и методы

Для анализа тактики врача поликлиники случайным образом были выбраны 67 медицинских карт амбулаторных пациентов, состоящих на диспансерном учете в медицинских организациях г. Кирова и Кировской области с данной нозологией. Медицинская документация изучалась за 2012 год.

Для анализа тактики врача стационара случайным образом были выбраны 143 медицинские карты стационарных пациентов, госпитализированных в терапевтические или пульмонологические отделения г. Кирова по поводу ХОБЛ в 2012 году. Поводом для госпитализации послужило обострение.

Оценивались анамнестические данные пациентов с ХОБЛ, соответствие проводимого обследования и назначаемой терапии современным национальным и международным рекомендациям, действующим стандартам.

Результаты и их обсуждение

Обращает на себя внимание, что в 47,1% случаев в медицинских картах амбулаторного пациента отсутствуют данные анамнеза о действии поллютантов, что приводит к затруднению дифференциальной диагностики. Имеет место неверная трактовка результатов функции внешнего дыхания (ФВД) и, как следствие, вынесение неправильной степени тяжести заболевания. Так, из 7 пациентов с «легкой» ХОБЛ у 28,6% пациентов степень тяжести занижена, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) соответствует средней тяжести. У 15% пациентов с ХОБЛ средней тяжести в медицинской документации отсутствуют данные об ОФВ₁, у 21,2% из них степень тяжести занижена, у 6 пациентов ОФВ₁ соответствует тяжелой ХОБЛ, у 1 – крайне тяжелой. У 11,5% пациентов с тяжелой ХОБЛ также отсутствуют данные ФВД в медицинской документации, у 7,7% из них степень тяжести завышена и соответствует средне-тяжелой ХОБЛ, у 7,7% степень тяжести занижена и соответствует крайне тяжелой ХОБЛ. Необходимо также отметить, что только у 5 пациентов (7,5%) был проведен бронхолитический тест. Степень дыхательной недостаточности определяется исключительно по субъективным данным, газы крови исследуются только в пульмонологических стационарах, сатурация кислорода не определяется ни на приемах пульмонологов, ни участковых терапевтов. Следствием неверной оценки степени тяжести ХОБЛ является неадекватный объем назначаемой терапии.

В соответствии с современными национальными и международными рекомендациями объем лечения при стабильном течении ХОБЛ зависит от тяжести течения, выраженности бронхиальной обструкции, частоты обострений, наличия дыхательной или правожелудочковой недостаточности, сопутствующих заболеваний. Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов, уменьшения частоты и тяжести обо-

стрений, улучшения качества жизни и повышения толерантности к физической нагрузке. Особое место среди ЛС, используемых для терапии ХОБЛ в стабильном периоде, занимают бронходилататоры, которые являются основой базисного лечения и рекомендуются в качестве препаратов первой линии при всех степенях тяжести заболевания. Препаратами, способными контролировать течение заболевания являются: антихолинергические препараты короткого (КДАХ) и длительного действия (ДДАХ), β_2 -агонисты короткого (КДБА) и длительного действия (ДДАХ), метилксантины, ИГКС, ингибитор фосфодиэстеразы-4 и их комбинации [7, 16].

Из 67 пациентов 13,2% не получали никакой терапии. Монотерапия ипратропия бромидом была назначена 3% пациентов. 20,9% человек получали двухкомпонентную терапию фиксированной комбинацией ипратропия бромида и фенотерола. Таким образом, 23,9% больных постоянно получали только короткодействующие бронходилататоры: М-холиноблокатор или его комбинацию с β_2 -агонистом. При этом короткодействующие бронхолитики по потребности показаны только для пациентов с легкой ХОБЛ, составившей в нашей выборке 10,4%. Комбинацию ДДБА (длительно действующий β_2 -агонист) и ИГКС (во всех случаях фиксированную) без назначения препаратов других групп получали 3% пациентов. 50,9% пациентов получали трехкомпонентную терапию, большинство из них – 47,9% – ИГКС в комбинации с короткодействующими или длительно действующими β_2 -агонистами и М-холиноблокаторами, при этом наиболее распространенная комбинация ИГКС+ДДБА+ДДАХ+КДБА+КДАХ (19,4%).

Во всех случаях при комбинации КДАХ (короткодействующий антихолинергический препарат) и КДБА (короткодействующий β_2 -агонист) подразумевалась фиксированная комбинация ипратропия бромида и фенотерола, ДДАХ (длительно действующий антихолинергический препарат) – всегда тиотропия бромид, КДАХ – ипратропия бромид, ИГКС+ДДБА – фиксированная комбинация.

Из 7 пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести только 1 (14,3%) получал терапию в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ 2014 года в виде монотерапии короткодействующими β_2 -агонистом или М-холиноблокатором, 3 пациента (42,9%) получали завышенный объем медикаментозной терапии (длительно действующие бронхолитики в составе 2- или 3-компонентной терапии), 3 (42,8%) не получили никаких рекомендаций по лечению.

Из 33 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести 6 человек (18,2%) вообще не получали лечения, 1 пациент (3,0%) получал монотерапию короткодействующим бронхолитиком (М-холиноблокатором – ипратропия бромид), 1 пациент (3,0%) получал многокомпонентную терапию с использованием ИГКС, β_2 -агониста, М-холиноблокатора и теофиллина. 45,5% пациентов получали двухкомпонентную терапию, из них: 80,0% – фиксированная комбинация короткодействующих β_2 -агониста и М-холиноблокатора; 6,7% КДБА+ДДАХ, 13,3% – фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС. 30,3% пациентов получали трехкомпонентную терапию, из них: 70,0% – ИГКС+ДДБА+ДДАХ, 20,0% – короткодействующие β_2 -агонист+М-

холиноблокатор+теофиллин; 10,0% – короткодействующие β_2 -агонист+М-холиноблокатор+ИГКС. Таким образом, необходимо отметить, что только 5 человек получали терапию в соответствии с федеральными рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ 2014 года (15,0%), 9 человек (27,3%) получали завышенный объем терапии (преимущественно назначение ИГКС при отсутствии показаний), 13 человек (39,4%) получали недостаточную терапию (отсутствие длительно действующих бронхолитиков).

Среди пациентов с тяжелой ХОБЛ 7,7% пациентов не получали никакой терапии, 7,7% получали двухкомпонентную терапию (фиксированная комбинация короткодействующих β_2 -агониста и М-холиноблокатора и фиксированная комбинация ДДБА и ИГКС). Один пациент (3,8%) получал многокомпонентную терапию (β_2 -агонист+М-холиноблокатор+ИГКС+теофиллин). Подавляющее большинство пациентов получали трехкомпонентную терапию – 80,8%, из них у 52,0% использовалась комбинация β_2 -агонист+М-холиноблокатор+ИГКС (при этом применялась фиксированная комбинация КДБА+КДАХ, фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС и ДДАХ); у 14,3% – фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС с ДДАХ, у 9,5% фиксированная комбинация КДБА+КДАХ в сочетании с фиксированной комбинацией ДДБА+ИГКС, у 9,5% фиксированная комбинация КДБА+КДАХ в сочетании ИГКС; по 4,7% пациентов получали следующие комбинации: фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС в сочетании с КДАХ; фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС в сочетании с ДДАХ и КДАХ; фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС в сочетании с ДДАХ и КДБА. Таким образом, среди 26 пациентов с тяжелой ХОБЛ лечение получали в полном объеме в соответствии с федеральными рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ 2014 г. – 20 человек (73,1%), получали терапию в недостаточном объеме (отсутствие ИГКС и/или длительно действующих бронхолитиков) – 5 человек (19,2%), отсутствует рекомендованное лечение у 7,7% человек.

Пациент с крайне тяжелой ХОБЛ получал терапию в рекомендованном объеме – трехкомпонентная терапия из комбинации β_2 -агонист+М-холиноблокатор+ИГКС (при этом применялась фиксированная комбинация КДБА+КДАХ, фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС и ДДАХ).

Таким образом, при анализе тактики ведения пациентов с ХОБЛ на амбулаторном этапе можно отметить следующее. Необоснованно назначаются ИГКС у 16,4% пациентов, у 4,5% пациентов отмечается завышенный объем терапии длительно действующими бронхолитиками. Вместе с тем 40,3% пациентов при наличии показаний не получают ДДБА и ДДАХ. Вместо длительно действующих препаратов используются препараты с коротким действием из этих же групп. 10,5% больных не были назначены ИГКС при наличии показаний.

Кроме того, при анализе амбулаторных карт были выявлены следующие дефекты. Имеет место нерациональное назначение комбинаций препаратов одной группы у 4,5% пациентов, например: серетид+форадил комби, беродуал+спирива+атровент, серетид+симбикорт. Не всегда в рекомендациях указываются дозы препаратов, продолжительность их

приема, режим дозирования – в 31% случаев. При наличии показаний, при обострении ХОБЛ, не рассматривается программа лечения, не используются или используются в низких дозах системные глюкокортикостероиды (СГКС), что ведет к затягиванию продолжительности обострения, последующим госпитализациям – у 22% пациентов. Используются недостаточные дозы бромгексина, АЦЦ, либо просто имеется рекомендация – «отхаркивающие препараты». Ингаляционный глюкокортикостероид клендил назначается по потребности, что говорит об отсутствии знаний о действии и показаниях к назначению препарата. Назначаются препараты, не входящие в рекомендации: витамин Е и аевит – 3%, глюконат кальция – 9%.

При вышеописанном подходе к базисной терапии у 56,7% пациентов (38 человек) наблюдались обострения в течение года (от 1 до 5 раз в год), средняя частота обострений среди всех пациентов с ХОБЛ – 2,1±1,2 раза в год. При этом 66,2% обострений лечатся стационарно. Необходимо отметить, что 11 пациентов (16,4%) при обострении вообще не получали никакой терапии.

Основу лечения обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях составляют ЛС четырех групп: антибактериальные средства для системного применения назначались в 32,8% случаев обращения за медицинской помощью; муколитические средства назначались в 65,8% обращений; бронхолитики назначались в 31,3% случаев обращений. При обострении получали СГКС 7 пациентов (18,4%). Из них преднизолон, являющийся «золотым стандартом» для пациентов с ХОБЛ, – 5 больных (71,4%). Кроме этого, более чем у половины пациентов (57,1%), получавших терапию СГКС, использовались недостаточные дозы (в 2–3 раза меньше установленных клиническими рекомендациями). Частота назначений и интенсивность применения средств для бронхолитической терапии, интенсификация применения которой при обострении ХОБЛ рекомендуется в первую очередь, занимает лишь третье место в структуре назначений, уступая муколитическим и противомикробным средствам.

Спектр наиболее часто применяемых антибактериальных средств представлен амоксициллином, в большинстве случаев ингибиторозащищенным (38,6%); цефалоспорины 3-го поколения (27,3%), макролидами (20,5%), фторхинолонами (13,6%), что соответствует рекомендациям.

Согласно приказа МЗ и СР РФ № 271 от 23.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких», обязательными исследованиями у 100% пациентов в стадии ремиссии являются ЭКГ, ФВД, рентгенография органов грудной клетки, ОАК, общий анализ мокроты [11]. На практике 76% пациентов проводятся ЭКГ и рентгенография ОГК, 88% – ОАК, 55% – ФВД и 42% – общий анализ мокроты.

Кроме замечаний по программе обследования, лечения, диспансерного наблюдения, при анализе амбулаторных карт были выявлены дефекты оформления диагнозов: не указывается тип ХОБЛ, фаза, степень дыхательной недостаточности. Отсутствует распределение пациентов по группам А, В, С, Д. Ни в одной амбулаторной карте не встретился диагноз крайне тяжелой ХОБЛ, хотя данные ФВД свидетель-

ствуют о ее наличии (у 4,5% пациентов). ХОБЛ легкой степени тяжести встретилась только в одной амбулаторной карте (1,5%), что свидетельствует о том, что отсутствует своевременная диагностика заболевания на ранних стадиях. Обращает на себя внимание низкий процент выявления ХОБЛ у прикрепленного населения – 0,4–0,6% (при распространенности ХОБЛ в мире 10,1±4,8%) [5, 8].

При анализе ведения пациентов с ХОБЛ на стационарном этапе выявлено следующее. Поводом для госпитализации послужило обострение у 97% пациентов. У 16 человек (11,2%) в историях болезни отсутствуют данные о действии поллтогантов. Обращает на себя внимание неверная трактовка результатов ФВД и, как следствие, вынесение неправильной степени тяжести заболевания. Так, у 18,2% пациентов с ХОБЛ средней тяжести степень занижена: у 9,1% ОФВ₁ соответствует тяжелой ХОБЛ и у 9,1% – крайне тяжелой. У 2,9% пациентов с тяжелой ХОБЛ степень тяжести завышена и соответствует среднетяжелой, а у 23% степень тяжести занижена и соответствует крайне тяжелой ХОБЛ. У 44,1% пациентов в истории болезни отсутствуют данные о проведении ФВД и величине ОФВ₁. Следствием неверной оценки степени тяжести ХОБЛ является неадекватный объем назначаемой терапии.

Анализируя ведение пациентов с обострением ХОБЛ на госпитальном этапе, можно отметить следующее. Терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями в стационаре получают 47,5% пациентов, причем данная цифра сопоставима и для терапевтического отделения, и для специализированного пульмонологического стационара. Необоснованно назначаются ИГКС у 28% пациентов, и этот показатель в 2 раза выше в пульмонологическом отделении. Системные глюкокортикостероиды используются у 61,1% пациентов, причем в терапевтическом отделении их используют на 17% чаще, при этом в 84% случаев применяется дексаметазон. А в пульмонологическом отделении у 94% пациентов используется преднизолон. Кроме этого, у 59,1% пациентов, получавших терапию СГКС, использовались недостаточные дозы (в 2–3 раза меньше рекомендованных клиническими рекомендациями), и это на 32% чаще встречается у пациентов терапевтического отделения.

65,1% пациентов получали антибактериальную терапию, причем на 40% чаще эти препараты назначались в терапевтическом отделении. Преимущественно использовались препараты группы цефалоспоринов 3-го поколения (62,8%), защищенных пенициллинов (30,5%), макролидов (19,6%), нереспираторных фторхинолонов (12,4%). Таким образом, в основном антибактериальная терапия соответствует рекомендациям (кроме последней позиции). По данным литературы, бактерии являются причиной обострений ХОБЛ примерно в 50% случаев [8].

9% пациентов как терапевтического, так и пульмонологического стационара получают терапию антикоагулянтами, данные препараты не рекомендуются к применению у пациентов с ХОБЛ ни одним руководством. Практически всем пациентам проводилась небулайзерная терапия бронхолитиками и отхаркивающими препаратами. Не соблюдается рекомендация по переводу пациентов при обострении

ХОБЛ на короткодействующие бронхолитики, не выдерживается рекомендуемая кратность применения этих препаратов.

На основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 мая 2007 г. № 327 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)» обязательными к исполнению исследованиями на стационарном этапе являются: ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ОАК, микроскопия мазков мокроты, бактериологическое исследование мокроты, ФВД, пульсоксиметрия, исследование рН, уровня кислорода и углекислого газа в крови [10]. Из рекомендованных к обязательному выполнению у всех пациентов с ХОБЛ на госпитальном этапе исследований на деле было проведено: ЭКГ – 94% пациентов, рентгенография органов грудной клетки – 81,1%, ОАК – 96,5%, микроскопия мазков мокроты – 82,5%, бактериологическое исследование мокроты – 0%, ФВД – 35,7%, пульсоксиметрия – 13,8%, исследование рН, уровня кислорода и углекислого газа в крови – 2,8%.

Заключение

Таким образом, все этапы лечения больных ХОБЛ (амбулаторный и стационарный этапы) выявили общие закономерности и недостатки в ведении данной категории пациентов. При проведении базисной терапии предпочтение не всегда отдается препаратам, регламентируемым действующими рекомендациями по ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о недостаточном использовании в стадии ремиссии пролонгированных бронхолитиков (которые на практике заменяются препаратами короткого действия) и необоснованно завышенном назначении ИГКС. На стационарном этапе отсутствует перевод пациентов на короткодействующие бронхолитики, проводится неэффективная терапия СГКС, чрезмерно используются антибактериальные препараты.

Имеет место крайне низкая выявляемость ХОБЛ. Нерегулярное диспансерное наблюдение пациентов, ошибки при обследовании и назначении базисной терапии, неэффективная работа программ обучения и, как следствие, нерегулярный прием лекарственных препаратов снижают приверженность больных к лечению, эффективность проводимой терапии, способствуют развитию обострений и осложнений заболевания. Факторами, определяющими эффективность лечения ХОБЛ, являются: образование пациентов, профилактика и борьба с курением, вакцинопрофилактика, выполнение действующих рекомендаций в части базисной терапии, контроль за выполнением назначений пациентом.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких // Справочник поликлинического врача. 2009. № 11. С. 27–31.
2. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты // Пульмонология. 2010. № 4. С. 99–103.
3. Игнатьев В.А., Титова О.Н., Гулятьева О.И. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб //

Вестник Санкт-Петербургского университета. 2007. № 4. С. 37–46.

4. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ. / под ред. И.Н. Денисова и соавт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. 1248 с.

5. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Справочник поликлинического врача. 2011. № 3. С. 42–45.

6. Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Основы доказательной фармакологии // СПб., 2000. 235 с.

7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мецзякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких», 2014.

8. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких», 2013.

9. Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Современная противовоспалительная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2012. № 6. С. 73–76.

10. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)», приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 мая 2007 г. № 327.

11. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких», приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 271 от 23 ноября 2004 г.

12. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. РБОФ «Качество жизни», НИИ КЭФФ, М.: 2009.

13. Celli B.R., MacNee W. et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur Respir J. 2004; 23: 932–46.

14. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. P. 523–532.

15. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/ fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo- controlled TORCH study // Respir. Res. 2009. № 10. P. 59.

16. GOLD, 2014.

References

1. Avdeev S.N. The choice of optimal therapy in the early stages of chronic obstructive lung disease. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha – Handbook of outpatient clinics doctor*, 2009, № 11, pp. 27–31.

2. Arkhipov V.V. Chronic obstructive lung disease: pharmaco-economic aspects. *Pul'monologiya – Pulmonology*, 2010, № 4, pp.99–103.

3. Ignat'ev V.A., Titova O.N., Gul'tyaeva O.I. COPD: epidemiology and economic damage. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta - Vestnik of Saint Petersburg University*, 2007, № 4, pp. 37–46.

4. Denisov I.N. et al. (ed). Transl. from English.

Klinicheskie rekomendatsii, osnovannye na dokazatel'noi meditsine. [Clinical recommendations based on evidence-based medicine]. Moscow, GEOTAR-Media, 2001, 1248 p.

5. Ovcharenko S.I. Chronic obstructive lung disease: current situation in Russia and ways of its overcoming. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha – Directory of outpatient physician*, 2011, № 3, pp. 42–45 .

6. Khveshchuk P.F., Rudakova A.V. *Osnovy dokazatel'noi farmakoterapii* [Evidence-based pharmacotherapy]. SPb., 2000. 235 p.

7. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Belevskii A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., «Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh» [“Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive lung disease”], 2014.

8. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. «Federalie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh» [“Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive lung disease”], 2013.

9. Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Modern anti-inflammatory therapy in patients with chronic obstructive lung disease. *Tерапевтический архив – Therapeutic archive*, 2012, № 6, pp. 73–76.

10. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)», приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 мая 2007 г. N 327 [About approval of the standard medical care for patients with chronic obstructive lung disease (with secondary care)], the order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation from may 11, 2007, № 327.

11. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких», приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 271 от 23 ноября 2004 [About approval of the standard of care for patients with chronic obstructive lung disease], order of Ministry of health and social development of the Russian Federation № 271 of November 23, 2004.

12. *Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya bronkhial'noi astmy i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v Rossiiskoi Federatsii*. [Socio-economic burden of asthma and chronic obstructive lung disease in the Russian Federation]. RBOF “Quality of life”, Institute of KEFF, Moscow, 2009.

13. Celli B.R., MacNee W. et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.*, 2004; 23: 932–46.

14 Halbert R. J., Natoli J. L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2006, vol. 28, pp. 523–532.

15. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/ fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009, vol. 10, P. 59.

16. GOLD, 2014.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДВУХ ОРИГИНАЛЬНЫХ РАНОРАСШИРИТЕЛЕЙ НА ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ХИРУРГИИ РАКА ЖЕЛУДКА

¹Гирев Е.А., ²Заривчацкий М.Ф., ²Гуляева И.Л.,
²Орлов О.А.

¹Пермский краевой онкологический диспансер,
Пермь, Россия (614066, г. Пермь, ул. Советской
Армии, 12), e-mail: girev@bk.ru.

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. академика Е.А.
Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
(614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26)

Проведена сравнительная оценка качества операционного доступа, интраоперационных осложнений и послеоперационного выздоровления пациентов при различных методиках улучшения операционного доступа в хирургическом лечении рака желудка.

Проведена сравнительная оценка метрических показателей «окна» операционной раны при различных инструментальных методиках создания операционного доступа у двух групп пациентов (n=25 и n=25). Определяли глубину операционной раны, угол операционного действия, угол наклона оси операционного действия. Определялась величина интраоперационной кровопотери, наличие интраоперационных и послеоперационных осложнений.

При применении ранорасширителя РГФ-2 уменьшалась глубина операционной раны с 64,5 до 63 мм, увеличивался УОД на 6,5° и УНООД – на 1,1° в сравнении с пациентами, у которых был применен ранорасширитель РГФ-1, что свидетельствовало об улучшении качества операционного доступа.

Средняя величина интраоперационной кровопотери у пациентов, перенесших гастрэктомию, была примерно равной (в основной группе – 216,4±22,57, группе сравнения – 272± 26,44, p=0,1) и относилась к 1-му классу кровопотери (до 750 мл), но в основной группе была на 55,6 мл меньше, чем в группе сравнения. Количество различных послеоперационных осложнений в основной группе составило: в основной группе – 4%, а в группе сравнения – 8%. Тяжесть осложнений в основной группе была ниже. Все случаи различных осложнений в исследуемой группе закончились выздоровлением.

Применение ранорасширителя РГФ-2 при операции гастрэктомии улучшает качество операционного доступа и ведет к снижению интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: ранорасширитель, операционный доступ, рак желудка, осложнения.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF HOW ORIGINAL RETRACTORS

INFLUENCE INTRA-AND POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN STOMACH CANCER SURGERY

¹Girev E.A., ²Zarivchackiy M.F., ²Gulyaeva I.L., ²Orlov O.A.

¹Perm Regional Oncologic Dispensary, Perm, Russia
(614066, Perm, Sovetskoy Armii Street, 12), e-mail:
girev@bk.ru.

²Academician E.A. Wagner Perm State Medical
University, Perm, Russia (6140990, Perm,
Petropavlovskaya Street, 26)

The work involved comparative assessment of surgical approach quality, intraoperative complications, postoperative recovery outcomes in patients. Various instrumental techniques improving surgical approach during the gastric cancer treatment were applied.

Comparative assessment of metric indices of surgical wound opening with different instrumental methods to make the surgical approach was held. Patients were divided into 2 groups (n=25 and n=25). We measured the depth of the surgical wound, the angle of the surgical action, the axis inclination angle of the surgical action. Besides, the volume of intraoperative blood loss, intra-and postoperative complications were evaluated.

When using RGF-2 retractor the depth of the surgical wound decreased from 64.5 mm to 63 mm. The angle of the surgical action has increased 6.5 degrees and the angle of the axis inclination of the surgical action has increased 1.1 degrees compared with those in the RGF-1 group. Respectively, certain improvement of the surgical approach quality has been proved. The average figure for intraoperative hemorrhage in patients who have undergone gastrectomy, was approximately equal (in the main group – 216, 4 ± 22, 57, in the comparison group – 272 ± 26, 44, p = 0.1) and rated to the 1st class in blood loss classification (up to 750ml) But in the main group it was 55.6 ml less than in the comparison group. The number of different postoperative complications in the main group were – 4% and in the comparison group – 8%. The severity of complications in the main group was lower than in the comparison group. All cases with various complications in the main group end up with recovery.

Using RGF-2 retractor in stomach cancer surgery improves the surgical approach quality and reduces the number of intra-and postoperative complications.

Key words: retractor, surgical access, stomach cancer, complications.

Введение

Применение ранорасширителя М.З. Сигала, А.И. Лисина [5] для формирования операционного доступа в хирургии органов брюшной полости получило заслуженную популярность среди врачей-хирургов. Простота использования, хорошая функциональность при различных видах операций, отсутствие сложных конструктивных решений выгодно отличает его от ряда зарубежных. Положительный опыт использования ранорасширителя в Пермском краевом онкологическом диспансере – более 150 операций у больных раком желудка – подтверж-

дает его высокую эффективность. Актуальный принцип аппаратной коррекции, сформулированный М.З. Сигалом заключается в том, что фиксация разобщенных отводящих механизмов происходит за пределами операционной раны – к планке операционного стола, что позволяет создать качественный операционный доступ [6]. В ходе эксплуатации нами обнаружены и некоторые негативные факторы его применения. Ранорасширитель обеспечивает независимое смещение мягких тканей края операционной раны передней брюшной стенки и не влияет на положение печени, других анатомических образований, находящихся в зоне операции, но не попадающих в захват штатного крючка. В то же время адекватное обнажение объектов операции в значительной мере определяет возможность анатомического, абластичного, блокового удаления препарата и является профилактикой ряда осложнений. Описаны многочисленные примеры травмы печени с развитием послеоперационной клиники острой печеночной недостаточности, очагового некроза паренхимы в результате неконтролируемого давления крючком ранорасширителя [10]. Особое значение операционный доступ имеет в онкологии, где лечение злокачественных опухолей, в частности рака желудка, требует совершенствования хирургических методов путем повышения онкологического радикализма и резектабельности [3, 7, 9].

Известен опыт использования дополнительных крючков и других технических приспособлений к ранорасширителю М.З. Сигала – ранорасширитель РГФ-1, представленный на рис.1 [1].



Рис. 1. Операционный доступ, сформированный при помощи ранорасширителя РГФ-1

Применение дополнительных зеркал приводит к отведению не только края операционной раны передней брюшной стенки, но и печени. Однако использование одного дополнительного крючка помогает отводить только правую долю печени, тогда как при работе в области абдоминального отдела пищевода возникает необходимость отводить и левую долю органа.

Цель исследования: провести сравнительную оценку влияния ранорасширителей РГФ-1 и РГФ-2 на качество операционного доступа и результаты выздоровления больных, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка.

Материал и методы

Е.А. Гиревым, В.В. Ферাপонтовым предложен к применению новый ранорасширитель – РГФ-2, пред-

ставленный на рис. 2. [2], который является дальнейшим техническим развитием широкоизвестного и принятого в хирургической практике ранорасширителя М.З. Сигала. При конструкции этого ранорасширителя учитывали идентичность и взаимозаменяемость деталей с предыдущими поколениями ранорасширителей. Такой подход позволяет сохранить техническую преемственность, легко модернизировать существующий ранорасширитель М.З. Сигала с минимальными затратами при максимальном улучшении качества операционного доступа во время хирургической операции.

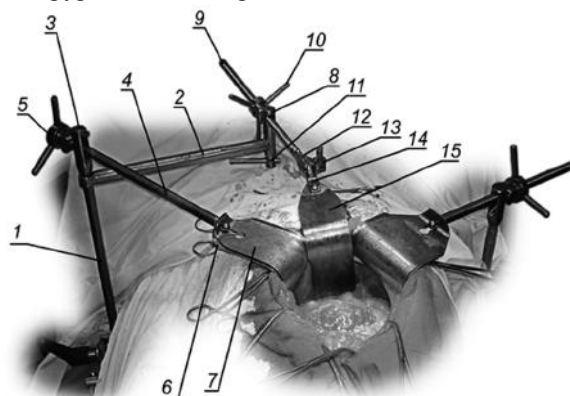


Рис. 2. Операционный доступ, сформированный при помощи ранорасширителя РГФ-2

Предлагаемый ранорасширитель состоит из кронштейна, закрепленного к боковой планке операционного стола зажимным винтом, который надежно фиксирует стойку 1. Стойка 1 имеет две продольные лыски для предотвращения её проворачивания вокруг своей оси. Верхний конец стойки имеет форму шестигранника, на который установлена шарнирная опора 3 с пазами. В шарнирную опору 3 установлен винт 4 с крючками 6, 7 и приводным штурвалом 5. На шестигранник стойки установлена дополнительная консоль 2 с шарнирной опорой 8 и фиксатором положения 11. Шарнирная опора 8 выполнена вместе с карданом, через который пропущен винт 9 с размещенным на нем приводным штурвалом 10. На конце винта 9 имеется шаровой цапговый шарнир 12 с фиксатором положения 13 и устройством быстрой замены крючков 14. Для замены крючок 15 имеет открытый паз со стопорным отверстием.

При проведении операции на органах верхнего этажа брюшной полости к планке операционного стола слева и справа от пациента при помощи зажимного винта устанавливают стойку 1. На стойку 1 устанавливают дополнительную консоль 2, которая фиксируется в наиболее удобном положении при помощи шестигранного сечения стойки. Положение шарнирной опоры 8 фиксируется фиксатором положения 11. Через кардан шарнирной опоры 8 пропускается винт 9, на другой конец которого крепится устройство быстрой замены крючков 14 с фиксатором положения 13. Для создания лучшего качества доступа в глубине операционной раны по ходу оперативного вмешательства меняется угол положения крючка 15 во всех плоскостях при помощи зажимной цапги относительно шарового шарнира 12 и фиксатором положения 13. Регулировка по глубине крючка 15 решается его сменой. Для замены крючка 15 хирург нажатием на устройство замены 14 вынимает крючок 15 и меня-

ет его на крючок необходимой глубины, фиксируя стопорным отверстием в устройстве замены 14. При необходимости стойку 1 устанавливают с противоположной стороны операционного стола.

Проведен сравнительный анализ качества операционного доступа на основе критериев, предложенных М.З. Сигалом и соавт. [6], а также А.Ю. Созон-Ярошевичем [8], которые включали: показатель L, глубина операционной раны (ГОР), угол операционного действия (УОД), угол наклона оси операционного действия (УНООД). Регистрировали количество и виды интраоперационных осложнений: исследовали нарушение целостности капсулы печени, наличие подкапсульных гематом, повреждений селезенки, сосудов. По окончании операции подсчитывалась величина интраоперационной кровопотери и распределяли на основе классификации, принятой Американской коллегией хирургов в 1982 г. [4]. Полученные величины острой кровопотери распределяли на четыре класса. Начальный ОЦК рассчитывался путем умножения «идеальной массы» на 85 мл/кг у мужчин или на 63 мл/кг у женщин. «Идеальная масса» – должный вес данного человека рассчитывается по формуле: $ИМТ = (P-152,4) \times 0,91 + 50$ – для мужчин (45,5 – для женщин), где P – рост человека, ИМТ – идеальная масса тела. Величина кровопотери определялась по формуле Либова: величина кровопотери (мл) = вес салфеток (г) \times 0,54. Показатели оценивались в основной группе больных (n=25), перенесших гастрэктомию, в сравнении с больными в группе сравнения (n=25). Определялось также наличие местных и общих послеоперационных осложнений в ближайшем послеоперационном периоде.

Результаты и их обсуждение

Наш опыт применения нового ранорасширителя с 2007-го по 2013 год составляет 50 операций по поводу рака желудка.

При использовании РГФ-2 в основной группе пациентов уменьшалась глубина операционной раны с 64,5 до 63 мм (табл. 1), увеличивались УОД – на 6,5° и УНООД – на 1° в сравнении с пациентами группы сравнения, где применялся РГФ-1, что, соответственно, свидетельствовало об улучшении качества операционного доступа.

Таблица 1

Метрические показатели «окна» операционной раны при выполнении гастрэктомии (M ± m)*

Группы наблюдения	ДОР (мм)	ШОР (мм)	ГОР (мм)	УОД (градусы)	УНООД (градусы)
Основная группа	135,2 ± 2,8	152,1 ± 3,1	63,0 ± 0,5	101,4 ± 2,2	57,41 ± 0,28
Группа сравнения	154,1 ± 2,9	139,1 ± 3,1	64,5 ± 0,4 t=2,343 p=0,026	94,8 ± 2,2 t=2,121 p=0,042	56,31 ± 0,25 t=2,931 p=0,006

* Значения t и p приводятся при статистически достоверных различиях показателей основной группы и группы сравнения.

Сокращения в таблице:

ДОР – длина операционной раны;

ШОР – ширина операционной раны;

ГОР – глубина операционной раны;

УОД – угол операционного действия;

УНООД – угол наклона оси операционного действия.

Исследование величины кровопотери показало, что объем кровопотери не превышал 750 мл, что относится к 1-му классу. Средняя величина интраоперационной кровопотери у пациентов, перенесших гастрэктомию, была примерно равной (216,4 ± 22,57 мл в основной группе, 272 ± 26,44 мл в группе сравнения, p=0,1), но в основной группе она была на 55,6 мл меньше, чем в группе сравнения (рис. 3), что не имеет статистически достоверного различия (p>0,05). Это, по-видимому, связано с почти равным количеством комбинированных операций: в основной группе 5 (20%), в группе сравнения 6 (24%).

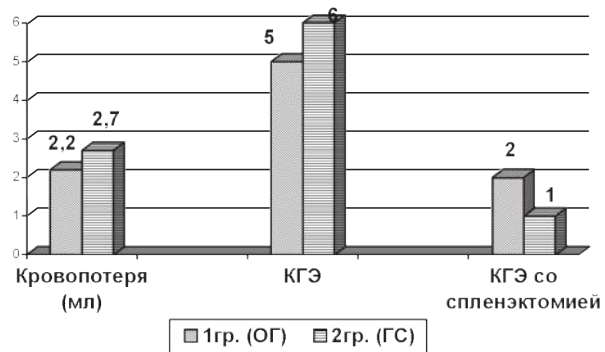


Рис. 3. Средняя величина общей интраоперационной кровопотери в мл и количество комбинированных гастрэктомий, и комбинированные гастрэктомии в сочетании со спленэктомией

Количество комбинированных гастрэктомий, сочетающихся со спленэктомией, также было примерно одинаковым: 2 случая в основной группе – 8% и 1 случай в группе сравнения – 4% (табл. 2). Количество послеоперационных осложнений в основной группе было меньше, чем в группе сравнения, составив соответственно 4 и 8%.

Таблица 2

Виды хирургических вмешательств у больных раком желудка

Виды хирургических вмешательств	Группы наблюдения		
	1	2	
Радикальная гастрэктомия	абс.	19	18
	%	76	72
Комбинированная гастрэктомия, из них:	абс.	5	6
	%	20	24
- со спленэктомией	абс.	2	1
	%	8	4
- с резекцией поперечно-ободочной кишки	абс.	2	2
	%	8	8
- с резекцией поджелудочной железы	абс.	1	1
	%	4	4
- с овариэктомией	абс.	0	1
	%	0	4
Паллиативная гастрэктомия (при наличии отдаленных метастазов)	абс.	1	1
	%	4	4
ВСЕГО (абс.)		25	25

Тяжесть осложнений в основной группе была ниже (табл. 3). Все случаи осложнений в исследуемых группах закончились выздоровлением.

Таблица 3

Количество ранних послеоперационных осложнений после гастрэктомии

Ранние послеоперационные осложнения у больных, перенесших ГЭ	Группы наблюдения			
	1		2	
	абс.	%	абс.	%
Несостоятельность эзофаго-еюно- и брауновского анастомозов	–	–	1	4
Позиционная плексопатия верхне-шейного сплетения Дюшена-Эрба	–	–	1	4
Серома послеоперационного рубца	1	4	–	–
ВСЕГО	1	4	2	8

Выводы

Применение ранорасширителя РФФ-2 при операции гастрэктомии улучшает качество операционного доступа и ведет к снижению интра- и послеоперационных осложнений.

Список литературы

1. Гирев Е.А., Феропонтов В.В. Патент № 2147840, Российская Федерация. МПК7 А 61 В 17/02 «Ранорасширитель». Заявитель и патентообладатель Гирев Е.А. – заявл. 16.06.97; опубл. 20.08.02. Бюл. 2000. № 12. 4 с.
2. Гирев Е.А., Феропонтов В.В., Орлов О.А. Патент № 2363401, Российская Федерация. МПКА61В 17/02 «Ранорасширитель». Заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава № 2008104256; заявл. 4.02.2008; опубл. 10.08.2009. Бюл. № 22. 6 с.
3. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Идеология расширенных операций по поводу рака желудка // Вестник Московского онкологического общества. 2003. № 1 (494). С. 2–3.
4. Заривчацкий М.Ф. Трансфузиология: Клиническое руководство / под ред. М.Ф. Заривчацкого. Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. 900 с.
5. Сигал М.З., Лисин А.И. Авторское свидетельство № 302111, 1971, 2 с.
6. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Ш. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань: Татарское книжное издательство. 1991. 360 с.
7. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Влияние объема лимфодиссекции на результаты лечения рака желудка // Хирургия. 2013. № 1. С. 25–33.
8. Созон-Ярошевич А.Ю. Анатомо-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. Ленинград: МЕДГИЗ, Ленинградское отделение. 1954, С. 9–29.
9. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Рогаль М.М. Гастрэктомия с сохранением селезенки у больных раком желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 5. С. 28–36.
10. Lyall A., Ulaner G.A. False-positive FDG PET/

CT due to liver parenchymal injury caused by a surgical retractor // Clin. Nucl. Med. 2012. № 37(9). P. 910-1.

References

1. Girev E.A., Ferapontov V.V. Pat. no. 2147840, Russian Federation. MPK7 A 61 B 17/02 «Wound Retractor». The applicant and the patent owner Girev E.A. 16.06.97, publ. 20.08.02. Bull. 2000, no12, 4 p.
2. Girev E.A., Ferapontov V.V., Orlov O.A. Pat. no. 2363401, Russian Federation. МПКА61В 17/02 «Retractor». The applicant and the patent owner Perm State Medical Academy n. a. E.A. Vagner – no. 2008104256, application 4.02.2008, published 10.08/2009. Bull. no. 22, P 6.
3. Davidov M.I., Polotskyi B.E., Stilidi I.S., Ovanesov M.D. Ideology of advanced surgery in gastric cancer. *Bulletin of Moscow Cancer Society*, 2003, no. 1(494), pp. 2–3.
4. Zarivchackiy M.F. Transfusiology: clinical recommendations. Ed. M.F. Zarivchackiy. Perm State Medical Academy n. a. E.A.Vagner, 2014, 900 p.
5. Segal M.Z., Lisin A.I. Certificate of authorship no. 302111, 1971, 2 p.
6. Segal M.Z., Ahmetzyanov F.N. *Gastrektomiya i rezektsiya zheludka po povodu raka* [Gastrectomy and gastric resection in cancer]. Kasan: Tatarskoe Publ., 1991, P. 360.
7. Skoropad V.Y. Berdov B.A. The impact of lymphadenectomy size on the results of gastric cancer treatment. *Surgery*, 2013, no. 1, pp. 25–33.
8. Sozon-Yaroshevich A.Y. *Anatomo-klinicheskie obosnovaniya khirurgicheskikh dostupov k vnutrennim organam* [Anatomical and clinical substantiations of surgical approaches to the internal organs]. Leningrad: MEDGIS, 1954, pp. 9–29.
9. Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Rogal M.M. Gasterectomy with spleen preservation in patients with gastric cancer. *Surgery. Journal n. a. N.N. Pirogov*, 2014, no. 5, pp. 28–36.
10. Lyall A., Ulaner G.A. False-positive FDG PET/CT due to liver parenchymal injury caused by a surgical retractor. *Clin. Nucl. Med.*, 2012, no. 37(9), P. 910

УДК 616.516:616.31-08

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ КОЖИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА: РОЛЬ ПРОТЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹Городилова Е.А., ¹Гилева О.С., ²Кошкин С.В., ³Халыгина И.Н.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail: gorodilova_e@yahoo.com

²ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112)
³КОГБУЗ «Кировская клиническая стоматологическая поликлиника», Киров, Россия (610020, г. Киров, ул. К. Либкнехта, 92)

В работе на основе обобщения данных современной специальной литературы и результатов собственных клиничко-лабораторных исследований обоснована необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и комплексному лечению больных КПЛ с сочетанными поражениями кожи и СОР. Актуализирована необходимость координации действий врача-дерматолога и врача-стоматолога в формулировке развернутого диагноза, составлении и реализации плана комплексного лечения наиболее распространенных форм дерматоза. На клиническом примере обозначена роль рационального протетического лечения для восстановления стоматологического здоровья и устранения местных факторов, провоцирующих рецидивы и обострения КПЛ.

Ключевые слова: красный плоский лишай, кожа, слизистая полости рта, протетическое лечение.

INTERDISCIPLINARY APPROACHES TO COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED LICHEN PLANUS OF DERMA AND ORAL MUCOSA: THE ROLE OF PROSTHETIC TREATMENT

¹Gorodilova E.A., ¹Gileva O.S., ²Koshkin S.V.,
³Halyavina I.N.

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia (6140990, Perm, Petropavlovskaya Street, 26), e-mail: gorodilova_e@yahoo.com

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112)

³Kirov Dental Clinic, Kirov, Russia (610020, Kirov, K. Libknekht Street, 92)

The article presents the results of the current special literature survey and clinical and laboratory studies and proves the necessity of a multidisciplinary approach to diagnosis and comprehensive treatment of patients with generalized forms of mucocutaneous lichen planus. The importance of coordinated actions of dentists and dermatologists in expanded OLP diagnosis formulation and implementation of comprehensive treatment plan in patients with OLP is actualized. The role of rational prosthetic treatment to restore oral health and to eliminate OLP risk factors that provoke relapses is established.

Key words: oral lichen planus, cutaneous, oral mucosa, prosthetic treatment.

Введение

Число пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта (СОР) у населения РФ и многих других стран мира неуклонно возрастает на фоне по-

старения и ухудшения системного здоровья, аллергии и полипрагмазии, а также сохраняющегося действия неблагоприятных экологических факторов [2, 3, 12, 13]. Особое «проблемное поле» для современной стоматологии и медицины составляют сочетанные поражения СОР, кожи и внутренних органов, имеющие сложный многофакторный генез, отличающиеся хроническим рецидивирующим, резистентным к традиционной терапии течением и склонностью к малигнизации, существенно снижающие качество жизни пациента [4, 16, 17]. К числу наиболее распространенных дерматозов относится красный плоский лишай (L-43 по МКБ-10), показатель заболеваемости которым у взрослого населения РФ составляет 11,3 на 100 000 населения [5, 15]. Красный плоский лишай (КПЛ) – хроническое иммунозависимое воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи и слизистых, с полиморфным характером высыпаний, первичным и типичным элементом которых является ороговеваяющая папула.

Патогенетические особенности КПЛ, высокая степень его коморбидности, проявляющаяся частым развитием на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, эндокринных (сахарный диабет, патологический климакс и др.) и сердечно-сосудистых заболеваний, отсутствие четкой системы первичной профилактики и недостаточная эффективность существующих лечебно-реабилитационных мероприятий все чаще приводят к развитию генерализованных непрерывно-рецидивирующих форм поражения различных органов и систем. Не случайно КПЛ называют «многоликим» заболеванием.

Проблема диагностики и лечения сочетанных поражений кожи, СОР и красной каймы губ (ККГ) при КПЛ весьма актуальна: у 50–70% больных с кожными поражениями (типичная, гипертрофическая, атрофическая (эритематозная), пигментная, пузырьковая, эрозивно-язвенная, фолликулярная формы) в процесс вовлекаются СОР и ККГ. По данным стоматологов, у 15–30% пациентов, получающих специализированное лечение по поводу КПЛ СОР, выявляются кожные поражения, а изолированные поражения КПЛ СОР диагностируются в 26,5% случаев. Последние наиболее манифестны по клиническим проявлениям, склонны к рецидивированию и устойчивы к лечению, особенно часто протекают как эрозивно-язвенные, буллезные, гиперкератотические (бляшечные или веррукозные) поражения.

Для КПЛ характерна стадийность, выделяют прогрессирующую, стационарную и регрессирующую стадии заболевания. Частота спонтанной регрессии кожных элементов при КПЛ значительно выше, чем высыпаний на СОР при сочетанных или изолированных формах КПЛ СОР. КПЛ может протекать остро (до 1 мес.), подостро (до 6 мес.) и хронически (более 6 мес.). При КПЛ СОР чаще, чем при кожных поражениях отмечается непрерывно рецидивирующее течение и устойчивость к традиционной терапии. Во многом это связано с анатомо-физиологическими особенностями СОР, наличием в полости рта местных факторов риска: агрессивных микробных биопленок на естественных (зубы, десна, язык и др.) и искусственных (коронки, имплантаты, съемные протезы, ортодонтические конструкции)

биотопах при низком уровне гигиены; травматизации СОР острыми краями зубов, некачественно изготовленными протезами; гипосаливации; лихенизирующем действии различных средств гигиены полости рта (зубные пасты, ополаскиватели, жевательная резинка), медикаментов, реставрационных и конструкционных материалов. Наиболее часто и полно неблагоприятное действие местных факторов риска проявляется у женщин в возрасте 50–65 лет. Наличие локальных факторов риска в полости рта нередко провоцирует развитие изоморфной реакции, причем не только на СОР, но и на коже и ККГ.

Высокая частота поражаемости СОР при КПЛ, возможность раннего выявления (и, соответственно, своевременного лечения) дерматоза при первичной локализации элементов в полости рта в отсутствие кожных поражений убедительно свидетельствуют о необходимости междисциплинарных взаимодействий врача-стоматолога и дерматолога при постановке развернутого диагноза заболевания, своевременной маршрутизации пациентов в соответствующие лечебные учреждения, для координации программ комплексной терапии, диспансерного наблюдения у дерматолога и стоматолога.

Своевременная и комплексная (терапевтическая, ортопедическая, хирургическая) санация полости рта, устранение местных стоматологических факторов риска – навигаторов изоморфных реакций и генерализации процесса, имеет важное лечебно-профилактическое значение в комплексном лечении больных с кожными проявлениями КПЛ. Для больных КПЛ с сочетанными кожно-слизистыми поражениями или с изолированными поражениями СОР комплексная, включающая безопасное атравматичное протезирование биоинертными материалами, санация полости рта приобретает первостепенное значение.

Особенности протетического лечения пациентов с КПЛ СОР, страдающих полным или частичным отсутствием зубов, изучены недостаточно. Успешное протезирование зубов у больных КПЛ СОР не только устраняет факторы риска травмы и раздражения слизистой рта, но и обеспечивает ее гармоничное функционирование, улучшает стоматологические показатели качества жизни.

Цель работы: обозначить основные подходы к комплексному лечению пациентов с распространенной формой КПЛ с поражением кожи и СОР; проиллюстрировать роль рационального протетического лечения в комплексе лечебных мероприятий.

Материал и методы

Наблюдения за пациентами с проявлениями КПЛ проведены в период с 2013 г. по настоящее время. В исследование включены больные КПЛ, проходящие лечение в КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер», на базе кафедры дерматовенерологии Кировской ГМА. Диагноз заболевания формулировали на основании клинико-лабораторных (цитологических, гистологических и микробиологических) методов исследования. Обследование дерматолога дополняли заключения терапевта, эндокринолога, невролога, гастроэнтеролога, офтальмолога.

Развернутый стоматологический диагноз формулировали в соответствии с МКБ-10 [10] после ком-

плексного обследования пациента по ВОЗ (2002 г.) терапевтом-стоматологом. Стоматологический диагноз КПЛ СОР выставляли на основе клинико-люминесцентной диагностики по классификации А.Л. Машкиллейсона (1984). У большинства обследованных – 20 пациентов (91%) диагностировали типичную форму КПЛ СОР, гиперкератотическая и эрозивно-язвенная формы выявились, соответственно, у 2-х пациентов (по 4,5%). 22 пациентам – 8 (36,0%) мужчин и 14 (64,0%) женщин в возрасте 24–64 лет, с распространенной формой КПЛ кожи и СОР, нуждающимся в протезировании в связи с частичным отсутствием зубов, проведено комплексное стоматологическое обследование и лечение на базе терапевтического и ортопедического отделений КОГБУЗ ККСП г. Кирова. Среди обследованных 16 (73,0%) – жители Кировской области и 6 (27,0%) – жители г. Кирова.

В ходе комплексного стоматологического обследования детально изучали ортопедический статус пациентов. Оценивали имеющиеся дефекты зубов и зубных рядов с присвоением класса дефектов по Кеннеди; определяли функциональную недостаточность зубных рядов по Н.И. Агапову; проводили критериальную оценку качества имеющихся в полости рта зубных протезов (визуальную, тактильную, инструментальную); оценивали гигиенический статус полости рта и протезов (индекс гигиены полости рта, оценка гигиенического состояния съемных конструкций по Е. Ambjornsen); анализировали навыки пациентов по уходу за полостью рта.

Результаты и их обсуждение

Стоматологическое лечение проводили в стадии стойкой ремиссии, достигнутой на фоне комплексной системной и местной терапии КПЛ [9]. Все пациенты были поставлены на диспансерный учет у врача-стоматолога, по показаниям им проводили лечение зубов, пародонтологическое лечение, профессиональную гигиену полости рта.

Оценка ортопедического стоматологического статуса свидетельствовала, что подавляющее большинство (75,0%) пациентов с КПЛ имели опыт предшествующего протезирования, у четверти (25,0%) протетическое лечение ранее не проводилось. Большая половина (59,1%) больных КПЛ указывали на проводимое ранее стоматологическое лечение как на фактор, провоцирующий обострение заболевания. Первичное протезирование проводилось чаще спонтанно, без учета состояния СОР и обоснованного выбора конструкции и материала для протезов. Практически все имеющиеся у пациентов протетические конструкции не соответствовали качеству, создавали травматическую ситуацию в полости рта, кумулировали микробный налет (3,9±0,4 балла по Е. Ambjornsen). С учетом протяженности и характера выявленных дефектов зубного ряда, а также разработанных ранее [11] особенностей планирования и проведения ортопедической реабилитации у лиц с заболеваниями СОПР пациентам был изготовлен 26-частичный пластиночный протез: 11 на верхнюю челюсть и 15 на нижнюю челюсть, проведен комплекс необходимых адаптационных мероприятий и клинико-функциональная оценка эффективности комплексного лечения.

Фотодокументирование и запись результатов клинических наблюдений проведены с соблюдением

необходимых этико-деонтологических принципов и по получению информированного согласия пациента.

Наглядно подходы к комплексной диагностике и лечению пациентов с распространенным КПЛЛ кожи и СОР отражены на следующем клиническом примере.

Больной М., 64 года, находился на стационарном лечении в КОГБУЗ «Кировский областной клинический кожно-венерологический диспансер» в ноябре-декабре 2013 г. По профилю дерматологических заболеваний семейный анамнез не отягощен. Ни у кого из ближайших родственников не диагностирован красный плоский лишай.

Со слов пациента, считает себя больным с апреля 2013 г., когда впервые, без видимых причин на коже нижних конечностей появились высыпания. Лечился самостоятельно: обрабатывал очаги поражения растворами йода и фурацилина, но эффекта от лечения не отмечал. В начале октября 2014 г. заметил новые высыпания на тыльных поверхностях кистей и стоп. Обратился в поликлинику к дерматологу, был поставлен диагноз: «Распространенный экссудативный псориаз, обострение». По поводу псориаза проводили курс антигистаминных, витаминных препаратов, назначали средства, улучшающие микроциркуляцию, а также нафталановую мазь и мазь на основе топических стероидов. От проводимого лечения наступило ухудшение, элементы сыпи распространились по всему телу, увеличились в размерах, некоторые элементы сливались между собой, покрылись чешуйками. В начале ноября продолжена терапия соответственно данному диагнозу – эффект от лечения не наступил. После углубленного клинико-лабораторного обследования поставлен диагноз: «Красный плоский лишай». Назначены десенсибилизирующие, седативные, противомаларийные препараты, местно – топические стероиды.

В середине ноября 2014 г. обратился в поликлинику КОККВД г. Кирова с диагнозом: «Гипертрофический плоский лишай с поражением кожи и слизистой оболочки полости рта, подострое течение», был направлен в стационар КОККВД.

При поступлении в стационар пациент предъявлял жалобы на высыпания на коже груди, живота, спины, боковых поверхностей туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом и эстетическим дефектом.

При осмотре кожный процесс имел распространенный, симметричный характер, хронический в подострой стадии. Высыпания локализовались на коже груди, живота, спины, верхних и нижних конечностей – преимущественно в области тыльной поверхности кистей, стоп (рис.1). Высыпания представлены множественными плоскими папулами застойно-красного цвета с синюшным оттенком, диаметром до 0,5 см, полигональной формы, с характерным восковидным блеском при боковом освещении. На тыльной поверхности кистей, стоп папулы сливались в крупные бляшки, покрытые серовато-белыми чешуйками, размером до 1,5 см в диаметре. На коже боковых поверхностей стоп с переходом на подошвы имелись мелкие папулезные элементы застойно-красного цвета, полигональной формы с восковидным блеском при боковом освещении, покрытые серовато-белыми чешуйками. В области подошв отмечались гиперкератоз, шелушение.



Рис.1. Пациент М., 64 года.

Диагноз: распространенный красный плоский лишай с поражением кожи (гипертрофическая форма) и СОР (эрозивно-язвенная форма), подострое течение. Крупные сливающиеся ороговевающие бляшки на коже тыльной поверхности конечностей.

Общий анализ крови: гемоглобин 168 г/л, эритроциты 83,5 фл, тромбоциты 9,3 фл, тромбоцитрит 0,269%, средний объем эритроцита (MCV) 83,5 фл, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH) 28,5 пг, эозинофилы 3%, палочкоядерные 5%, абсолютное содержание лейкоцитов (WBC) $13 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютное содержание эритроцитов (RBC) $5,89 \cdot 10^{12}/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: глюкоза 5,23 ммоль/л, креатинин 80,99 мкмоль/л, мочевины 4,5 ммоль/л (все показатели в пределах нормы). Показатели общего анализа мочи – в пределах нормы.

С учетом клинико-анамнестических данных, гистологического исследования кожи, результатов лабораторной диагностики больному установлен диагноз: Лишай красный плоский с поражением кожи, распространенная веррукозная форма, подострое течение (L 43.0).

Во время пребывания в стационаре пациент получал общую терапию, местное лечение аппликациями кортикостероидных мазей в соответствии с принятыми рекомендациями [6,15].

С учетом того, что при составлении плана лечения данного больного в основу был положен принцип междисциплинарного подхода, одновременно с получением общей терапии пациенту проведено и комплексное стоматологическое обследование с развернутой оценкой состояния полости рта, СОР и ортопедического стоматологического статуса (классификация дефектов зубных рядов по Кеннеди; определение функциональной недоста-

точности зубных рядов при патологии жевательного устройства по Н.И. Агапову), критериальная оценка качества имеющихся в полости рта зубных протезов (визуальная, тактильная, инструментальная) [8].

При осмотре полости рта врачом-стоматологом на слизистой оболочке щек и языка определялись множественные мелкие серо-белого цвета папулы, сливающиеся в сетчатый рисунок. На СОР по линии смыкания зубов определялись эрозивные элементы (рис.2). Пациент жаловался на дискомфорт, сухость и боль в полости рта. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Полость рта не санирована. Отсутствуют зубы 1.1, 1.2, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 2.1, 2.7, 3.1, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 4.8. На зубе 2.2 ранее установлена металлическая коронка с нарушением краевого прилегания, зуб подвижен, травмирует СОР. В области зуба 2.6 зубоальвеолярное удлинение. На всех имеющихся зубах, на десне – мягкие и минерализованные зубные отложения темного цвета. Межалвеолярная высота фиксирована (рис.3). Выявлено высокое прикрепление уздечки нижней губы. Протезы для замещения концевых и включенных дефектов зубных рядов ранее пациенту не изготавливались. Пациент отмечал постоянную сухость губ и СОР. При осмотре выявлен хронический ангулярный хейлит. В лучах Вуда на СО щек четко определяются голубоватые папулы, в местах эрозирования СОР – гашение люминесценции. Проведен соскоб со слизистой полости рта на наличие грибов рода *Candida*, по результатам микробиологического анализа обнаружен мицелий *gr.Candida*.

По результатам оценки состояния зубных рядов поставлен диагноз: частичная вторичная адентия верхней челюсти, II класс по Кеннеди, частичная вторичная адентия нижней челюсти, II класс по Кеннеди (K08.1). Потеря жевательной эффективности по Агапову Н.И. составила 88%.



Рис.2. Тот же пациент на момент осмотра терапевтом-стоматологом. КПЛ СОР: эрозивно-язвенная форма, подострое течение.

Крупные полигональные формы эрозии на слизистой щęki по линии смыкания зубов на фоне сетки Уикхема; травма СОР острыми краями нижних зубов на фоне концевых дефекта зубного ряда.



Рис. 3. Тот же пациент на момент первичного осмотра ортопедом-стоматологом.

Неудовлетворительное состояние слизистой оболочки преддверия полости рта, зубов и зубных рядов. Частичная вторичная адентия верхней челюсти, II класс по Кеннеди, частичная вторичная адентия нижней челюсти, II класс по Кеннеди.

По результатам клинических и лабораторных исследований пациенту был предложен и реализован следующий план стоматологического лечения: лечение заболеваний пародонта (профессиональная гигиена полости рта, снятие твердых и мягких зубных отложений, противовоспалительная терапия гингивита и пародонтальных карманов), удаление и лечение зубов (замена несостоятельных пломб с нависающими травмирующими краями и нарушенным краевым прилеганием, пломбирование кариозных полостей и лечение осложненного кариеса) [7] (рис. 4), рациональное протезирование в полном объеме (изготовлено 2 съемных пластиночных протеза на верхнюю и нижнюю челюсти) с использованием бесцветной пластмассы для исключения токсического действия остаточного мономера (рис. 5). Пли планировании типа съемных конструкций, возмещающих дефекты зубных рядов, были решены следующие задачи: восстановление жевательной эффективности, обеспечение комфорта в эксплуатации и при проведении гигиены полости рта, исключение побочного действия протезов на ткани протезного ложа [14].



Рис.4. Тот же пациент. Удовлетворительное состояние полости рта после проведенной санации. Полость рта подготовлена к протезированию.



Рис. 5. Тот же пациент по завершении протетического лечения. Восстановление зубных рядов съемными пластиночными протезами из инертных материалов; устранение местных раздражающих факторов.

В комплекс лечения КПЛ включали топическую терапию. Местно СОР обрабатывали слабыми антисептиками, на эрозивные элементы поражения апплицировали (тонким слоем, строго на участок поражения 2 раза день) высокоактивный топический стероид (0,5% мазь на основе клобетазола пропионата), в среднем курсом 3–5 дней. Аппликации топических стероидов чередовали с нанесением на СОР и ККГ противогрибкового средства (1,0% мази клотримазол). В качестве рекомендаций: исключение кислой, острой, горячей пищи, курения и алкоголя. Пациент был поставлен на диспансерный учет. Протетическое лечение проводили на фоне стихания воспалительных явлений [1].

Через месяц после проведенного комплексного лечения отмечали разрешение папулезных элементов на коже, отсутствие новых высыпаний, улучшение самочувствия пациента. Эта положительная динамика с достижением ремиссии на фоне эффективного комплексного стоматологического лечения сопровождалась нормализацией клинико-гигиенических показателей, улучшением состояния СОР (эпителизация эрозий, ликвидация отека и гиперемии, устранение дискомфорта, улучшение вкусоощущения и саливации), восстановлением основных функций полости рта и челюстно-лицевой области (рис.6).



Рис. 6. Тот же пациент. Удовлетворительное состояние СОР на фоне комплексного лечения и завершенного протезирования.

Восстановление рельефа и цвета СОР, эпителизация эрозий. Ареактивная сетка Уикхема.

Заключение

Необходимость и эффективность междисциплинарного подхода к комплексному (системному, дерматологическому и стоматологическому) лечению распространенных форм КПЛ с поражением кожи и СОР проиллюстрированы положительной динамикой стационарного лечения пациента с распространенной формой КПЛ, проявляющиеся генерализованными гипертрофическими папулезными поражениями кожи и эрозивно-язвенными поражениями СОР. Важнейшей заключительной компонентой комплексного стоматологического лечения пациента являлось рациональное протетическое лечение, закрепившее результат системной и местной консервативной терапии путем восстановления утраченных функций и эстетики, а также устранения местных факторов риска.

Список литературы

1. Белева Н.С. Совершенствование диагностики и комплексного лечения в системе диспансериза-

ции больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.21. Пермь, 2010. 209 с.

2. Гилева О.С., Смирнова Е.Н., Позднякова А.А. и соавт. Структура, факторы риска и клинические особенности заболеваний слизистой оболочки полости рта (по данным лечебно-консультативного приема) // Пермский медицинский журнал. 2012. № 6(46). С.18–24.

3. Гилева О.С. Заболевания слизистой оболочки полости рта: основные тренды в современной стоматологии // Маэстро стоматологии. 2015. № 4(60). С.17–22.

4. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А., Сатюкова Л.Я. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта // Проблемы стоматологии. 2013. № 2. С. 3–9.

5. Казеко Л.А., Александрова А.С. Заболеваемость слизистой оболочки ротовой полости у взрослых // Медицинская панорама. 2010. № 7. С. 42–45.

6. Кошкин С.В., Черных Т.В. Атлас-справочник по дерматовенерологии. Атлас для врачей. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2013 г. С. 265.

7. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе кариес зубов. Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года.

8. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита.) Утверждены Постановлением № 15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года.

9. Кубанова А.А. Дерматовенерология (Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов). М.: ДЭКС-ПРЕСС. 2010.

10. МКБ-С: Международная классификация стоматологических болезней на основе МКБ-10: Перевод с англ. / ВОЗ: Науч. ред. А.Г. Колесник. 3-е изд. М.: Медицина, 1997. VIII. 248 с.

11. Назукин Е.Д., Яков А.Ю., Городилова Е.А., Гилева О.С., Либик Т.В. Сравнительная оценка эффективности различных методик лечения пациентов с частичными и полным дефектами зубных рядов по стоматологическим показателям качества жизни («Профиль влияния стоматологического здоровья», ОНП-49-RU) // Стоматология для всех. 2015. № 2. С. 14–18

12. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Островский А.Д., Денисова М.А. Негативное влияние материалов ортопедических конструкций на слизистую оболочку рта // Маэстро стоматологии. 2011. № 41. С. 10–13.

13. Тиунова Н.В. Оптимизация комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2009. 23 с.

14. Трезубов В.Н., Мишнев А.М., Штейнгард М.З. Ортопедическая стоматология. СПб: «СпецЛит», 2001.

15. Чикин В.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных красным плоским лишаем. М., 2013. 19 с.

16. Gileva O., Libik T., Khaliavina I., Goulyayeva Y., Khalilaeva E. Oral health-related quality of life in patients with non-specific ulcero-necrotic oral mucosal lesions // *Oral Diseases*. 2008. № 14. P. 24.

17. Gileva O.S., Libik T.V., Danilov K.V. Oral precancerous lesions: Problems of early detection and oral cancer prevention // *Physics off cancer: interdisciplinary problems and clinical applications (PC'16): Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications 2016- AIP Conf. Proc. 1760, 020019 (2016)*, <http://dx.doi.org/10.1063/1.4960238>

References

1. Beleva N.S. *Sovershenstvovanie diagnostiki i kompleksnogo lecheniya v sisteme dispanserizatsii bol'nykh krasnym ploskim lishaem slizistoy obolochki polosti rta* [Improving the diagnosis and comprehensive treatment in clinical examination of patients with oral lichen planus of the mucous membrane of the oral cavity. 14.00.21] (PhD Thesis), Perm'. 2010, 209 p.

2. Gileva O.S., Smirnova E.N., Pozdnyakova A.A. at al. Struktura, faktory riska i klinicheskie osobennosti zabolevaniy slizistoy obolochki polosti rta (po dannym lechebno-konsul'tativnogo priema). *Permskiy meditsinskiy zhurnal*, 2012, no. 6(46), pp.18–24.

3. Gileva O.S. Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti rta: osnovnye trendy v sovremennoy stomatologii. *Maestro stomatologii*, 2015, no. 4(60), pp.17–22.

4. Gileva O.S., Libik T.V., Pozdnyakova A.A., Satyukova L.Ya. Predrakovye zabolevaniya v strukture patologii slizistoy obolochki polosti rta. *Problemy stomatologii*, 2013, no. 2, pp. 3–9.

5. Kazeko L.A., Aleksandrova A.S. Zabolevaemost' slizistoy obolochki rotovoy polosti u vzroslykh. *Meditsinskaya panorama*, 2010, no. 7, pp. 42–45.

6. Koshkin S.V., Chermnykh T.V. *Atlas-spravochnik po dermatovenerologii. Atlas dlya vrachey* [Atlas-Handbook of dermatology and venereology. Atlas for physicians]. Kirov: Kirovskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya, 2013, p. 265

7. *Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) pri diagnoze karies zubov*. [Clinical recommendations (treatment protocols) in the diagnosis of caries]. Approved by the Resolution No. 15 of the Council of the public Association «Dental Association of Russia» on 30 September 2014.

8. *Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya) pri diagnoze chastichnoe otsutstvie zubov (chastichnaya vtorichnaya adentiya, poterya zubov v sledstvie neschastnogo sluchaya, udaleniya ili lokalizovannogo parodontita.)* [Clinical recommendations (treatment protocols) in the diagnosis of partial absence of teeth (partial secondary adentia, loss of teeth due to an accident, removal or localized periodontitis.)] Approved by the Resolution No. 15 of the Council of the public Association «Dental Association of Russia» on 30 September 2014.

9. Kubanova A.A. *Dermatovenerologiya (Klinicheskie rekomendatsii. Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov)*. [Dermatology (Clinical guidelines. Russian society of dermatovenerologists)]. Moscow: DEKS-PRESS, 2010.

10. МКБ-S: *Mezhdunarodnaya klassifikatsiya stomatologicheskikh bolezney na osnove МКБ-10*. [International classification of dental diseases based on МКБ-10]. Translations from English. VOZ,

A.G. Kolesnik (ed), third edition. Moscow: Medicine, 1997, VIII, 248 p.

11. Nazukin E.D., Yakov A.Yu., Gorodilova E.A., Gileva O.S., Libik T.V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti razlichnykh metodik lecheniya patsientov s chastichnymi i polnym defektami zubnykh ryadov po stomatologicheskim pokazatelyam kachestva zhizni («Profil' vliyaniya stomatologicheskogo zdorov'ya», ОНП-49-РУ). *Stomatologiya dlya vsekh*, 2015, no. 2, pp. 14–18.

12. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Ostrovskiy A.D., Denisova M.A. Negativnoe vliyanie materialov ortopedicheskikh konstruksiy na slizistuyu obolochku rta. *Maestro stomatologii*, 2011, no. 41, pp.10–13.

13. Tiunova N.V. *Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki polosti rta* [Optimization of complex treatment of lichen planus of the mucous membrane of the oral cavity] (PhD Thesis). Nizhniy Novgorod, 2009, 23 p.

14. Trezubov V.N., Mishnev A.M., Shteyngard M.Z. *Ortopedicheskaya stomatologiya*. [Prosthetic dentistry]. St. Petersburg: SpetsLit, 2001.

15. Chikin V.V., Mineeva A.A. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh krasnym ploskim lishaem*. [The Federal clinical guidelines for the management of patients with lichen planus]. Moscow, 2013, 19 p.

16. Gileva O., Libik T., Khaliavina I., Goulyayeva Y., Khalilaeva E. Oral health-related quality of life in patients with non-specific ulcero-necrotic oral mucosal lesions. *Oral Diseases*, 2008, no. 14, P.24.

17. Gileva O.S., Libik T.V., Danilov K.V. Oral precancerous lesions: Problems of early detection and oral cancer prevention. Physics off cancer: interdisciplinary problems and clinical applications (PC'16): Proceedings of the International Conference on Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications 2016. AIP Conf. Proc. 1760, 020019 (2016), <http://dx.doi.org/10.1063/1.4960238>

УДК 615.372

АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Короткова Е.И., Колеватых Е.П., Трофимова Н.П., Короткова О.Л.

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

Выявление аутоантител является одним из критериев развития аутоиммунных процессов, в том числе и при пищевой аллергии. Среди пациентов с подтвержденной IgE-опосредованной пищевой аллергией проведено определение аутоантител к тиреоглобулину (АТГ), к митохондриям (АМА), к гладкой мускулатуре (АГМ), антинейтрофильных цитоплазматических (АНЦА), антипариетальных (АПК), антинуклеарных (АНА) и антиглиадиновых антител (АГА) с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции и твердофазного иммуноферментного анализа. У данных пациентов было обнаружено повышенное содержание АТГ, погра-

ничные значения АМА, АГМ, а также определялись АПК и АНА, что подтверждает развитие аутоиммунных механизмов при пищевой аллергии.

Ключевые слова: пищевая аллергия, IgE-опосредованная пищевая аллергия, аутоиммунная патология, аутоантитела, лабораторная диагностика.

AUTOIMMUNE MECHANISMS OF FOOD ALLERGY

Korotkova E.I., Kolevatykh E.P., Trofimova N.P., Korotkova O.L.

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

Identification of antibodies is one of the criteria of autoimmune processes, including food allergy. Antitireoglobulin (ATGA), antimitochondrial (AMA), anti-smooth muscle (ASMA), anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA), anti-gastric parietal cells (AGPA), antinuclear (ANA) and antigliadin (AGA) antibodies have been detected by indirect immunofluorescence test and Enzyme linked immunosorbent assay in patients with documented IgE-mediated food allergy. The patients have shown the AGPA and ANA, an increased content of ATGA, boundary values of AMA, ASMA, which confirms the development of autoimmune mechanisms when food allergy.

Key words: food allergy, IgE-mediated food allergy, autoimmune pathology, autoantibodies, laboratory examination.

Введение

В настоящее время пищевая аллергия представляет собой одну из наиболее актуальных проблем аллергологии [12, 14, 15, 16]. Пищевая аллергия – реакция повышенной чувствительности к пищевым продуктам, имеющая в своей основе иммунный механизм. Причиной её развития является сенсibilизация организма к пищевым аллергенам, особенно к белкам естественного происхождения: протеины коровьего молока, куриных яиц. Возникновение пищевой аллергии может быть также обусловлено аллергенами мяса животных и птицы, круп, овощей, фруктов, ягод и рыбы [1]. Важную роль в формировании гиперчувствительности к пищевым продуктам играет генетически детерминированная предрасположенность [12]. Пищевая аллергия, особенно у детей, является стартовой сенсibilизацией, на фоне которой происходит формирование аллергических болезней и, прежде всего, атопического дерматита и гастроинтестинальной аллергии [1]. В последние годы все большее внимание аллергологов привлекает IgE-независимая пищевая аллергия, иммунопатогенез которой связан с выработкой различных подклассов IgG-антител, участвующих в иммунопатологических реакциях с хроническими воспалительными заболеваниями и «скрытыми» формами пищевой аллергии. При диагностике скрытой пищевой аллергии используют количественное определение подклассов IgG специфических антител (IgG1-IgG4) к индивидуальным антигенам пищевых продуктов [8]. Также пищевая аллергия является показанием для выявления антиглиадиновых антител [14, 16]. Аллергологи

отмечают отсутствие эффекта антигистаминных препаратов при некоторых формах пищевой аллергии [14, 15, 16]. Поэтому с целью эффективного лечения и профилактики побочных реакций на пищевые продукты проводятся аллергические методы диагностики. При этом необходимо установить механизм развития пищевой аллергии, определить перечень продуктов, непереносимость которых способствовала возникновению заболевания и выявить факторы манифестации клинических симптомов [13].

Считается, что около 30–40% случаев аллергических заболеваний связано с аутоиммунными реакциями, обусловленными наличием аутоантител. Эти функциональные аутоантитела приводят к активации тучных клеток и базофилов, выделению гистамина и других провоспалительных медиаторов [4]. Рост аутоиммунной патологии отмечается во всех странах [7]. По современным представлениям аутоиммунные заболевания относятся к континууму иммуновоспалительных болезней человека, в патогенезе которых ключевую роль играют аутоиммунитет и аутовоспаление, связанных с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, дефектами активации приобретенного и врожденного иммунного ответа. Развитие иммунных реакций против множества аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновые кислоты, нуклеопротеиды, белки плазмы) индуцирует системное воспаление. При диагностике аутоиммунных заболеваний необходимо определение всего спектра аутоантител, характерного для данного процесса, так как некоторые аутоантитела циркулируют в крови преимущественно в острой фазе и исчезают при ремиссии [2, 3, 5, 6, 9].

Цель работы заключалась в оценке наличия аутоантител в сыворотке крови пациентов с IgE-опосредованной пищевой аллергией.

Материал и методы

Под наблюдением находились 50 человек в возрасте 20–25 лет. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа – 25 больных с пищевой аллергией, вторая группа – 25 человек без выявленной патологии.

Для подтверждения пищевой аллергии проводили определение общего и специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Обследованию на аутоантитела подвергались больные при наличии IgE-зависимой пищевой аллергии.

У пациентов исследовали аутоиммунные антитела к тиреоглобулину (АТГ), к митохондриям (АМА), к гладкой мускулатуре (АГМ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), антипариетальные (АПК), антинуклеарные (АНА) и антиглиадиновые антитела (АГА). Для установления уровня аутоантител применяли реакцию непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) и ИФА.

Использовали тест-системы ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия), «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), DRG-Diagnostics (Германия), IMMCO Diagnostics (USA).

Анализ результатов исследования проводился с помощью статистического пакета Excel. Проверка на нормальность распределения количественных данных осуществлялась с использованием критерия «хи-квадрат» для малых выборок (до 30 наблюдений). 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 ($\pm S_d$). Для выявления достоверности отличия в данном случае применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (малый объем выборок). В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки 0,1% ($p < 0,001$).

Результаты

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у представителей первой группы статистически достоверно увеличены показатели общего IgE по сравнению с обследуемыми второй группы (374,2 и 31,88 кЕД/л соответственно, $p < 0,001$). Уровень специфического IgE к белку коровьего молока среди пациентов с пищевой аллергией достигал 10,82 кЕД/л, к куриному белку – 10,14 кЕД/л и к цитрусовым – 8,36

кЕД/л при отрицательных значениях аналогичных показателей во второй группе (табл. 1). Причем оценка исследования специфических иммуноглобулинов E количественным методом показала распределение значений в пределах 8,36–10,82 кЕД/л, соответствующих четвертому классу поражения с характеристикой высокого уровня циркуляции антител (рис. 1).

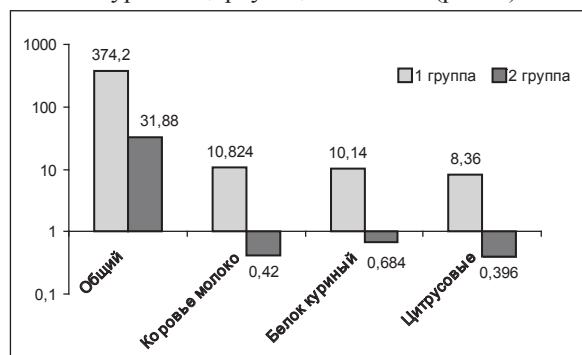


Рис. 1. Уровни общего и специфических иммуноглобулинов E у пациентов с пищевой аллергией и без выявленной патологии

Таблица 1

Содержание общего и специфических IgE у пациентов с пищевой аллергией

Группа	Иммуноглобулин E, кЕД/л (M \pm m)			
	Общий*	Специфический**		
		Белок коровьего молока	Куриный белок	Цитрусовые
1	374,2 \pm 84,0	10,824 \pm 2,8	10,14 \pm 2,2	8,36 \pm 2,5
2	31,88 \pm 13,35	0,42 \pm 0,30	0,684 \pm 0,41	0,396 \pm 0,37
Достоверность отличия при уровне значимости***	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание:

*Нормальные значения: 20–100 кЕД/л.

**Оценка показателей (в различных тест-системах словесная формулировка результата может отличаться):

менее 0,35 кЕД/л – отрицательный;

0,35–0,69 – неоднозначный;

0,7–3,49 – слабopоложительный;

3,5–17,49 – положительный;

17,5–52,49 – положительный с клиническими проявлениями;

52,5–99,9 – положительный с выраженными клиническими проявлениями.

***Достоверность отличия по критерию Стьюдента.

Таблица 2

Частота обнаружения аутоантител при пищевой аллергии

Группа	Аутоантитела* (M \pm m)						
	АТГА	АМА	АГМА	АНЦА	АПК	АНК	АГА
1	44,28 \pm 12,0	13,36 \pm 4,3	0,03 \pm 0,014 Титр 1:40	0	0,44 \pm 0,099**	0,034 \pm 0,023 Титр 1:40-1:160	0
2	16,72 \pm 7,65	0	0	0	0,20 \pm 0,08**	0,004 \pm 0,007	0
Достоверность отличия при уровне значимости***	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$		$p < 0,001$ ****	$p < 0,001$	

Примечание:

*Нормальные значения:

АТГА – 0-51 МЕ/мл, пограничные значения – более 70 МЕ/мл;

АМА – РИФ не обнаруживаются, ИФА – менее 20 МЕ/мл, пограничные – 20-25 МЕ/мл;

АГМА – РИФ не обнаруживаются;

АНЦА – РИФ не обнаруживаются;

АПК – РИФ не обнаруживаются;

АНК – у здоровых – 1:40-1:80, клинически значимый – 1:160 и более;

АГА – IgA более 15 МЕ/мл, IgG более 35 МЕ/мл.

**Для доли признака

*** Достоверность отличия по критерию Стьюдента

****Достоверность отличия по критерию Манна-Уитни

В крови обследуемых обеих групп обнаружены АТГ (85% и 74% соответственно). Однако у пациентов с пищевой аллергией величина аутоантител к тиреотропному гормону в 2,5 раза превышала данный показатель у лиц без выявленной патологии ($p < 0,001$). Также среди представителей первой группы были установлены пограничные значения антимитохондриальных антител и антител к гладкой мускулатуре в титре 1:40 при отсутствии соответствующих антител во второй группе. Наличие АПК и АНК у лиц первой группы косвенно указывало на патологию желудка и печени [10] (табл. 2, рис. 2, 3).

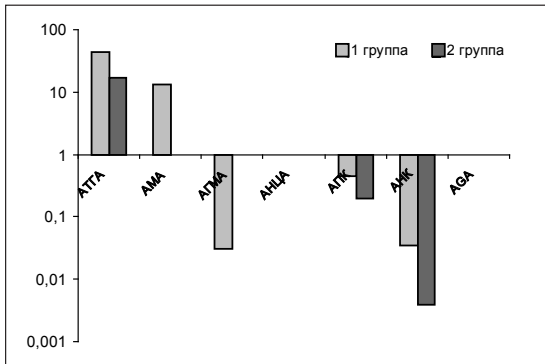


Рис. 2. Значения отдельных классов аутоантител у пациентов с пищевой аллергией и без патологии

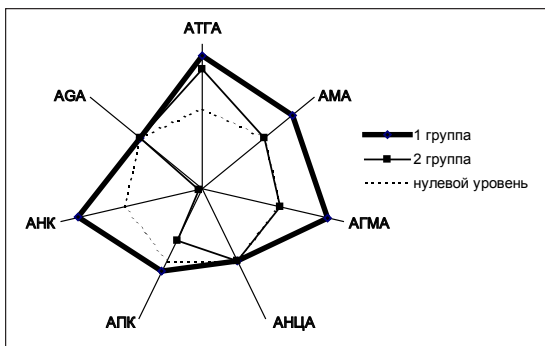


Рис. 3. Различия в уровнях аутоантител у пациентов с пищевой аллергией и без патологии

Установлено, что у категории пациентов первой группы с наличием повышенных уровней АТГ, АГМА, АМА, АПК и АНК в 50% случаев отсутствовал эффект от применяемой терапии антигистаминными препаратами разных поколений.

Обсуждение результатов

В организме больных, страдающих пищевой аллергией, происходит сенсибилизация специфическими аллергенами, что подтверждается результатами исследования сыворотки крови пациентов первой группы – повышенным содержанием общего IgE и высоким уровнем циркуляции специфических иммуноглобулинов E к белкам коровьего молока, куриному белку и цитрусовым.

У данных пациентов было обнаружено повышенное содержание АТГ, пограничные значения АМА, АГМ, а также определялись АПК и АНА, что подтверждает развитие аутоиммунных механизмов при пищевой аллергии.

Из анамнеза обследуемых пациентов также было установлено наличие дисбактериоза кишечника различной степени (бактериологический анализ фе-

калий), повышенная экзогенность щитовидной железы во время ультразвукового исследования. Констатируя итоги анкетирования пациентов, необходимо отметить предъявляемые жалобы на раздражительность, вспыльчивость, плаксивость.

Полученные данные подтверждают взаимосвязь между регулирующими системами организма: иммунной и эндокринной системами, иммунной системой и состоянием желудочно-кишечного тракта, иммунной и нервной системами.

По-видимому, случаи отсутствия эффекта от блокаторов гистаминовых рецепторов при пищевой аллергии можно объяснить развитием аутоиммунных реакций. Представляло интерес введение в схему лечения моноклональных анти-IgE-антител, алергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), что соответствовало результатам исследования [11, 14, 15, 16]. Известно, что АСИТ базируется на индукции множественных динамических изменений в функционировании иммунной системы, многие из которых остаются не до конца выясненными, но, возможно, влияют на эффективность лечения.

Выводы

1. При IgE-зависимой пищевой аллергии высокой степени активности развиваются аутоиммунные процессы.
2. В алгоритм лечения данных пациентов целесообразно добавить патогенетическую терапию, направленную на супрессию аутоиммунных процессов.

Список литературы

1. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей первого года жизни // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 6. С. 77–80.
2. Зайнуллин А.А., Зайнуллина А.С., Богданова А.В., Саттарова Л.И., Ткачева Н.В., Винтер В.Г. Аутоантитела к РНК и ДНК в сыворотке крови здоровых людей // Медицинская иммунология. 2003. Т. 5, № 1–2. С. 157–160.
3. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. С. 144–295.
4. Колхир П.В., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Игнатъев Д.В. Хроническая крапивница как аутоиммунное заболевание // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 5. С. 10–16.
5. Латин С.В., Толоян А.А. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение // Медицинская иммунология. 2001. Т. 3, № 1. С. 35–50.
6. Латин С.В., Толоян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. СПб.: Человек, 2010. 272 с.
7. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Роль аутоиммунных нарушений в патологии человека // Практическая медицина. 2010. Т. 6, № 45. С. 7–13.
8. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю., Смирнова О.В., Выхристенко Д.Р., Величинская О.В., Семенова И.В., Янченко В.В. Новые методы диагностики и иммунотерапии аллергии // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16, № 4. С. 335–339.
9. Покровский В.И. Лабораторная диагностика инфекционных болезней / Под редакцией академика РАМН д.м.н., проф. В.И. Покровского и др. М.: Издательство БИНОМ, 2013. С. 501–535.
10. Райхельсон К.Л., Мительлик У.А., Зубарева А.С., Дунаева Н.В., Булгакова Т.В., Латин С.В., Бара-

новский А.Ю., Тотолян А.А. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 4. С. 351–360.

11. Сибгатуллина Н.А., Рахматуллина Н.М., Гервазиева В.В. Аутоиммунный вариант хронической рецидивирующей крапивницы и методы его диагностики // Казанский мед.ж. 2002. Т. 83, № 6. С. 409–410.

12. Хакимова Р.Ф. К вопросу о пищевой аллергии у детей // Практическая медицина. 2009. № 35. С. 37–40.

13. Чебуркин А.А. Диагностика аллергической и неаллергической формы пищевой непереносимости у детей // Вопросы современной педиатрии. 2013, Т. 12, № 2. С. 44–51.

14. Boyce J.A., Assaad A., Burks A.W., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126 (6). P. 1105–1118.

15. Burks A.W., Tang M., Sicherer S., et al. ICON: Food Allergy // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 129 (4). P.906–920.

16. Vandenplans Y., Koletzko S., Isolauri E., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of cow's milk protein allergy in infants. // Arch. Dis. Child. 2007. Vol. 92. P. 92–98.

References

1. Balabolkin I.I. Food allergy in first year children. *Problems of modern pediatrics*, 2006, no. 6, pp. 77–80.

2. Zajnullin A.A., Zajnullina A.S., Bogdanova A.V., et al. Anti-RNA and –DNA antibodies in the serum of healthy people. *Medical Immunology*, 2003, vol. 55, no. 1–2, pp. 157–160.

3. Kiskun A.A. *Immunologicheskie issledovaniya i metody diagnostiki infekcionnyh zabolevanij v klinicheskoj praktike*. [Immunologic studies and methods of diagnosis of infectious diseases in the clinical practice]. Moscow: ООО “Medical News Agency”, 2009. pp. 144–295

4. Kolkhir P.V., Olisova O.U., Kochergin N.G., Ignatiev D.V. Chronic urticaria as an autoimmune disease. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 2013, no. 5, pp. 10–16.

5. Lapin S.V., Totolian A.A. Antinuclear Antibodies: Laboratory Tests and Diagnostic Significance. *Medical Immunology*, 2001. vol. 3, no. 1, pp. 35–50.

6. Lapin S.V., Totolian A.A. *Immunologicheskaja laboratornaja diagnostika autoimunnnyh zabolevanij*. [Immunological laboratory diagnostics of autoimmune diseases]. St. Petersburg: Human Publ., 2010. 272 p.

7. Maltsev S.V., Mansurova G.S. Role autoimmune disorders in human pathology. *J. Practical Medicine*, 2010, vol. 6, no. 45, pp. 7–13.

8. Novikov D.K., Novikov P.D., Karpuk I.Y., et al. New methods of diagnosis and immunotherapy of allergy. *Allergology and Immunology*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 335–339.

9. Pokrovsky V.I. *Laboratornaja diagnostika infekcionnyh boleznej*. [Laboratory diagnostics of infectious diseases]. Under edition of academician, prof. Pokrovsky V.I., et al. Moscow: Binom Publ., 2013. pp. 501–535.

10. Raikhelson K.L., Mitelglik U.A., Zubareva A.S., et al. Incidence of autoantibodies in patients with autoimmune liver diseases and chronic hepatitis C. *Medical Immunology*, 2013. vol. 15, no. 4, pp. 351–360.

11. Sibgatuullina N.A., Rakhmatullina N.M., Gervazieva V.B. Autoimmune variant of chronic relapsing urticaria and methods of its diagnosis. *Kazan Medical J.*, 2002, vol. 83, no. 6, pp. 409–410.

12. Khakimova R.F. To the question of food allergies in children. *Practical Medicine*, 2009, no. 35, pp. 37–40.

13. Cheburkin A.A. Diagnosis of allergic and nonallergic forms of food intolerance in children. *Problems of modern pediatrics*, 2013, vol. 12, no. 2, pp. 44–51.

14. Boyce J.A., Assaad A., Burks A.W., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 126, no. 6, pp. 1105–1118.

15. Burks A.W., Tang M., Sicherer S., et al. ICON: Food Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012 vol. 129, no. 4, pp. 906–920.

16. Vandenplans Y., Koletzko S., Isolauri E., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch. Dis. Child.*, 2007, vol. 92, pp. 92–98.

УДК 617.7

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО И ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

^{1,2} Леванова О.Г., ¹Куртанидзе И.М.

¹ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», Киров, Россия (610027, Киров, ул. К. Маркса, 112)

²КОГБУЗ «Кировская клиническая офтальмологическая больница», Киров, Россия (610011, г. Киров, Октябрьский пр., 10 а), e-mail: oftalmologiikgma@mail.ru

Одно из самых распространенных в мире глазных заболеваний – первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). Офтальмологи неоднозначно относятся к хирургическому лечению глаукомы. В работе представлено сравнительное исследование эффективности консервативного и хирургического лечения больных с ПОУГ. Проанализировано 50 амбулаторных карт пациентов с диагнозом ПОУГ I и II стадий за 2014–2016 гг. 1 группа – 25 больных, получавших консервативное лечение; 2 группа – 25 больных, перенесших фистулизирующую операцию. Исследование сохранности зрительных функций у пациентов выделенных групп показало сопоставимые результаты. Однако при суммарном измерении полей зрения лучшие результаты были у пациентов группы медикаментозного лечения (38% против 8% во 2 группе). У большинства пациентов выделенных групп внутриглазное давление находилось в пределах низкой и средней нормы. В то же время в обеих группах довольно высокий процент некомпенсированной глаукомы (16 и 20%). В современных условиях врач-офтальмолог имеет возможность обоснованного выбора медикаментозной гипо-

тензивной терапии и ведения пациента без хирургического лечения с длительным сохранением зрительных функций. В то же время при необходимости не следует отказываться от хирургического этапа лечения глаукомы в любой ее стадии и проводить его незамедлительно.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, зрительные функции.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF EFFECACY OF CONSERVATIVE AND OPERATIVE THERAPY OF PATIENTS WITH OPEN-ANGLE GLAUCOMA

^{1,2}Levanova O.G., ¹Kurtanidze I.M.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112)

²Kirov Ophthalmology Teaching Hospital, Kirov, Russia (610011, Kirov, Oktyabrsky Prospect, 10 a), e-mail: oftalmologiikgma@mail.ru

One of the most common eye diseases worldwide is primary open-angle glaucoma (POAG). Ophthalmologists have different views on surgical treatment of glaucoma. The current work presents a comparative investigation of efficacy of conservative and surgical treatment for POAG. 50 history cases of patients with POAG of the first and second stages in the period from 2014 to 2016 have been analyzed. Group 1 includes 25 patients who underwent conservative treatment. Group 2 includes 25 patients who underwent fistulizing operation. The investigation of visual functions in the patients of the above groups has shown comparative results. However, the summary measurements of visual fields show better results in patients who underwent medication treatment (38% versus 8% in group 2). The majority of the patients in both groups have low or mediate intraocular pressure. Both groups have relatively high percentage of non-compensated glaucoma (16% and 20%). Thus, ophthalmologists have evidence to choose medication hypotensive therapy and cure patients without surgical treatment. If it is necessary surgery should not be denied and should be performed immediately.

Key words: primary open-angle glaucoma, medication treatment, surgical treatment, visual functions.

Введение

Глаукома – одно из самых распространенных глазных заболеваний, относящихся к социально-экономическим болезням. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается от 60,5 до 105 млн. больных глаукомой, и в ближайшие 10 лет, по прогнозам, это количество увеличится на 10 млн. [3] Среди причин слепоты в развитых странах глаукома стоит на 2-м месте после сахарного диабета. Около 15–20% слепых людей потеряли зрение в результате этого заболевания. По статистическим данным, в США в 2011 г. насчитывалось 2,71 млн.

больных открытоугольной глаукомой, а к 2050 г. будет уже 7,32 млн [4].

В России ежегодно заболевают глаукомой более 50 тысяч человек, общее же число больных на данный момент больше 1 млн. Наиболее распространенной является открытоугольная форма глаукомы, которая протекает незаметно для пациента на ранних стадиях и приводит к необратимой потере зрения [1, 2, 3].

Основная цель лечения глаукомы – сохранение зрительных функций. Это может быть достигнуто главным образом достижением стойкой нормализации внутриглазного давления в пределах индивидуальной нормы. Существует несколько подходов к решению этой задачи: медикаментозная гипотензивная терапия, лазерное и хирургическое лечение. При лечении глаукомы нельзя дать каких-либо однозначных рекомендаций. Необходимо учитывать возраст пациента, стадию заболевания, анатомические особенности переднего отдела глаза, сопутствующую патологию и др.

Большинство офтальмологов начинают лечение с назначения препаратов местного гипотензивного действия, но если принять во внимание тот факт, что среди вновь выявленных больных глаукомой, по разным данным, от 62 до 82% – это пациенты с уже продвинутыми стадиями заболевания, то есть основания первично применять хирургическое лечение без медикаментозной терапии [1, 2, 3]. Исходя из этого, сравнительная характеристика эффективности консервативного и оперативного лечения у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) является весьма актуальной.

Материал и методы

Проведен анализ амбулаторных карт 50 больных, обратившихся в Кировскую клиническую офтальмологическую больницу (ККОБ) в 2014–2016 гг. с установленным диагнозом ПОУГ I и II стадий. Выделены 2 группы пациентов: 1 группа – 25 больных (50 глаз) с I–II стадией ПОУГ, которые получали консервативное лечение более 5 лет; 2 группа – 25 больных (50 глаз) с I–II стадией ПОУГ, перенесших фистулизирующую операцию в последние 5 лет. Распределение по полу: 36 (72%) женщин и 14 (28%) мужчин. Возраст пациентов от 56 до 84 лет.

Результаты и их обсуждение

Длительность диспансерного учета по глаукоме в обеих группах составила: от 1 года до 5 лет у 38 больных (76%), от 6 до 10 лет у 10 больных (20%), более 10 лет у 2 больных (4%) (рис. 1).

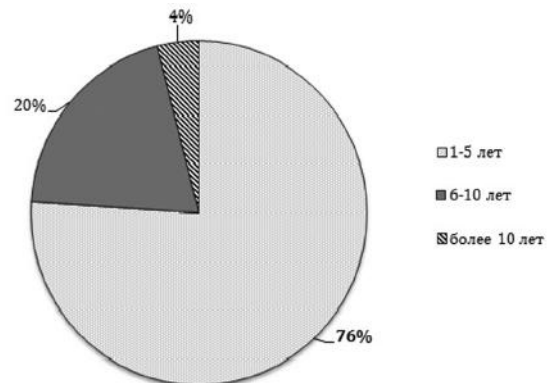


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от стажа заболевания

Медикаментозная терапия у наблюдаемых пациентов 1 группы включала следующие препараты: препараты группы бета-блокаторов (тимолол), аналоги простагландинов (травопрост, латанопрост), ингибиторы карбоангидразы (дорзоламид), агонисты альфа₂-рецепторов (бримонидин) и различные комбинации препаратов. На современном этапе эти лекарственные средства рекомендованы как препараты первого и второго выбора. Причем более эффективными и безопасными считаются аналоги простагландинов, но в связи с их более высокой стоимостью наши пациенты часто выбирают препараты других групп.

Среди пациентов, получавших консервативную терапию, применение препаратов распределилось следующим образом:

- 15 глаз: тимолол 0,5% 2 раза в день
- 10 глаз: тимолол 0,5% 2 раза в день + дорзоламид 2% 2 раза в день
- 10 глаз: тимолол 0,5% 2 раза в день + азопт 1% 2 раза в день
- 7 глаз: тимолол 0,5% 2 раза в день + латанопрост 0,005% на ночь
- 5 глаз: траватан 0,004% на ночь + дорзоламид 2% 2 раза в день
- 2 глаза: ганфорт + дорзоламид 2% 2 раза в день
- 1 глаз: азопт 1% 2 раза + ксалатан 0,005% на ночь

Как видно из приведенных данных, 30% пациентов получали монотерапию препаратом из группы бета-блокаторов (тимолол 0,5%). Препараты данной группы необходимо с осторожностью применять у пациентов пожилого и старческого возраста. Сопутствующие заболевания, такие как бронхиальная астма, обструктивные хронические болезни легких, хроническая и острая сердечная недостаточность, синусовая брадикардия, являются противопоказанием для назначения бета-блокаторов. Кроме того совместный прием с некоторыми препаратами может давать нежелательные реакции. Не всегда офтальмологи при назначении местной гипотензивной терапии учитывают эти факторы. Необходимо более широко использовать препараты из группы аналоги простагландинов, обладающие минимальным побочным действием.

Оценивая распределение стадий глаукомы у пациентов 1 группы, можно отметить, что пациентов с I стадией заболевания было 8 чел. (16%), II стадией 42 чел. (84%).

В настоящее время вопрос о показаниях к хирургическому лечению глаукомы остается открытым. Среди офтальмологов существуют порой противоположные точки зрения: от рекомендаций к оперативному лечению уже на ранних стадиях глаукоматозного процесса (сразу после установления диагноза заболевания) до полного отказа от операции.

Среди пациентов, прооперированных по поводу глаукомы (2 группа), виды хирургических вмешательств распределены следующим образом: глубокая склерэктомия (ГСЭ) проведена на 46 глазах (92%), синустрабекулэктомия – на 4 глазах (8%).

Оценивая распределение стадий глаукомы у пациентов 2 группы установлено, что пациентов с I стадией заболевания был 1 чел. (2%), II стадией 49 чел. (98%).

Таким образом, можно отметить, что хирурги-

ческое лечение в начальной стадии глаукомы практически не проводится. Это может быть связано с большим арсеналом современных гипотензивных препаратов, так и с отказом пациентов и врачей-офтальмологов от хирургии, поскольку зрительные функции в начальной стадии глаукомы страдают незначительно.

Для оценки уровня сохранности зрительных функций был проведен анализ амбулаторных карт, в которых фиксировались более ранние посещения обследуемых у врача-офтальмолога.

У 1 группы пациентов, помимо наличия открытоугольной глаукомы, были и другие заболевания глаз.

Изменения прозрачности хрусталика или артификация были у всех пациентов (50 глаз): начальная катаракта – 24 глаза (48%), незрелая катаракта – 11 глаз (22%), артификация – 15 глаз (30%). Также на 6 глазах диагностирована возрастная макулодистрофия (ВМД) «сухая форма», на 10 глазах – ангиопатия сетчатки, на 1 глазу – диабетическая ретинопатия. Данные патологии в равной степени могут снижать объективные показатели визометрии.

Острота зрения у пациентов 1 группы: <0,1 – 6 глаз, 0,1–0,5 – 18 глаз, 0,6–1,0 – 26 глаз.

У 2 группы пациентов сопутствующая глазная патология была аналогичной. Начальная катаракта – 30 глаз (60%), незрелая катаракта – 10 глаз (20%), артификация – 10 глаз (20%). Также на 2 глазах была ВМД «сухая форма», на 3 – диабетическая ретинопатия.

Острота зрения у пациентов 2 группы: <0,1–9 глаз, 0,1–0,5 – 17 глаз, 0,6–1,0 – 24 глаза.

При сравнении остроты зрения в группах больных медикаментозного и хирургического лечения несколько выше был процент пациентов с высокой остротой зрения (более 0,6) в 1 группе (52% против 48% во 2 группе).

В выделенных группах оценены суммарные изменения полей зрения по четырем основным меридианам. За норму взята сумма полей 262: верхняя 50, внутренняя 60, нижняя 60, наружная >90.

Результаты периметрии в 1 группе:

1. 262–210 (19 глаз)
2. 210–190 (8 глаз)
3. 190–150 (17 глаз)
4. <150 (6 глаз)

Результаты периметрии во 2 группе:

1. 262–210 (8 глаз)
2. 210–190 (11 глаз)
3. 190–150 (19 глаз)
4. <150 (12 глаз)

Наиболее выраженное сужение полей зрения было выявлено на глазах, получивших хирургическое лечение (31 глаз в нижних границах от 190 и ниже против 23 глаз в аналогичных границах при консервативном лечении) (рис. 2, 3). По данным литературы (данные анкетирования пациентов с глаукомой), наиболее сильно влияет на качество жизни именно сужение полей зрения, а не снижение остроты зрения [4, 5]. Сужение полей зрения ограничивает такие привычные функции человека, как вождение автомобиля, особенно в сумерках, распознавание знакомых людей на улице. Более опасным становится нахождение вблизи движущихся предметов (переход улиц, нахождение в толпе и др.).

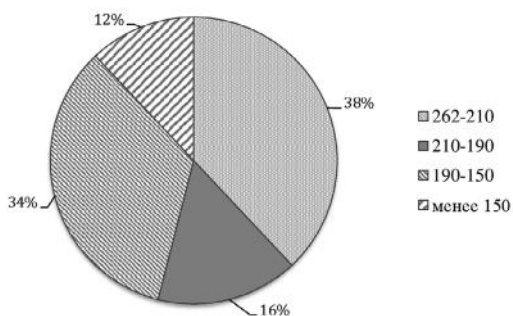


Рис. 2. Результаты суммарной периметрии в 1 группе.

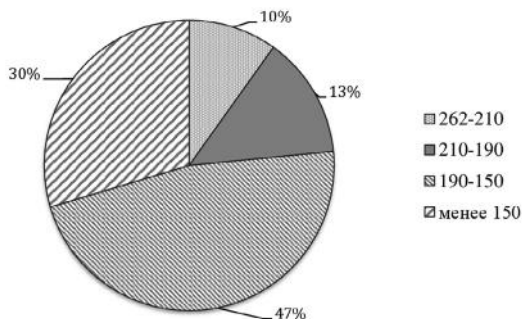


Рис. 3. Результаты суммарной периметрии во 2 группе.

Оценка внутриглазного давления (ВГД) проводилась по средним данным последних посещений. Для измерения использовались 10-граммовые тонометры Маклакова.

Данные в 1 группе распределились следующим образом: 16–19 мм рт. ст. – 20 глаз; 20–23 мм рт. ст. – 22 глаза, 24–26 мм рт. ст. – 8 глаз. Во 2 группе: 16–19 мм рт. ст. – 24 глаза, 20–23 мм рт. ст. – 16 глаз, 24–26 мм рт. ст. – 10 глаз.

При этом 6 пациентов (6 глаз) 2 группы получали сопроводительную медикаментозную терапию в виде капель (5 чел. – тимолол 0,5%, 1 чел. – комбинацию тимолола 0,5 % и глаупроста).

Наиболее благоприятны и безопасны для больных глаукомой границы низкой нормы ВГД (16–19 мм рт. ст.). Причем чем более продвинутая стадия глаукомы, тем более низкое ВГД предпочтительно [4, 5]. Исходя из результатов средних цифр ВГД, в наиболее благоприятных условиях находились больные 2 группы, перенесшие хирургию: 48% находились в границах 16–19 мм рт. ст. против 32% этого интервала давления у консервативных больных. Полученные нами данные согласуются с данными исследования стартового лечения глаукомы (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study). По данным мультицентрового исследования, хирургическое вмешательство давало более выраженный гипотензивный эффект: после трабекулэктомии ВГД снижалось на 48%, а на фоне лекарственной терапии – на 35%. Причем риск прогрессирования глаукомы уменьшается на 10% на каждый мм рт. ст. снижения ВГД [4].

Поэтому настораживает факт значительного числа глаз в выделенных нами группах с высокими цифрами ВГД 24–26 мм рт. ст. В группе хирургических больных таких пациентов было 20%, в группе медикаментозного лечения – 16%. У этих пациентов значительно повышается риск прогрессирования глаукомного процесса.

Заключение

Сравнительное исследование сохранности зрительных функций у пациентов с I и II стадиями ПОУГ, получающих только медикаментозную терапию или хирургическое лечение, показало сопоставимые результаты.

В течение 5 лет в обеих группах около 50% пациентов сохраняют высокую остроту зрения (выше 0,6). Однако наибольшая сохранность полей зрения в границах 262–210⁰ (суммарное измерение) отмечается у больных, получающих медикаментозную терапию (38% против 8%). А именно сохранность полей зрения определяет качество жизни пациентов с глаукомой.

У 48% пациентов после хирургического лечения и 40% пациентов, получающих медикаментозную гипотензивную терапию, длительное время ВГД находится в пределах 16–19 мм рт. ст., что предопределяет благоприятное течение заболевания. В то же время в обеих группах довольно высокий процент некомпенсированной глаукомы с ВГД 24–26 мм рт. ст. (16 и 20%). Эти пациенты требуют повышенного внимания врача-офтальмолога и компенсации офтальмотонуса.

Таким образом, в современных условиях при широком выборе фармакологических групп антиглаукоматозных препаратов и их комбинаций врач-офтальмолог имеет возможность патогенетически обоснованного выбора медикаментозной гипотензивной терапии и длительного ведения пациента без хирургического лечения с сохранением зрительных функций. В то же время не следует отказываться от хирургического этапа лечения глаукомы в любой ее стадии, если медикаментозное лечение недостаточно эффективно, и проводить его незамедлительно. Такой подход позволит сохранить зрительные функции пациентов с ПОУГ длительное время и повысить их качество жизни.

Список литературы

1. Алексеев И.Б., Линденбратен А.Л., Аливердиева М.А., Панина Е.Н., Соколов И.М. Медико-организационные аспекты системы раннего выявления и мониторинга первичной открытоугольной глаукомы // Материалы 8-го Российского общенационального офтальмологического форума. М., 2015. С. 629–632.
2. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: «МИА», 2008. 348 с.
3. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, В.П. Еричева. М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 2015. 456 с.
4. Петров С.Ю., Ловпаче Д.Н., Брежнев А.Ю. Международные мультицентровые исследования по глаукоме // Российский офтальмологический журнал, 2016. Том 9. № 2. С. 96–101.
5. Qaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AG. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature // Adv Ther. 2016 Jun; 33(6) P. 959–981.

References

1. Alekseev I.B., Lindenbraten A.L., Aliverdieva M.A., Panina E.N., Sokolov I.M. Mediko-organizatsionnye aspekty sistemy rannego vyyavleniya i monitoringa pervichnoy otkrytougol'noy glaukomy [Mediko-organizational aspects of the system for early detection and monitoring of primary open-angle glaucoma] Proc. of the 8th Russian national ophthalmologic forum. Moscow, 2015, pp. 629–632.

2. Volkov V.V. *Glaukoma otkrytougol'naya* [Open-angle glaucoma]. Moscow: MIA, 2008, 348 p.

3. Egorova E.A., Astakhova Yu.S., Elicheva V.P. (eds) *Natsional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchikh vrachev* [National guidance on glaucoma: for practitioners]. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2015, 456 p.

4. Petrov S.Yu., Lovpache D.N., Brezhnev A.Yu. *Mezhdunarodnye mul'titsentrovye issledovaniya po glaukome. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*, 2016, Vol. 9, no.2, pp. 96–101.

5. Qaranta L, Riva I, Gerardi C, Oddone F, Floriano I, Konstas AG. Quality of life in glaucoma: a review of the literature. *Adv Ther.*, 2016 Jun; 33(6): 959–981.

УДК14.00.25

ОЦЕНКА КОМПЛАЕНТНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Мальчикова С.В., Видякина Е.Э.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kev17@mail.ru

В работе приведены материалы исследования комплаентности и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), проживающих на территории Кировской области. Было проведено анкетирование 31 больного ХОБЛ. Для тестирования использовались анкета госпиталя Святого Георгия и шкала комплаентности Мориски-Грина. Средний балл комплаентности пациентов по 4-балльной шкале Мориски-Грина составил $2,1 \pm 0,43$. Все показатели анкеты госпиталя Святого Георга были значительно хуже по сравнению с нормативными значениями. Можно сделать вывод о том, что пациенты с ХОБЛ не привержены терапии. Заболевание оказывает значительное негативное влияние на жизнь пациентов, проявляясь выраженными клиническими симптомами, ограничивает физическую активность и нарушает эмоциональное состояние больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комплаентность, качество жизни, анкетирование.

ASSESSMENT OF COMPLIANCE AND LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Malchikova S.V., Vidyakina Y.E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kev17@mail.ru

The paper presents the results of the study of compliance and life quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Kirov region. 31 patients with COPD took part in the survey. For the survey St. George's hospital questionnaire and Morisky-Green scale of compliance were used. The average compliance score in patients is assessed as 2.1 ± 0.43 according to a 4-point Morisky-Green scale. All the indicators of St. George's hospital questionnaire were significantly lower if compared with normal values. Finally it can be concluded that COPD has a significant negative impact on patients' lives leading to prominent clinical features, physical activity limitations and disruption of patients' emotional state.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, compliance, quality of life, questionnaires.

Введение

Решение вопросов недостаточной приверженности к терапии является одной из актуальных проблем современной медицины и общества, и в основном ассоциируется с длительной терапией хронических заболеваний. Низкая приверженность к лечению является одной из главных причин уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенного повышения вероятности развития осложнений основного заболевания, приводящего к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. Одним из наиболее часто используемых методов оценки приверженности является анкетирование пациентов [3, 5, 6].

По данным, приведенным на российском пульмонологическом конгрессе 2015 года, распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 15,3%. В связи с этим особую значимость приобретает проблема рационального лечения ХОБЛ [1].

В 2008 году в 60 городах России проведено эпидемиологическое исследование, включавшее опрос больных ХОБЛ (более 5000 человек) и врачей. Было выяснено, что 90% пациентов применяли короткодействующие бронхолитики, 27% – метилксантины, 41% – ингаляционные глюкокортикостероиды. Длительно действующие бронхолитики получали только 12% больных, хотя клинические показания были у 52%. 85,2% пациентов испытывали затруднения при передвижении, у 63,3% выявлены проблемы с ежедневной активностью, а 13,6% даже были неспособны ее поддерживать [7]. Очевидно, что проблема комплаентности для больных ХОБЛ чрезвычайно важна.

Интерес ученых к понятию «качество жизни» (КЖ) в мировой практике отмечается уже давно, однако реальные результаты исследований по изучению качества жизни стали доступными лишь в последнее десятилетие XX века [8, 9]. Необходимо отметить, что исследований, изучающих комплаентность и качество жизни больных ХОБЛ, мало.

Материал и методы

В рамках исследования нами было проведено анкетирование пациентов, страдающих ХОБЛ. В анкетировании принял участие 31 пациент. Исследование проводилось с помощью анкеты госпиталя Святого Георгия и шкалы комплаентности Мориски-Грина.

Тест Мориски-Грина признан наиболее известным, простым и лаконичным, он был валидирован в

1985 г. и опубликован авторами в 1986 г. [13]. Тест применяется при стандартном обследовании пациентов с различными хроническими заболеваниями для выявления потенциально не приверженных лечению больных, требующих большего врачебного внимания. По мнению самих авторов, данный тест обладает лишь 44% чувствительностью и 47% специфичностью [2]. Прогностическая ценность теста оценивается в 39,6% [14].

Оценку качества жизни осуществляют с помощью стандартизированных опросников, составленных на основе принципа тщательно выстроенных связей вопросов и ответов. Все опросники подразделяют на общие и специальные. Специальные опросники разработаны для использования в определенных областях медицины и при конкретной нозологии. Их целесообразно применять для оценки эффективности конкретного метода лечения того или иного заболевания [9]. В пульмонологической практике широкое применение нашел «Респираторный опросник больницы Святого Георгия».

Оценка качества жизни проводилась во время стационарного лечения пациентов с помощью русскоязычной версии специального вопросника «St. George's Hospital Respiratory Questionnaire» (SGRQ). Анкета госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции разработана в госпитале Святого Георгия в Лондоне в 1991 г. P. Jones и предназначена для самостоятельного заполнения. SGRQ – валидный, надежный и чувствительный инструмент оценки КЖ больных ХОБЛ [9, 11]. Составляющими критериями данного вопросника являются шкалы (домены): «симптомы» (Symptoms), «активность» (Activity), «влияние болезни» (Impacts) и «общий показатель» (Total); оценку проводили по 100-балльной шкале с помощью «SGRQ Calculator».

Математическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.1, StatSoft Inc. Описание параметров проводилось с помощью подсчета средних величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$).

Результаты и их обсуждение

Шкала комплаентности Мориски-Грина – клинико-психологическая тестовая методика, предназначенная для предварительной оценки комплаентности и скринингового выявления недостаточно комплаентных больных в рутинной врачебной практике. Шкала Мориски-Грина состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приему препаратов, и предназначена для заполнения самим пациентом. Пациенты давали ответ на следующие вопросы:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?

В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу «Да/Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 1 балл, а ответ «Нет» – 0 баллов. Комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 0 баллов. Больные, набравшие 1 балл, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженно-

сти. Больные, набравшие 3 балла и более, считаются неприверженными.

При тестировании пациентов по шкале Мориски-Грина приверженными лечению (0 баллов) были только 4 (12,9%) из 31 опрошенных пациентов, недостаточно приверженными (1 балл) – 7 (22,6%) опрошенных, не привержены лечению (2 и более) – 20 (64,5%). Средний балл по 4-балльной шкале составил $1,9 \pm 1,2$, что свидетельствует о недостаточной приверженности к лечению. Ответы на вопросы анкеты Мориски-Грина представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты ответов пациентов на вопросы теста Мориски-Грина

Вопрос	Да	Нет
Забывали ли Вы когда-нибудь принять препарат?	19 (61,3%)	12 (38,7%)
Относите ли Вы невнимательно к часам приема лекарств?	20 (64,5%)	11 (35,5%)
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	11 (35,5%)	20 (64,5%)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли Вы следующий прием?	9 (29,0%)	22 (71,0%)

Наиболее часто пациенты отмечали, что относились невнимательно к часам приема лекарственных препаратов (64,5%) и забывали их принимать (61,3%). По данным исследования, проведенного среди пожилых больных ХОБЛ, средний балл оценки приверженности составил $2,44 \pm 0,16$ [4].

Анкета госпиталя Святого Георгия состоит из 76 специальных вопросов, разделенных на 3 части, которые дают оценку частоты и выраженности имеющихся симптомов, оценивают физическую активность и влияние болезни на эмоциональное состояние пациента. Симптомы (Symptoms) – этот компонент отражает дыхательные симптомы (нарушения дыхания), их частоту и тяжесть (т.е. позволяет оценить степень выраженности респираторных симптомов). Активность (Activity) – занятие деятельностью, которая вызывает одышку или ограничивает этот вид физической нагрузки (т.е. характеризует степень ограничения физической нагрузки в результате данного заболевания). Влияние (Impacts) – охватывает диапазон аспектов социального функционирования и психологических нарушений, простирающихся из болезней дыхательных путей. Данный компонент оценивает влияние психологических проблем, обусловленных имеющимся у пациента респираторным заболеванием. Оценка итога (Total) также вычислена как суммарное влияние болезни на общее состояние здоровья пациента.

Оценки выражены в процентном соотношении общего ухудшения состояния пациента, где «100» представляет наихудший возможный статус здоровья, а «0» указывает на наилучшее возможное состояние здоровья. Сумма, подсчитанная при ответе на все вопросы, дает общую оценку состояния здоровья пациента. Изменение любого показателя на 4 единицы считается клинически значимым.

Полученные показатели анкеты госпиталя Святого Георгия представлены на рис. 1.

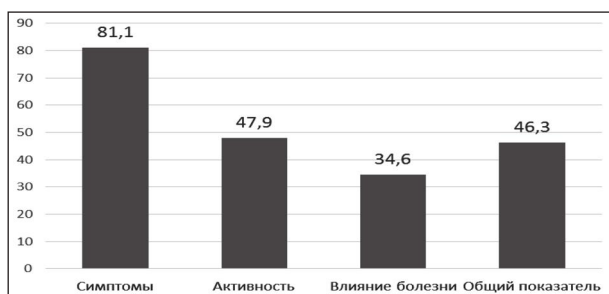


Рис. 1. Оценка влияния болезни по шкалам SGRQ при исследовании качества жизни у больных ХОБЛ

Исследование КЖ по шкале «Симптомы» выявило, что данный параметр у больных ХОБЛ составляет $81,1 \pm 10,6\%$, что говорит о приближении к наихудшему возможному результату. Проявления заболевания (симптомы) являлись наиболее сильным компонентом ухудшения КЖ больных. Их часто беспокоила нарастающая со временем одышка ($90,4\%$ больных) и кашель ($58,1\%$). $64,6\%$ больных ХОБЛ имели более 3 обострений за год.

Влияние ХОБЛ на активность показало не столь высокий результат и составило $47,9 \pm 18,2\%$. Сравнимый результат показало влияние заболевания на компонент социальных аспектов и психологических нарушений, который составил $34,6 \pm 12,4\%$. Общее влияние болезни – $46,3 \pm 10,8\%$.

В норме компонент «Симптомы» составляет в среднем 12% (от 9 до 15), компонент «Активность» в среднем составляет 9% (от 7 до 12) и компонент «Влияние» в среднем составляет 2% (от 1 до 3), а общий показатель составляет 6% (от 5 до 7) [10].

Как видно из рисунка, все показатели анкеты госпиталя Святого Георгия (SGRQ) были значительно хуже по сравнению с нормальными значениями. Разница с нормальными значениями составила: по компонентам «Симптомы» – 69 единиц; по компонентам «Активность» – 39 единиц; по компонентам «Влияние болезни» – 33 единицы. Таким образом, хроническая обструктивная болезнь легких оказывает значительное негативное влияние на жизнь пациентов, проявляясь выраженными клиническими симптомами, ограничивает физическую активность и нарушает эмоциональное состояние больных.

Имеются опубликованные данные о результатах анкетирования пациентов с ХОБЛ по шкале Святого Георгия, показатели составили: по шкале «Симптомы» $65,3 \pm 4,8$, «Активность» $46,3 \pm 3,5$, «Влияние» $44,6 \pm 3,1$, «Общий балл» $45,8 \pm 2,4$ [12].

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлен низкий уровень приверженности больных ХОБЛ к терапии. Подтверждено, что заболевание проявляется выраженными клиническими симптомами, значительно ограничивает физическую активность пациентов и нарушает их психоэмоциональное состояние. Ввиду того, что пациенты с ХОБЛ нуждаются в постоянной базисной терапии, которая стабилизирует их состояние, предотвращает развитие обострений, повышает качество и, в конечном счете, увеличивает продолжительность жизни, особое значение приобретают образовательные и реабилитационные программы для больных, повышающие комплаентность.

Список литературы

1. Архипов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты // Пульмонология. 2010 г. № 4. С. 99–103.
2. Калашикова М.Ф., Бондарева И.Б., Лиходей Н.В. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения // Лечащий врач. 2015. № 3. С. 27–33.
3. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. 12 (1). С. 63–65.
4. Малыхин Ф.Т., Батулин В.А. Исследование комплаентности пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Казанский медицинский журнал. 2014 г. Т. 95. № 5. С. 626–631
5. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутищенко Н.П. и соавт. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. 13 (2), С. 35–39.
6. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутищенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. 10 (6). С. 625–630.
7. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011 г. № 6. С. 69–72.
8. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни – предмет научных исследований в пульмонологии (По материалам Международного конгресса ИНТЕРАСТ-МА-98 и 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания) // Тер. Архив. 2000. Т. 72, № 3. С. 36–41.
9. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новоженев В.Г. Оценка качества жизни при хронической бронхолегочной патологии // Российские медицинские вести. 2004. № 3. С. 13–19.
10. Чушкин М.И., Макарова Н.В., Мандрыкин Ю.В., Ярцев С.С. Функция внешнего дыхания и качество жизни у больных пожилого возраста с посттуберкулезными изменениями в легких // Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. № 1. Т. 17, С. 37–40.
11. Шмелев Е.И., Беда М.В., Jones P.W. и др. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // Пульмонология. 1998. № 2. С. 79–81.
12. Эргешова Л.А. Легочная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких. На правах рукописи. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015.
13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self – reported measure of medication adherence. Med Care 1986; 24(1): 67–74.
14. Pineiro F., Gil V., Donis M., Orozco D et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. Aten Primaria 1997, 19(7): 372–4.

References

1. Arkhipov V.V. Chronic obstructive lung

disease: pharmacoeconomic aspects // *Pul'monologiya – Pulmonology*, 2010, no. 4, pp. 99–103.

2. Kalashnikova M.F., Bondareva I.B., Likhodei N.V. Adherence to treatment in diabetes of the 2nd type: the definition of modern methods of evaluation of patients treatment // *Lechashchii vrach – Doctor*, 2015, no. 3, pp. 27–33.

3. Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Scale Morisky-Green: the pros and cons of universal test, work on the bugs // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii – Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2016, 12 (1), pp. 63–65.

4. Malykhin F.T., Baturin V.A. The study of compliance of elderly patients with chronic obstructive lung disease // *Kazanskii meditsinskii zhurnal – The medical journal of Kazan*, 2014, vol. 95, no. 5, pp. 626–631.

5. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P. et al. Experience in the study of atrial fibrillation on the basis of registra PROFILE // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika – Cardiovascular therapy and prevention*, 2014, 13 (2), pp. 35–39.

6. Martsevich S.Yu., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., Zakharova A.V. Assessment of adherence to new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the register PROFILE // *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii – Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2014, 10 (6), pp. 625–30.

7. Ovcharenko S.I. Chronic obstructive lung disease: current situation in Russia and ways of its overcoming // *Pul'monologiya – Pulmonology*, 2011, no. 6, pp. 69–72.

8. Senkevich N.Yu., Belevskii A.S. Quality of life – the subject of scientific research in pulmonology (materials of the International Congress of interest – MA – 98 and 8-th National Congress on respiratory diseases) // *Therapeutic archive*, 2000, vol. 72, no. 3, pp. 36–41.

9. Khamitov R.F., Pal'mova L.Yu., Novozhenov V.G. Assessment of quality of life in chronic bronchopulmonary pathology // *Rossiiskie meditsinskie vesti – Russian medical news*, 2004, no. 3, pp. 13–19.

10. Chushkin M.I., Makarova N.V., Mandrykin Yu.V., Yartsev S.S. The function of external respiration and quality of life in elderly patients with posttuberculosis changes in the lungs // *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii – Bulletin of the Ivanovo medical Academy*, 2012, no. 1, vol. 17, pp. 37–40.

11. Shmelev E.I., Beda M.V., Jones P.W. et al. Quality of life in patients with chronic obstructive lung disease // *Pul'monologiya – Pulmonology*, 1998, no. 2, pp. 79–81.

12. Érgeshova L.A. *Legoch'naya reabilitatsiya bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh* [Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive lung disease]. A manuscript in. (PhD Thesis), Moscow, 2015.

13. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self – reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1): 67–74.

14. Pineiro F., Gil V., Donis M., Orozco D et al. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension. *Aten Primaria* 1997, 19(7): 372–4.

УДК 616.74-001

РАБДОМИОЛИЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Теплова Н.Н.

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

Рабдомиолиз – это клиничко-лабораторный синдром, возникающий в результате повреждения скелетных мышц с освобождением клеточного содержимого миоцитов в плазму. Причиной синдрома рабдомиолиза являются прямые или не прямые повреждения скелетных мышц в результате проникновения продуктов миолиза в системный кровоток. Рабдомиолиз может приводить к синдрому полиорганной недостаточности и утяжелять многие критические состояния. Исследования миопатии при инфекционной патологии представлены в единичных публикациях и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: рабдомиолиз, лечение повреждения скелетных мышц, миоглобин, мышечная фракция фермента креатинфосфокиназы (КФК-ММ).

RABDOMYOLYSIS IN CLINICAL PRACTICE

Teplova N.N.

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

Rhabdomyolysis is a clinical and laboratory syndrome resulting from skeletal muscle injury with release of cell contents into plasma. The syndrome of rhabdomyolysis can result from direct or indirect impairment of muscles caused by myolysis products in penetrating the blood flow. It might cause the syndrome of multiorgan insufficiency and affect plenty of critical conditions. Investigations of myopathy with infectious pathology are scarcely presented in current publications and therefore need further research.

Key words: rhabdomyolysis, rhabdomyolysis treatment, myoglobin and muscle creatine kinase [MM-CK].

Актуальность

Согласно современным представлениям синдромом полиорганной недостаточности определяется как недостаточность (дисфункция) множества органических систем и представляет серьезную проблему у хирургических больных, находящихся в критических состояниях [39]. До недавнего времени скелетные мышцы формально не входили в органические системы, страдающие при синдроме полиорганной недостаточности.

Хорошо известны при этом нарушения функций легких, почек, печени, мозга, сердца, обусловленные нарушениями процессов микроциркуляции и обмена в клетках и тканях этих органов [48]. Однако

участие в нем скелетных мышц не изучено. Между тем мышцы составляют около 40% массы тела, и есть основания думать о возможном участии мышечных повреждений (рабдомиолиза) как пускового или осложняющего фактора в развитии полиорганной недостаточности. До сих пор рабдомиолиз считался редким осложнением, хотя вероятнее всего это связано со сложностью диагностики. Интерес к мышечным повреждениям возрос в связи с разработкой высокоточных методов определения миоглобина (МГ) в биологических жидкостях.

Состояние проблемы

В последние годы появились сообщения о возможности повреждения скелетных мышц при системных инфекциях [24]. Однако в литературе имеются лишь единичные упоминания о непрямым повреждениях скелетных мышц у больных хирургического профиля [22, 23]. В опубликованных материалах обоснована значимость этих повреждений при различной хирургической патологии, однако наиболее важной представляется оценка роли непрямого рабдомиолиза у больных, находящихся в критических состояниях. Актуальным и малоизученным направлением является комплексное изучение непрямым мышечных повреждений в условиях выраженного эндотоксикоза и установление роли скелетных мышц как самостоятельного органа в формировании синдрома полиорганной недостаточности.

Определение рабдомиолиза

Рабдомиолиз – это клинико-лабораторный синдром, возникающий в результате повреждения скелетных мышц с освобождением клеточного содержимого миоцитов в плазму. При рабдомиолизе в системный кровоток поступает большое количество внутриклеточных субстанций (МГ, лизосомальные и митохондриальные ферменты, гистамин, серотонин, олиго- и полипептиды) с развитием эндотоксикоза. Поступление в общий кровоток продуктов разрушения мышц ведет к развитию системных осложнений (острая почечная недостаточность), серьезным нарушениям гомеостаза, синдрому полиорганной недостаточности часто с угрозой для жизни больного.

Патофизиология рабдомиолиза

Основным механизмом, запускающим патофизиологические изменения при рабдомиолизе, является деструкция (разрушение) скелетной мышцы. Воздействие на мышечную клетку может быть как прямым, через разрушение клеточной мембраны, так и опосредованным, через снижение поступления или выработки энергии. Свободный ионизированный кальций поступает в межклеточное пространство и активирует протеазы и процесс апоптоза.

Гомеостаз кальция в мышечной клетке в норме регулируется трансмембранными белками (или каналами, помпами), которые являются энергозависимыми. Основным поставщиком энергии в клетке является АТФ. Недостаток энергии приводит к дисфункции АТФ зависимых помп, что сопровождается подъемом концентрации внутриклеточного натрия и активации натрий/кальциевого насоса для коррекции возникающего дисбаланса ионов. Одновременно с этим увеличением концентрации кальция в клетке активируются ферменты типа фосфолипазы А₂, которая разрушает как клеточную мембрану, так и мембрану митохондрий, что приводит к лизису клетки [27]. Все

это приводит к высвобождению цитотоксичных компонентов, вызывающих повреждение капилляров, и к развитию ишемии, отека и некрозам клеток с развитием метаболического ацидоза и электролитных нарушений, которые, в свою очередь, поддерживают процесс гибели клеток.

Продукция свободных радикалов приводит к развитию дисфункции митохондрий с последующей смертью клетки.

При разрушении мышц происходит утечка внутриклеточной жидкости с накоплением ее в межклеточном пространстве. Перемещение жидкости в поврежденные миоциты приводит с одной стороны к гиповолемии, а с другой – возникающий отек может вызвать синдром фасциальных пространств и усугубить мышечные повреждения.

Таким образом, патофизиологические механизмы развития этого синдрома различны и в большинстве случаев предполагаемы. Среди возможных факторов патогенеза – гипоксия, ишемия, эндотоксикоз, лекарственные повреждения и др.

Причины рабдомиолиза

Причины рабдомиолиза делятся на травматические и нетравматические. К первым относятся синдром длительного сдавливания, синдром позиционной ишемии, судороги, значительная физическая нагрузка [60].

При травматическом (прямом) рабдомиолизе разрушения скелетных мышц развиваются в результате прямого на них воздействия при травме, повреждении или компрессии.

К нетравматическим причинам относятся мышечные дистрофии, электролитные нарушения (гипокалиемия), воспалительные заболевания мышц (дерматомиозит, полимиозит) и различные системные инфекции (леогинеллез, лептоспироз, грипп и др.) [14, 21, 53].

Основные группы риска: пациенты с патологическим ожирением, пациенты, постоянно принимающие снижающие уровень липидов крови препараты, пациенты в послеоперационном периоде [22, 32].

Клинические последствия рабдомиолиза являются результатом местных повреждений (например, травма мышц, отек мышц, компрессия) и системных эффектов многочисленных биохимических токсинов и биологически активных веществ, а также гипоксии.

Сравнительно хорошо изучен травматический рабдомиолиз, разновидностями которого являются синдром длительного сдавливания (краш-синдром), синдром позиционной ишемии и синдром фасциальных пространств. Причиной травматического рабдомиолиза является нарушение артериального кровотока. Скелетные мышцы сравнительно резистентны к ишемии, однако длительная ишемия (более 4 часов) приводит к комплексу мышечных изменений, описываемых как рабдомиолиз. Описаны случаи рабдомиолиза при острых окклюзионных нарушениях артериального кровотока со значительным повышением содержания миоглобина при синдроме Лериша [29, 36, 38]. Постоянной угрозой в сосудистой хирургии является реперфузионный синдром (синдром включения), в основе которого лежат системные реакции на продукты ишемического некроза скелетных мышц [59].

Синдром длительного сдавливания относится к числу тяжелых травм со сдавливанием мягких тканей

в результате завалов и шахтных травм с развитием ишемического некроза и поступлением продуктов миолиза в системный кровоток и возникновением в результате полиорганных нарушений [5, 20, 37].

Разновидностью синдрома длительного сдавления является синдром позиционной ишемии, при котором сдавление мышц осуществляется тяжестью собственного тела у пациента, находящегося в бессознательном состоянии. Синдром позиционной ишемии часто сочетается с алкогольным опьянением.

Синдром фасциальных пространств как разновидность травматического рабдомиолиза возникает, когда давление в костно-фасциальных пространствах конечности в результате отека или кровотечения превышает перфузионное давление, приводя к ишемическому некрозу мышц. Этот синдром типично развивается при переломах голени, а также может осложнить синдром длительного сдавления. У этих пациентов имеется риск развития острой почечной недостаточности в результате миоглобинемии.

Артериальный жгут может вызвать ишемические повреждения мышц с развитием гипермиоглобинемии и системных расстройств после снятия жгута. Степень миоглобинемии коррелирует с длительностью пребывания жгута [46].

Иммобилизация конечности гипсовой повязкой приводит к повышению уровня миоглобина в крови, а также активности креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [56].

Множество лекарств и ядов обладают миолитической активностью [44]. Далеко не полный список их насчитывает 200 наименований [1, 7, 18, 50]. К счастью, во многих случаях их миотоксический потенциал реализуется лишь при наличии генетических дефектов метаболизма миоцитов (например, миопатии). Они часто протекают субклинически и имеют доброкачественное течение.

Острые отравления алкоголем могут сопровождаться рабдомиолизом и миоглобинемией [19]. Алкоголь вызывает нарушения энергетического обмена миоцитов и рассматривается как прямой миотоксин. Описан рабдомиолиз после приема гипополипидемических средств и при недостаточности витамина E [44]. Эпсилон-аминокапроновая кислота является прямым миолитиком [52]. Рабдомиолиз может развиваться при полихимиотерапии злокачественных опухолей цитостатиками (колхицин, винкристин), лечении диклофенаком, отравлении угарным газом и амфетаминами, укусах ядовитых змей [47]. Яд змей и перепончатокрылых насекомых содержит миотоксины [27].

Кокаин, героин, промедол, барбитураты, диазепам, мепробамат могут вызывать рабдомиолиз [57]. Особенно склонны вызывать повреждения скелетных мышц лекарства, вызывающие гипокалиемию (салуретики, амфотерицин, карбенексалон).

Введение мышечного релаксанта деполяризующего типа действия сукцинилхолина, особенно у детей, может сопровождаться выраженными фасцикуляциями с повреждениями скелетных мышц и миоглобинемией [6, 16]. Опасность рабдомиолиза и связанных с ним осложнений ставит под вопрос возможность клинического применения сукцинилхолина у детей [25, 35]. Особенно опасно введение мышечного релаксанта на фоне метаболических миопатий [26, 28].

Рабдомиолиз может осложнять значительную физическую нагрузку у спортсменов, иногда с разви-

тием острой почечной недостаточности [4]. Энергичные мышечные сокращения ведут к утечке белков из скелетных мышц, включая миоглобин, креатинфосфокиназу и угольную ангидразу [15]. При больших физических нагрузках у тренированных спортсменов уровень миоглобина в крови может повышаться в десятки раз [30]. Считается, что рабдомиолиз при физической нагрузке связан с относительно недостаточной оксигенацией скелетных мышц. Хорошо известным вариантом нагрузочного рабдомиолиза является маршевая миоглобинурия у нетренированных рекрутов [51].

Поражение электрическим током, а также электроимпульсная терапия могут сопровождаться рабдомиолизом [3]. Поражение скелетных мышц наблюдается при ожогах [16]. Генерализованный судорожный синдром при эпилептическом статусе и столбняке, а также физическая нагрузка дыхательных мышц при астматическом статусе сопровождаются миоглобинемией.

Огромное количество разнообразных заболеваний может сопровождаться рабдомиолизом, миоглобинемией и миоглобинурией. Это свидетельствует об участии такого большого органа (более 40% массы тела), как мышечная масса, в разнообразных патологических процессах и о несомненном влиянии их на течение и исход основного заболевания.

Инфекции не считаются частыми причинами рабдомиолиза, тем не менее число сообщений об этом быстро растет. Описан рабдомиолиз при болезни легионеров, дифтерии, лептоспирозе, гриппе, вирусном гепатите, стафилококковой инфекции, ВИЧ и др. [40, 41]. При этом возможны прямые повреждения мышц токсинами бактерий, а также неблагоприятное действие гипертермии, а также нарушение кровообращения (бактериальный шок).

Рабдомиолиз может осложнять водно-электролитные нарушения (водная интоксикация, дегидратация, гипокалиемия, гипо- и гиперкальциемия, а также голодание) [31, 34].

Имеется большая группа так называемых метаболических миопатий, характеризующихся наследственными нарушениями энергетического метаболизма миоцитов (дистрофия Дюшена, Бекера) [49]. Мальчики с мышечной дистрофией Дюшена имеют повышение миоглобина в 40 раз. На фоне такого рода миопатий под влиянием разрешающего фактора (инфекция, интоксикация, некоторые лекарства) может легко развиваться рабдомиолиз [55].

Остаются мало освещенными в литературе случаи развития нетравматического рабдомиолиза при тяжелых системных инфекциях (сепсис, перитонит), также миопатии критического состояния у больных отделений интенсивной терапии. Миопатия критических состояний – это напрямую связанная с синдромом системного воспаления острая миопатия с выраженностью клинических проявлений, от незначительных функциональных нарушений до грубой миопатии, по структурным показателям достигающей поражения мышц с атрофией и некрозом.

Развитие рабдомиолиза и миоглобинемии может иметь важные последствия для организма и, в первую очередь, в отношении почек [8, 33]. Считается, что содержание миоглобина более 2 мг/мл может вызвать острую почечную недостаточность.

Рабдомиолиз является одной из ведущих причин развития острой почечной недостаточности – основного системного осложнения рабдомиолиза с

относительно благоприятным исходом. Частота возникновения ее колеблется от 10 до 55% и при развитии полиорганной недостаточности приводит к плохим результатам.

В настоящее время сложилось представление о сложном комплексном механизме развития острой почечной недостаточности [45]. Токсические вещества, образующиеся при миоллизе, обладают вазоконстрикторным действием на сосуды клубочков и повреждают эпителий извитых канальцев [41].

Несомненно, участие в развитии острой почечной недостаточности быстро развивающейся гиповолемии в связи с перемещением плазмы в поврежденные миоциты. Наконец, сам миоглобин (МГ) обладает нефротоксическим действием. Многие исследователи показали связь между величиной рабдомиолиза, содержанием миоглобина в крови и вероятностью развития острой почечной недостаточности [41, 60].

Смертность среди больных с острой почечной недостаточностью составляет 40–45% [54]. Учитывая связь рабдомиолиза с поражением почек, широко используется термин «миоренальный синдром». Прогноз больного рабдомиолизом зависит от основного заболевания и развития острой почечной недостаточности.

Лабораторная диагностика рабдомиолиза

При рабдомиолизе в системный кровоток поступает большое количество внутриклеточных субстанций (лизосомальные и митохондриальные ферменты, кислые продукты анаэробного гликолиза, калий, фосфор, гистамин, серотонин, брадикинин, олиго- и полипептиды и МГ) с развитием эндотоксикоза [11, 12, 58].

Некоторые исследователи считают, что ведущая роль в эндотоксикозе принадлежит миоглобину.

Наиболее ранним и специфическим маркером разрушения мышечных клеток, по мнению большинства исследователей, является появление в крови МГ. У человека в скелетных мышцах содержится в среднем 2,52% миоглобина (процент от сухого вещества), в сердце – 1,44% и в матке – 0,28% [12]. МГ содержится в большом количестве в красных (окислительных) мышечных волокнах и красным цветом мышцы обязаны именно миоглобину. [11].

МГ, или мышечный гемоглобин, является дыхательным пигментом, который обладает в 6 раз большим родством к кислороду, чем гемоглобин. МГ – белок-переносчик кислорода через мембраны мышечных клеток в митохондрии, где происходит окислительное фосфорилирование. В отличие от гемоглобина МГ не соединяется с углекислотой. Основная функция МГ – обеспечение дыхания миоцитов, что зависит от способности связываться с кислородом. Резерв кислорода в виде оксимиоглобина имеет важное значение для ритмически сокращающейся мышечной ткани, такой как миокард, а также скелетных мышц. МГ поддерживает постоянный уровень оксигенации во время мышечного сокращения. Так, в миокарде накопление кислорода происходит во время диастолы, а использование его – во время систолы. В скелетных мышцах насыщение МГ кислородом также происходит в покое, а использование – во время сокращения.

Таким образом, МГ выполняет важные физиологические функции в аэробном метаболизме мышечной ткани.

Диагностическая значимость миоглобина

В норме в крови содержится крайне незначительное количество МГ (от 7 до 85 нг/мл) [11]. Поскольку МГ содержится исключительно в мышечной ткани, то появление его в крови может быть связано только с повреждением мышечной ткани, в результате которого он покидает мышечные клетки. В связи с этим гипермиоглобинемия является ранним и специфическим маркером разрушения мышечных клеток [2]. Содержание МГ в крови позволяет оценить обширность деструкции мышечной ткани, динамику процесса и эффективность лечебных мероприятий. В моче МГ появляется, когда содержание его в сыворотке крови превышает 1500–3000 нг/мл. Когда содержание МГ в сыворотке крови превышает 250 нг/мл, то развивается миоглобинурия с окрашиванием мочи [13].

Кардиальный МГ (тропонин) не отличается от такового скелетных мышц даже иммунологически, что несколько снижает ценность миоглобина как органоспецифического теста. Однако если клиническая ситуация позволяет исключить инфаркт миокарда, и имеются первичные повреждения скелетных мышц, то установление происхождения миоглобинемии не вызывает трудностей [60].

Большое значение имеет определение МГ в крови для диагностики острого инфаркта миокарда [8]. Еще в 1956 г. Kiss и Reinhart использовали МГ для диагностики инфаркта миокарда. При некрозе мышцы сердца МГ повышается в 15–20 раз в течение первого часа. Ряд исследователей отмечают, что повышение уровня МГ опережает увеличение активности ферментов крови КФК, ЛДГ и аспаргатамино-трансферазы (АСТ).

При отсутствии локальных первичных повреждений мышц гипермиоглобинемия рассматривается как следствие гипоксически-ишемических повреждений мышц [9]. В.Н. Чернов и соавт. в 1999 году обнаружили связь между миоглобином сыворотки и тканевой гипоксией. Тканевая гипоксия является ведущим фактором развития полиорганной недостаточности, МГ может рассматриваться как один из ее количественных критериев [9, 43].

Ценность МГ не исчерпывается оценкой повреждения мышечной ткани. Вполне правомерно он рассматривается как показатель эндогенной интоксикации. Его появление указывает на выброс и других биологически активных и агрессивных субстратов из разрушенных мышечных клеток. Преимущество МГ как маркера эндотоксикоза перед другими показателями обусловлено доступностью его количественного определения и высокой достоверностью.

В связи с этим старое утверждение, что рабдомиолиз является редким заболеванием, не соответствует действительности. Скорее, мы не могли его до последнего времени диагностировать. Количество исследований по данной проблеме быстро растет.

Креатинфосфокиназа

Наряду с миоглобином фермент КФК является компонентом мышечной клетки и одним из ключевых ферментов энергетического обмена. С ним связано образование высокоэнергетического соединения креатинфосфата [56]. Его концентрация высока в скелетных мышцах и миокарде. Содержание фермента в скелетных мышцах в 3 раза выше, чем в миокарде. В связи с этим КФК рассматривается как стандарт-

ный метод оценки состояния мышечной ткани и считается значительно более чувствительным тестом, чем другие мышечные ферменты. Многие клиницисты предлагают использовать уровень КФК для диагностики рабдомиолиза в случае, если он превышает базовую линию в 5 раз. Также уровень КФК более достоверно предсказывает развитие острой почечной недостаточности.

В норме содержание КФК – менее 130 МЕ/л. При рабдомиолизе происходит ее освобождение из скелетных мышц и КФК считается специфическим маркером этих повреждений, особенно когда повышения значительны. Активность КФК постепенно растет первые 12 часов после повреждения мышц, достигая своего пика на 3–5 сутки и возвращаясь к исходному уровню в течение 6–10 суток.

Повышение КФК регистрируется у больных с мышечной дистрофией, при спортивных нагрузках, миопатиях и других поражениях двигательных единиц. К. Adachi et al. (1996) обнаружили значительное повышение КФК при краш-синдроме, связанном с землетрясением.

Обнаружено повышение КФК при ишемическом эндотоксикозе.

Определение активности КФК является ценным диагностическим тестом при инфаркте миокарда, а также при деструкциях скелетных мышц.

Повышение уровня КФК сопровождается сопутствующим повышением миоглобина. В общем КФК коррелирует с содержанием миоглобина, но его пиковое содержание достигается через 24 часа, когда содержание миоглобина уже начинает снижаться. Это можно объяснить крайне низкой скоростью элиминации КФК из кровотока.

Морфология рабдомиолиза

Морфологическим субстратом рабдомиолиза являются дистрофические, дегенеративные и некротические изменения скелетных мышц [10]. Первые морфологические признаки повреждения появляются уже через один час ишемии и представляют собой локальные воспалительные изменения. Эти изменения становятся более выраженными спустя 3–4 часа.

Микроскопически в поврежденных мышцах на фоне отека перемизия и воспалительной инфильтрации имеется резкое полнокровие, сладжирование эритроцитов и свежие тромбы в микроциркуляторном русле. Повсеместно встречаются очаги коагуляционного некроза, отек, распад и гомогенизация мышечных волокон вплоть до полного исчезновения фибриллярных структур [5]. Э.А. Нечаев и соавт. (1993 г.) описывают структурные изменения скелетных мышц как колликвационный некроз мышечных волокон по дискоидному типу, проявляющийся резкой релаксацией по дискоидному типу с лизисом изотропных дисков. При клиническом обследовании обнаруживают болезненность при пальпации, уплотнение и отечность поврежденных мышц.

В доступной отечественной и зарубежной литературе содержатся единичные описания патоморфологических изменений скелетных мышц при нетравматическом рабдомиолизе, в том числе и при системных инфекциях. Актуальным и малоизученным направлением является морфологическое изучение мышц в условиях выраженного эндотоксикоза и полиорганной недостаточности.

Лечение

Основой является успешное лечение первичного заболевания, полиорганной недостаточности. Лечение рабдомиолиза включает комплекс средств общего и при необходимости локального лечения. Общее лечение включает предотвращение и лечение гиповолемии с помощью инфузионной терапии солевыми растворами, что улучшает перфузию в мышцах и почках.

Краеугольным камнем успешного лечения рабдомиолиза остается сохранение функции почек. Заключением успешного лечения – раннее начало инфузионной терапии. Нельзя не согласиться, что поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК) – наиболее важный начальный аспект в этом направлении у больных рабдомиолизом, осложненным острой почечной недостаточностью (ОПН) [42]. В «Рекомендациях по лечению краш-синдрома у пострадавших при катастрофах» указано, что введение изотонического солевого раствора может быть выбором для коррекции объема при краш-синдроме, осложненным развитием рабдомиолиза. Здесь же предлагается скорость внутривенного введения раствора: в первые 2 часа после повреждения 1 л/час и 500 мл/час следующие 120 минут с обязательным мониторингом во избежание перегрузки объемом и для контроля кислотно-основного состояния.

Начало инфузионной терапии – в течение 6 часов от повреждения мышц, цель – достижение темпа диуреза не менее чем 300 мл/час.

Применение раствора бикарбоната натрия для профилактики развития ОПН основывается на концепции усиления нефротоксичности МГ в условиях кислой среды. Следовательно, щелочная среда может снизить процессы образования свободных радикалов и формирование миоглобиновых цилиндров в почках. Отсюда возникает вероятность того, что введение бикарбоната позволит поднять уровень pH мочи выше 6,5 и предотвратить развитие ОПН, метаболического ацидоза.

Однако надо помнить о том, что бикарбонат может вызвать парадоксальный внутриклеточный ацидоз, перегрузку объемом у пациентов с дыхательной и/или сосудистой недостаточностью в результате того, что буферная система бикарбонат может вызвать увеличение концентрации CO_2 в циркуляторном русле согласно формуле: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2 + \text{CO}_2$.

Другим важнейшим направлением в лечении является элиминация продуктов миолиза. Водная нагрузка и стимуляция диуреза с помощью маннитола ускоряет элиминацию токсических продуктов [60]. До настоящего времени не достигнуто согласия по применению маннитола и связано это с побочными эффектами при его применении – снижение объема циркулирующей жидкости и потенциально опасная азотемия. В то же время, теоретически, есть положительные эффекты от его применения в виде повышения темпа диуреза, улучшения ренальной перфузии, экскреции МГ и прямого антиоксидантного действия на паренхиму почек. Авторы, предлагающие применение маннитола, указывают на то, что назначение маннитола должно быть только в том случае, если инфузионная терапия не приводит к увеличению темпа диуреза свыше 300 мл/час [58]. От назначения маннитола следует полностью отказаться у пациентов с анурией.

Другие традиционные методы детоксикации, такие как плазмаферез и гемосорбция, сравнительно малоэффективны при миоглобинемии [17]. Гемодиализ, как и ультрафильтрация, не в состоянии удалять молекулы МГ. Оптимальным методом удаления МГ из крови считается гемофильтрация [54].

Применение почечно-заместительной терапии оправданно при жизнеугрожающих электролитных нарушениях вследствие развития ОПН, рефрактерной к проводимой инфузионной терапии.

Больной рабдомиолизом требует коррекции электролитных нарушений (гипо-, гиперкалиемии, гиперфосфатемии).

Заключение

Таким образом, приведенные данные позволяют прийти к заключению, что скелетные мышцы могут рассматриваться в известной степени как большой самостоятельный орган, составляющий до 40% массы тела и принимающий участие в патогенезе различных патологических состояний и заболеваний.

Рабдомиолиз остается большой проблемой для клиницистов. Отсутствие специфических симптомов, разнообразная этиология, системные осложнения ухудшают своевременную диагностику и затрудняют лечение. Основное условие успешного лечения – устранение причины, вызвавшей разрушение мышц. Патофизиология проливает свет на развитие связанного с МГ повреждения паренхимы почек, и агрессивное проведение инфузионной терапии остается краеугольным камнем успешного лечения рабдомиолиза.

Наряду с успехами лечения системных осложнений травматического рабдомиолиза, обусловленными снижением случаев ОПН за счет ранней инфузионной терапии в лечении больных с повреждениями скелетных мышц, отмечены и проблемы. На сегодняшний день отсутствуют четкие клинические рекомендации по лечению рабдомиолиза. Лечение рабдомиолиза в настоящий момент основывается на данных ретроспективных исследований, описаниях клинических случаев излечения рабдомиолиза и его осложнения – ОПН. Необходима стандартизация инфузионной терапии и ее комбинации с бикарбонатом и/или маннитолом.

Наличие критического состояния (сепсис, полиорганная недостаточность, синдром системного воспалительного ответа), затрудненность отлучения от искусственной вентиляции легких после исключения причин, обусловленных патологией сердца и легких, позволяют предположить о возможности повреждения мышц у больных хирургического профиля травматического или нетравматического генеза.

Учет мышечных повреждений и их лечение позволит улучшить прогноз при многих серьезных заболеваниях, включая синдром полиорганной недостаточности.

Данный обзор литературы открывает цикл статей по проблеме повреждений мышечной ткани у больных, находящихся в критических состояниях, в том числе с системными инфекциями. В последующих публикациях по теме «Рабдомиолиз у хирургических больных в клинике неотложных состояний» планируется представление данных комплексной оценки мышечных повреждений у больных хирургического профиля с использованием клинико-лабораторного и морфологического подходов к их диагностике.

Список литературы

1. Андросова С.О., Кутырина И.М. Обратимая острая почечная недостаточность, вызванная бруфеном // Клиническая медицина. 1984. № 5. С. 111–112.
2. Беляевский А.Д., Русская И.В., Беляевский С.А. Концентрация миоглобина в плазме крови как один из критериев оценки тяжести травматической агрессии при сочетанной черепно-мозговой травме // Вестник интенсивной терапии. 1999. № 1. С. 68–69.
3. Бугреев Л.А., Савваитов С.А. О возникновении миоглобинурии при электроимпульсной терапии // Клиническая медицина. 1974. № 10. С. 129–130.
4. Величко М.А. Осложнения маршевой миоглобинурии // Военно-медицинский журнал. 1991. № 11. С. 26–27.
5. Каньшина Н.Ф., Даровский Б.П. Морфологические сопоставления изменений скелетных мышц и почек при некоторых разновидностях миоренального синдрома // Архив патологии. 1976. № 1. С. 48–51.
6. Кораблев С.Б., Лебедев М.Ю. Диагностическая значимость определения миоглобина в сыворотке крови у больных с ожоговой травмой в раннем периоде // Травматология и ортопедия. 1994. № 4. С. 113–117.
7. Мельман Н.Я. Острая почечная недостаточность редкой этиологии // Врачебное дело. 1978. № 12–11. С. 1–3.
8. Определение миоглобина в биологических жидкостях. Клиническое значение // Сборник научных трудов. Обнинск: НИИМР АМН СССР. 1990. 102 с.
9. Орлов В.И., Позорелова Т.Н., Мелконова К.Ю. Новые данные о роли плода в инициации родов // Акушерство и гинекология. 1991. № 2. С. 26–27.
10. Сапрыкин В.П., Турбин Д.А. Основы морфологической диагностики заболеваний скелетных мышц. Москва, 1997. 331 с.
11. Титов В.Н., Кошкина Т.И., Волкова Е.И. Миоглобин крови: диагностическое значение и методы исследования (обзор литературы) // Клиническая и лабораторная диагностика. 1993. С. 3–10.
12. Троицкая О.В. Миоглобин, его химическое строение и функции в организме // Вопросы медицинской химии. 1971. Вып. 5. Т. 17. С. 451–466.
13. Шевченко Н.Г. Клинико-диагностическое значение определения миоглобина // Клиническая лабораторная диагностика. 1993. № 1. С. 43–46.
14. Adamski G.B., Garin E.H., Ballinger W.E. Generalized nonsuppurative myositis with staphylococcal septicemia // J. Pediatr. 1980. Vol. 96. P. 694–697.
15. Alpers J.P., Jones Jr L.K. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. Muscle Nerve. 2010. 42(4): 487–91.
16. Bache S.E., Taggart I., Gilhooly C. Late-onset rhabdomyolysis in burn patients in the intensive care unit. Burns. 2011. 37(7): 1241–7.
17. Baeza-Trinidad R., Brea-Hernando A., Morera-Rodriguez S., Brito-Diaz Y., Sanchez-Hernandez S., El Bikri L., et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis // Intern Med J. 2015. 45(11): 1173–8.
18. Bhukal I., Batra Y.K., Kunear A. et al. Serum potassium levels following suxamethonium administration in septic peritonitis patients // Indian J. Med. Res. 1991. Vol. 94. P. 217–221.
19. Biscaldi G., Guarmoni F., Foute R. et al. Acute alcoholic myopathy // Resenti Prog. Med. 1994. Vol. 11. P. 537–539.

20. *Bosch X., Poch E., Grau J.M.* Rhabdomyolysis and acute kidney injury // *N Engl J Med.* 2009. 361(1): 62–72.
21. *Cervellin G., COMelli I., Lippi G.* Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.* 2010. 48(6): 749–56.
22. *Chakravartty S., Sarma D.R., Patel A.G.* Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2013. 23(8): 1333–40.
23. *Chatzizisis Y.S., Misirli G., Hatzitolios A.I., Giannoglou G.D.* The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med.* 2008. 19(8): 568–74.
24. *Chavez L.O. et al.* Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice // *Critical Care.* 2016. T. 20. № 1. P. 135–137.
25. *Delphin E., Douglass J., Rothstein. et al.* Use of succinylcholine during elective pediatric anesthesia should be reevaluated // *Anesth. Analg.* 1987. Vol. 66. P. 1190–1192.
26. *Engel A.G., Banker B.Q.* (eds) *Myology.* 1986. Vol. 1–2. 2159 p.
27. *Fohlman J., Eaker D.A.* lethal myotoxic phospholipase A from sea snake // *Toxicon.* 1997. Vol. 15. P. 385–392.
28. *Friedman S., Baker T., Gatti M. et al.* Probable sch-induced rhabdomyolysis in a male athlete (see comments) // *Anesth Analg.* 1995. Vol. 81. № 2. P. 422–423.
29. *Giannoglou G.D., Chatzizisis Y.S., Misirli G.* The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis // *Eur J Intern Med.* 2007. 19(2): 90–100.
30. *Grunau B.E., Pourvali R., Wiens M.O., Levin A., Li J., Grafstein E., et al.* Characteristics and thirty-day outcomes of emergency department patients with elevated creatine kinase // *Acad Emerg Med.* 2014. 21(6): 631–6.
31. *Iraj N., Saeed S., Mostafa H., Houshang S., Ali S., Farin R.F., et al.* Prophylactic fluid therapy in crushed victims of Bam earthquake // *Am J Emerg Med.* 2011. 29: 738–42.
32. *Iwere R.B., Hewitt J.* Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol.* 2015. 80(3): 363–71.
33. *Izumi M., Yokoyama K., Yamauchi A. et al.* A young ment with acute renal failure and severe loin pain // *Nephron.* 1997. Vol. 76. № 2. P. 215–217.
34. *Kanbayashi T., Shimizu T., Kojima T. et al.* Rhabdomyolysis following water intoxication in two schizophrenic // *No To Shiukei.* 1997. Vol. 49. № 12. P. 1147–1152.
35. *Kovarik W.D., Morray J.P.* Hyperkalemic cardiac arrest after succinylcholine administration in a child with purpura fulminans // *Anesthesiology.* 1996. Vol. 84. № 2. P. 480.
36. *Labbe R., Lindsay T., Gatley R. et al.* Quantitation of postischemic skeletal muscle necrosis: histochemical and radiosotope techniques // *J. Surg. Res.* 1988. Vol. 44. P. 45.
37. *Linares L.A., Golomb B.A., Jaajoco J.A., Sikand H., Phillips P.S.* The modern spectrum of rhabdomyolysis: drug toxicity revealed by creatine kinase screening // *Curr Drug Saf.* 2009. 4(3): 181–7.
38. *Magnoni F., Pedrini L., Palumbo N. et al.* Ischemia: reperfusion syndrome of the lower limbs // *Int. Angiol.* 1996. Vol. 15. № 4. P. 350–353.
39. *Matuschak G.M.* Progression to Multiple Organ System Failure / In: *Civetta M. Critical Care* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997. P. 343–355.
40. *Mauris Victor* Toxic and Nutritional Myopathies / In: *Engel A.G., Banker B.Q.* // *Myology.* 1986. V. 1. P. 1807–1842.
41. *Mehmet S.S., Lameire N., Biesen W.V., Vanholder R.* Disaster nephrology: a new concept for an old problem // *Clin Kidney J.* 2015. 8: 300–9.
42. *Myburgh J.A., Mythen M.G.* Resuscitation fluids // *N Engl J Med.* 2013. 369: 1243–51.
43. *Nance J.R., Mammen A.L.* Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis // *Muscle Nerve.* 2015. 51(6): 793–810.
44. *Oshima Y.* Characteristics of drugs-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S / Food and Drug administration // *Intern Med.* 2011. 50(8): 845–53.
45. *Pariser J.J., Pearce S.M., Patel S.G., Anderson B.B., Packiam V.T., Shalhav A.L., et al.* Rhabdomyolysis after major urologic surgery: epidemiology, risk factors, and outcomes // *Urology.* 2015. 85(6): 1328–32.
46. *Petejova N., Martinek A.* Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review // *Crit Care.* 2014. 18(3): 224.
47. *Ponraj D., Gopalakrishnakone P.* Establishment of an animal model for myoglobinuria by use of a myotoxin from king brown snake venom mice // *Lab. Anim. Sci.* 1996. Vol. 46. № 4. P. 393–398.
48. *Premru V., Kovač J., Ponikvar R.* Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury // *Ther Apher Dial.* 2013. 17: 391–5.
49. *Renn A.S.* Myoglobinuria In: *Engel A.G., Banker R.Q.* *Myology.* 1986. V.1. 2159 p.
50. *Robinson S.F., Woods A.H.* Heroin induced rhabdomyolysis and acute renal failure // *Ariz. Med.* 1974. Vol. 31. P. 246.
51. *Sakurada K., Tanaka J.* Sport-anemia: studies on hematological status in high school boy athletes // *Rinsho - Byori.* 1996. Vol. 44. № 7. P. 616–621.
52. *Seymor B.D., Rubinger M.* Rhabdomyolysis induced by epsilon-aminocaproic acid // *Ann. Pharmacother.* 1997. Vol. 31. № 1. P. 56–58.
53. *Singh V., Scheld W.M.* Infections etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review // *Clin. Infect. Dis.* 1996. Vol. 22. № 4. P. 642–649.
54. *Sorrentino S.A., Kielstein J.T., Lukasz A., Sorrentino J.N., Gohrbandt B., Halle H., et al.* High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis // *Crit Care Med.* 2011. 39: 184–6.
55. *Sullivan M., Thompson W.K., Hill G.D.* Sch-induced cardiac arrest in children with undiagnosed myopathy // *Can. J. Anaesth.* 1994. Vol. 41. № 6. P. 497–501.
56. *Talving P., Karaanos E., Skiada D., Lam L., Teixeira P., Inaba K., et al.* Relationship of creatine kinase elevation and acute kidney injury in pediatric trauma patients // *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. 74(3): 912–6.
57. *Thomas M.E., Blaine C., Dawnay A., Devonald M.A., Ftouh S., Laing C., et al.* The definition of acute kidney injury and its use in practice // *Kidney Int.* 2015. 87(1): 62–73.
58. *Torres P.A., Helmetetter J.A., Kaye A.M., Kaye A.D.* Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment // *Ochsner J.* 2014. 15(1): 58–69.

59. Yabe T, Matsumura Y, Furuno T et al. An elderly patient with Leriche syndrome complicated by congestive heart failure and rhabdomyolysis // Nippon Ronen. Ggakkai. Zasshi. 1996. Vol. 33. № 1. P. 38–42.

60. Zutt R., van der Kooi A.J., Linthorst G.E., Wanders R.J., de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014. 24(8): 651–9.

References

1. Androsova S.O., Kutyryna I.M. Obratimaya ostraya pochechnaya nedostatochnost', vyzvannaya brufenom. *Klinicheskaya meditsina*, 1984, no 5, pp. 111–112.

2. Belyaevskiy A.D., Russkaya I.V., Belyaevskiy S.A. Kонтсentratsiya mioglobina v plazme krovi kak odin iz kriteriev otsenki tyazhesti travmaticheskoy agressii pri sochetannoy cherepno-mozgovoy travme. *Vestnik intensivnoy terapii*, 1999, no.1, pp. 68–69.

3. Bugreev L.A., Savvaitov S.A. O vozniknovenii mioglobinurii pri elektroimpul'snoy terapii. *Klinicheskaya meditsina*, 1974, no. 10, pp. 129–130.

4. Velichko M.A. Oslozheniya marshevoy mioglobinurii. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*, 1991, no. 11, pp. 26–27.

5. Kan'shina N.F., Darovskiy B.P. Morfologicheskie sopostavleniya izmeneniy skeletnykh myshts i pochek pri nekotorykh raznovidnostyakh miorenal'nogo sindroma. *Arkhiv patologii*, 1976, no. 1, pp. 48–51.

6. Korablev S.B., Lebedev M.Yu. Diagnosticheskaya znachimost' opredeleniya mioglobina v syvorotke krovi u bol'nykh s ozhogovoy travmoy v ranemem periode. *Travmatologiya i ortopediya*, 1994, no. 4, pp. 113–117.

7. Mel'man N.Ya. Ostraya pochechnaya nedostatochnost' redkoy etiologii. *Vrachebnoe delo*, 1978, no. 12–11, pp. 1–3.

8. Opredelenie mioglobina v biologicheskikh zhidkostyakh. *Klinicheskoe znachenie. Sbornik nauchnykh trudov*. [Collection of scientific works]. Obninsk: NIIMR AMN USSR, 1990, 102 p.

9. Orlov V.I., Pogorelova T.N., Melkonova K.Yu. Novye dannye o roli ploda v initsiatsii rodov. *Akusherstvo i ginekologiya*, 1991, no. 2, pp. 26–27.

10. Saprykin V.P., Turbin D.A. *Osnovy morfologicheskoy diagnostiki zabolevaniy skeletnykh myshts*. [Fundamentals of morphological diagnostics of diseases of skeletal muscles]. Moscow, 1997. 331 p.

11. Titov V.N., Koshkina T.I., Volkova E.I. Mioglobin krovi: diagnosticheskoe znachenie i metody issledovaniya (obzor literatury). *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*, 1993, pp. 3–10.

12. Troitskaya O.V. Mioglobin, ego khimicheskoe stroenie i funktsii v organizme. *Voprosy meditsinskoj khimii*, 1971, no.5, vol. 17, pp. 451–466.

13. Shevchenko N.G. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie opredeleniya mioglobina. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 1993, no. 1, pp. 43–46.

14. Adamski G. B., Garin E.H., Ballinger W.E. Generalized nonsuppurative myositis with staphylococcal septicemia. *J. Pediatr.* 1980, Vol. 96, P. 694–697.

15. Alpers JP, Jones Jr LK. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. *Muscle Nerve*. 2010. 42(4): 487–91.

16. Bache SE, Taggart I, Gilhooly C. Late-onset rhabdomyolysis in burn patients in the intensive care unit. *Burns*. 2011. 37(7): 1241–7.

17. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S, Brito-Diaz Y, Sanchez-Hernandez S, El Bikri L, et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J.* 2015. 45(11): 1173–8.

18. Bhukal I., Batra Y.K., Kunear A. et al. Serum potassium levels following suxamethonium administration in septic peritonitis patients. *Indian. J. Med. Res.* 1991, Vol. 94, P. 217–221.

19. Biscaldi G., Guarmoni F., Foute R. et al. Acute alcoholic myopathy. *Resenti Prog. Med.* 1994. Vol. 11. P. 537–539.

20. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009. 361(1): 62–72.

21. Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.* 2010. 48(6): 749–56.

22. Chakravarty S, Sarma DR, Patel AG. Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg.* 2013. 23(8): 1333–40.

23. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med.* 2008. 19(8): 568–74.

24. Chavez L. O. et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care.* 2016, Vol. 20, N. 1, P. 135–137.

25. Delphin E., Douglas J., Rothstein. et al. Use of succinylcholine during elective pediatric anesthesia should be reevaluated. *Anesth. Analg.* 1987. Vol. 66. P. 1190–1192.

26. Engel A.G., Banker B.Q. (eds) *Myology*. 1986, Vol. 1–2, 2159 p.

27. Fohlman J., Eaker D. A lethal myotoxic phospholipase A from sea snake. *Toxicon.* 1997. Vol. 15. P. 385–392.

28. Friedman S., Baker T., Gatti M. et al. Probable sch-induced rhabdomyolysis in a male athlete (see comments). *Anesth Analg.* 1995. Vol. 81. No 2. P. 422–423.

29. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2007. 19(2): 90–100.

30. Grunau BE, Pourvali R, Wiens MO, Levin A, Li J, Grafstein E, et al. Characteristics and thirty-day outcomes of emergency department patients with elevated creatine kinase. *Acad Emerg Med.* 2014. 21(6): 631–6.

31. Iraj N, Saeed S, Mostafa H, Houshang S, Ali S, Farin RF, et al. Prophylactic fluid therapy in crushed victims of Bam earthquake. *Am J Emerg Med.* 2011. 29: 738–42.

32. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015. 80(3): 363–71.

33. Izumi M., Yokoyama K., Yamauchi A. et al. A young ment with acute renal failure and severe loin pain. *Nephron.* 1997. Vol. 76. No 2. P. 215–217.

34. Kanbayashi T., Shimizu T., Kojima T. et al. Rhabdomyolysis following water intoxication in two schizophrenic. *No To Shiukei.* 1997. Vol. 49, No 12. P. 1147–1152.

35. Kovarik W.D., Morray J.P. Hyperkalemic cardiac arrest after succinylcholine administration in a child with purpura fulminans. *Anesthesiology.* 1996. Vol. 84. No 2. P. 480.

36. Labbe R., Lindsay T., Gatley R. et al. Quantitation of postischemic skeletal muscle necrosis: histochemical and radiosotope techniques. *J. Surg. Res.* 1988. Vol. 44. P. 45.
37. Linares LA, Golomb BA, Jaojoco JA, Sikand H, Phillips PS. The modern spectrum of rhabdomyolysis: drug toxicity revealed by creatine kinase screening. *Curr Drug Saf.* 2009. 4(3): 181–7.
38. Magnoni F., Pedrini L., Palumbo N. et al. Ischemia: reperfusion syndrome of the lower limbs. *Int. Angiol.* 1996, Vol. 15. No 4. P. 350–353.
39. Matuschak G.M. Progression to Multiple Organ System Failure / In: Civetta M. Critical Care Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997. P. 343–355.
40. Mauris Victor Toxic and Nutritional Myopathies / In: Engel A.G., Banker B.Q. *Myology*. 1986. V. 1. P. 1807–1842.
41. Mehmet SS, Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Disaster nephrology: a new concept for an old problem. *Clin Kidney J.* 2015. 8: 300–9.
42. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013. 369: 1243–51.
43. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve.* 2015. 51(6): 793–810.
44. Oshima Y. Characteristics of drugs-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug administration. *Intern Med.* 2011. 50(8): 845–53.
45. Pariser JJ, Pearce SM, Patel SG, Anderson BB, Packiam VT, Shalhav AL, et al. Rhabdomyolysis after major urologic surgery: epidemiology, risk factors, and outcomes. *Urology.* 2015. 85(6): 1328–32.
46. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014. 18(3): 224.
47. Ponraj D., Gopalakrishnakone P. Establishment of an animal model for myoglobinuria by use of a myotoxin from king brown snake venom mice. *Lab. Anim. Sci.* 1996, Vol. 46, N 4, P. 393–398.
48. Premru V, Kovač J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial.* 2013. 17: 391–5.
49. Renn A.S. Myoglobinuria In: Engel A.G., Banker R.Q. *Myology*. 1986. V.1. 2159 p.
50. Robinson S.F., Woods A.H. Heroin induced rhabdomyolysis and acute renal failure. *Ariz. Med.* 1974. Vol. 31. P. 246.
51. Sakurada K., Tanaka J. Sport-anemia: studies on hematological status in high school boy athletes. *Rinsho-Byori.* 1996, Vol. 44. No. 7. P. 616–621.
52. Seymour B.D., Rubinger M. Rhabdomyolysis induced by epsilon-aminocaproic acid. *Ann. Pharmacother.* 1997, Vol. 31, N. 1, P. 56–58.
53. Singh V., Scheld W.M. Infections etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin. Infect. Dis.* 1996. Vol. 22. No. 4. P. 642–649.
54. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med.* 2011. 39: 184–6.
55. Sullivan M., Thompson W.K., Hill G.D. Schinduced cardiac arrest in children with undiagnosed myopathy. *Can. J. Anaesth.* 1994, Vol. 41, N. 6, P. 497–501.
56. Talving P, Karaanos E, Skiada D, Lam L, Teixeira P, Inaba K, et al. Relationship of creatine kinase elevation and acute kidney injury in pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013. 74(3): 912–6.
57. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015. 87(1): 62–73.
58. Torres PA, Helmesetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2014. 15(1): 58–69.
59. Yabe T., Matsumura Y., Furuno T. et al. An elderly patient with Leriche syndrome complicated by congestive heart failure and rhabdomyolysis. *Nippon Ronen. Ggakkai. Zasshi.* 1996, Vol. 33, N. 1, P. 38–42.
60. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014. 24(8): 651–9.

УДК: 616-035.1

УЧАСТИЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАЦЕНТЫ В ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДОВ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕРМАТОЗОВ

¹Юцковский А.Д., ^{1,2}Лешунов Е.В.

¹ООО «Клиника профессора Юцковской», Ассоциация специалистов гендерной медицины, Москва, Россия (105118, г. Москва, проспект Буенного, 26, корп.1), e-mail: yuisk@mail.ru
²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия (123242, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1)

Препараты плаценты (ПП) на протяжении нескольких столетий вызывают неподдельный интерес в их применении. Современная медицина научилась применять их при различных патологиях в хирургической, иммунологической, терапевтической, гинекологической, урологической, а также дерматологической и инфекционной практике. В статье приводится обзор литературных данных по ПП. Особое внимание уделяется препарату Лаеннек (Laennec, Japan Bioproducts Industri, Co. Ltd., Япония), прошедшему многочисленные исследования и применяющемуся уже на протяжении 55 лет в клиниках Японии. Свое широкое применение он нашел при лечении патологий печени, инфекционных заболеваний, обусловленных вирусами и грибами, атопического дерматита, вульгарного псориаза, генитального герпеса, акне, атрофических и гипертрофических рубцов и т. д. При последних активно используется комбинированная методика с применением абляционного лазера. Кроме того, совместно с процедурами омоложения в косметологической практике решаются эстетические проблемы, такие как увлажненность и цвет кожи, гиперпигментация, нормализация роста волос. Важно отметить, что в настоящее время в дерматологической практике назначение консервативной терапии при хронических дерматозах и рубцовых поражениях кожи не дает полноценного

положительного результата. Поэтому применение ПП и современных лазерных систем позволяет достичь желаемого результата, снизить частоту рецидивов, избежать нежелательных явлений, а также повысить качество жизни пациента.

Ключевые слова: препараты плаценты, хронические дерматозы, рубцы, абляционный лазер.

PARTICIPATION OF PLACENTA DRUGS IN OPTIMIZATION TECHNIQUES OF DERMATOSES COMBINED THERAPY

¹Yutskovskiy A.D., ^{1,2}Leshunov E.V.

¹«Clinic of professor Yutskovskaya», Association of specialists of gender medicine, Moscow, Russia (105118, Moscow, Budennyi Prospekt, 26, k. 1), e-mail: yutsk@mail.ru

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia (123242, Moscow, Barrikadnaya Street, 2/1, article 1)

The use of placenta preparations (PP) has been of a great interest for several centuries. Modern medicine has learned to use them in different surgical pathologies, immunological, therapeutic, gynecological, urological and dermatological and infectious practice. The article provides an overview of published data on PP. Particular attention is paid to Laennek (Laennec, Japan Bioproducts Industri, Co. Ltd., Japan), which has been thoroughly studied and used for over 55 years in Japan clinics. It's been widely used for treatment of liver diseases, infectious diseases caused by viruses and fungi, atopic dermatitis, psoriasis vulgaris, genital herpes, acne, atrophic and hypertrophic scars, etc. In the last case a combined treatment with laser ablation is actively used. In addition, such aesthetic problems as hydration and skin color, hyperpigmentation, normalization of the hair growth are solved.

It is important to note that in current dermatological practice conservative therapy of chronic dermatoses and skin lesions is not fully effective. Therefore, the use of PP and up-to-date laser systems allows to achieve the desired result, reduce frequency of relapses, avoid adverse reactions and improve the patient's quality of life.

Key words: placenta preparations, chronic dermatosis, scars, laser ablation.

Введение

Аспекты «алхимии» в медицине

В течение нескольких столетий исследователи, имеющие отношение к медицине, пытаются не столько разгадать особенности функции «временного органа одного на двоих», сколько раскрыть возможности применения его для практического использования в терапии. Речь идет о плаценте. Косвенным подтверждением неугасающего интереса к этой теме в прошлом свидетельствуют обрывочные сведения из древних китайских и корейских хроник, отдельных эпизодов из поучений Гиппократов, жизнеописаний Клеопатры и Марии-Антуанетты по поводу употре-

бления в сыром или высушенном виде плаценты для поддержания здоровья и красоты. Восточные народы тоже знали о целебных свойствах плаценты и успешно еще много веков назад использовали изготовленный из нее порошок для лечения различных заболеваний. Первые упоминания о лечебных свойствах плаценты встречаются и в медицинских трудах врача-авиценны. В течение длительного времени препараты из плаценты использовались в основном как средство народной медицины, особенно в странах Азии.

Препараты плаценты (ПП)

В современной клинической медицине препараты плаценты (ПП) активно стали применяться, начиная с 20-х годов прошлого века. Именно в этот период отечественный профессор В.П. Филатов обосновал метод тканевой терапии, применяя замороженные компоненты человеческой плаценты для лечения ран, ожогов и т.д. В.П. Филатов установил, что при замораживании в тканях плаценты резко повышается концентрация биологически активных веществ (аминокислот, пептидов и др.), которые можно выделять из ткани и использовать в медицинской практике. Данная тканевая терапия усиливает защитные силы, активизирует процессы саморегуляции организма и позволяет успешно противостоять заболеваниям. Уже с 1930-х годов в отечественную промышленность были внедрены разработанные В.П.Филатовым методы приготовления экстракта и взвеси плаценты [3]. Благодаря этому препараты из плаценты более активно начинают исследоваться в различных странах Дальнего Востока и Европы, получив вскоре мировое признание [5]. Накопленный опыт исследователей разных стран показал широкий спектр возмозности клинических применений ПП, в том числе и при лечении дерматозов [6, 8]. Пионером в использовании активных компонентов, выделенных из плаценты человека, в продукции косметических средств стала более 50 лет назад фирма Кристиан Диор. За прошедшие годы значительно поменялась технология применения и изготовления ПП – от экстракта плаценты по В.П. Филатову до стандартизации молекулярного состава. И уже в 1960-е годы в Японии успешно применяли ПП в лечении более 80 различных заболеваний. На настоящее время проведенный систематический анализ 4120 публикаций по клинической и экспериментальной фармакологии ПП позволили на основе репрезентативного набора исследований и данных доказательной медицины обосновать перспективность, эффективность и безопасность использования их в различных отраслях медицины [1]. Вместе с тем авторы пришли к выводу, что интерес к терапевтическому применению ПП в разных странах различен. Например, в Японии и России преимущественно исследуются гепатопротекторные и иммунорегулирующие свойства препарата гидролизата плаценты человека Лаеннек (Laennec, Japan Bioproducts Industri, Co. Ltd., Япония), производящегося по стандартам GLP и GMP. В состав препарата Лаеннек входят: 11 клеточных факторов роста, среди которых эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), колониестимулирующий фактор (CSF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста нервов (NGF), трансформирующий фактор роста (TGF) и др.; комплекс интерлейкинов (IL-1, 6, 8, 10, 12); 18 аминокислот в L-конфигурации; порядка 100 ферментов, в том числе антиоксидантной защиты;

витамины В1, В2, В6, В12, С, D, Е; более 40 минералов, в первую очередь цинк, сера, кобальт и фосфор. Препарат Лаеннек представляет собой специально очищенный гидролизат плаценты человека высокого качества, что позволяет вводить его в организм пациента различными способами: внутривенно капельно, внутримышечно, методом фармакопунктуры, аппликации. Низкая молекулярная масса активных компонентов препарата обеспечивает оптимальную фармакокинетику при его внутримышечном введении, инъекции хорошо переносятся, практически безболезненны. Его можно принимать одновременно с другими лекарственными средствами и биологически активными добавками. Препарат Лаеннек часто нивелирует побочные эффекты от препаратов, назначаемых в ходе комплексной терапии. Эффективность и гипоаллергенность препарата Лаеннек доказана 55-летней практикой его использования в клиниках Японии. Уникальным преимуществом ПП является тот факт, что в зависимости от состояния иммунной системы он способен оказывать как стимулирующее, так и угнетающее действие на иммунную функцию. Это качественно отличает его от большинства иммуностимуляторов на настоящее время доступных на рынке. При наличии иммунодефицита применение ПП поможет повысить процессы иммунной защиты, что можно использовать при лечении хронических, рецидивирующих заболеваниях. В то же время при условиях чрезмерной активации иммунной системы ПП способны снижать функцию гиперчувствительности Т-клеток и чрезмерное антителообразование. Эти свойства ПП создают предпосылки для их применения при терапии различных аллергических и иммунных заболеваний. В настоящее время применение препаратов на основе плаценты принимает все более масштабный характер при использовании в медицинской практике. Их назначают в качестве иммуностимуляторов при лечении многих инфекционных состояний, к примеру, обусловленных вирусами или грибами. Находят они свое применение в гинекологической, урологической, неврологической практике. В качестве рассасывающего средства препараты плаценты используют для устранения келоидных и послеожоговых рубцов, при спаечных процессах. Успешное применение препаратов плацентарного происхождения возможно также при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата и хронических заболеваний органов дыхания. Препараты плаценты нашли свое применение и в косметологии, поскольку в косметологические препараты входят компоненты (гликозаминогликаны, микроэлементы, белки), которые осуществляют роль заместительной терапии; заменяют «устаревшие» молекулы кожи на молодые. Одновременно происходит и омолаживание межклеточного пространства кожи за счет увеличения вододерживающих компонентов (например, гиалуроновой кислоты). Имеются данные об эффективности применения ПП в косметологии для отбеливания кожи, стимуляции роста волос, разглаживания рубцов [1, 2, 4].

После регистрации препарата в РФ (РУ № 013851/01 от 24.10.2008) и разрешения к применению на территории РФ стала активно расширяться научно-исследовательская работа по использованию препарата Лаеннек в различных направлениях медицинской практики. Широкий спектр возможностей клинического применения препарата Лаеннек стал

очевидным вследствие активной работы коллектива корпорации RHANA. В результате проведенного исследования, с использованием методов современной масс-спектрометрии макро- и микроэлементного состава препарата Лаеннек, авторами были подчеркнуты характерные особенности элементного состава препарата, которые имеют важное значение для понимания терапевтического действия препарата (Громова О.А., Торшин И.Ю. и соавт. 2010; 2016). Изучение микроэлементного состава мультикомпонентного препарата Лаеннек показало высокую стабильность содержания микроэлементов, крайне низкие уровни содержания всех токсических элементов, что свидетельствует о высокой степени экологической чистоты препарата и большом содержании в его составе иммуномодулирующего элемента – цинка. Вместе с тем выявленная высокая стабильность содержания витаминов свидетельствует о высокой степени стандартизации технологического процесса (Гилельс А.В. и соавт. 2010). С 2008 года появились публикации по результатам исследований и эффективности клинического использования препарата Лаеннек в лечении больных: с патологией печени (стеатогепатиты, гепатиты В и С); менопаузальных симптомов у женщин в менопаузальном периоде; недостаточной пролиферации эндотелия (Минушкин О.Н и соавт., 2010; Кузнецова И.В. и соавт., 2010). Жидомиров Н.Ю. и соавт. (2010) в своих экспериментальных исследованиях установили отчетливый кардиорегенераторный потенциал и высокие репаративные возможности препарата Лаеннек. Проведенные исследования академика РАН К.В. Судакова продемонстрировали выраженный эффект препарата Лаеннек на вегетативный статус и нейрогуморальную регуляцию.

Перспектива применения препарата Лаеннек в дерматологии и косметологии

Бесспорно, что интеграция препарата Лаеннек в медицину раскрыла новые возможности для оптимизации методов комплексного лечения и таких хронических, рецидивирующих, аутоиммунных дерматозов, как, например, атопический дерматит, вульгарный псориаз, генитальный герпес, акне и др. Тем более, что в последние годы все большее значение приобретает терапия, направленная на коррекцию иммунологических нарушений, сопровождающих различные дерматозы, в том числе и вышеупомянутые. В этой связи не вызывает сомнения, что поиск новых иммуномодулирующих препаратов является актуальным, а с появлением плацентарного препарата Лаеннек перспективным для непосредственного внедрения в медицинскую практику дерматолога и косметолога. В данном направлении, особенно в последние годы, активизировались клинические исследования с участием ведущих специалистов профильных федеральных и московских медицинских учреждений, ООО клиники РАНА, которые позволяют значительно персонализировать мощный и разносторонний потенциал препарата Лаеннек. Оценив клиническую эффективность и безопасность препарата в комплексной терапии АД, в своих исследованиях Елисютина О.Г., Феденко Е.С. и соавт. (2011) установили, что он эффективен в лечении среднетяжелого и тяжелого течения АД. Клиническая ремиссия дерматоза составила 83,3% в течение 3-х месяцев. Привлекает внимание вывод авторов о зарегистрированном при этом исследовании снижении потребности в топических ГКС и

антигистаминных препаратов на фоне достоверно зарегистрированного уменьшения аллергического воспаления у больных АД. Сравнительное исследование больных хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией при применении препарата Лаеннек показало уменьшение частоты и тяжести последующих рецидивов в 66,7% случаев. Выявлено улучшение показателей активности НК-клеток у 30% пациентов, тенденция к нормализации продукции интерферона-гамма, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бета, ИЛ-6 (Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. и соавт., 2011). В клинике РАНА были проведены исследования по оценке в качестве монотерапии больных вульгарным псориазом введения препарата Лаеннек, используя методику внутривенного (Каримова И., 2010). После трех недель лечения автором установлено, что уровень положительного ответа на лечение колебался от 76% до 90%. Клинические наблюдения за пациентами и проведенная клинико-инструментальная диагностика подтвердили высокую эффективность препарата Лаеннек, его хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов при терапии вульгарного псориаза (Ярилин А. и соавт., 2010). С целью оптимизации тактики лечения рубцов с применением в комплексной терапии препарата Лаеннек были проведены исследования Стенько А. и соавт. (2011). Авторы пришли к выводу, что комбинированное применение фракционной лазеротерапии и фармафореза препарата Лаеннек у пациентов с атрофическими и гипертрофическими рубцами способствует уменьшению сроков реабилитации, выравниванию рельефа поверхности рубцового поражения, выраженному регрессу клинических симптомов. Эффективность использования препарата Лаеннек при решении эстетических проблем (улучшение состояния увлажненности и цвета кожи, нормализация пигментации и роста волос) также подтверждена клиническими исследованиями, проведенными на базе сети клиник РАНА.

Итак, проведенные исследования, а также многолетний опыт, накопленный сотрудниками корпорации РАНА, могут служить подтверждением целесообразности включения препарата Лаеннек для оптимизации методов комплексной терапии хронических, рецидивирующих дерматозов. Можно согласиться с мнением японских исследователей, утверждающих, что достигаемые в курсе лечения позитивные изменения позволяют считать Лаеннек препаратом, существенно повышающим качество жизни. Наконец, представленные данные свидетельствуют о продолжении активного поиска внедрения полимодалного лекарственного средства – плацентарного препарата Лаеннек – в практическую медицину. Что бесспорно найдет свое место в профессиональном накоплении клинического опыта, который будет использован практическими врачами для оптимизации и совершенствования комплексной терапии хронических, часто рецидивирующих дерматозов.

Использование топических препаратов занимает ведущее место в дерматологической практике. Клиническая эффективность применения таких средств зависит от множества факторов, таких как возможность субстанции к пенетрации, распределения в слоях кожи и возможность накопления в очаге воздействия.

Основным барьером кожи является ее верхний слой – роговой слой, который состоит из плотно рас-

положенных корнеоцитов, встроенных в гидрофобный неполярный липидный матрикс.

Эта структура делает кожу практически непроницаемой для большинства гидрофильных и заряженных молекул, а молекулярная масса (ММ) до 500 дальтон, как правило, принимается в качестве верхнего предела для пассивной диффузии липофильных молекул.

Существует большой интерес в развитии методов увеличения проникновения топических препаратов через кожный барьер. В последние годы было продемонстрировано в нескольких *in vitro* и *in vivo* экспериментальных исследованиях, что предварительная обработка кожи аблятивным фракционным лазером (AFXL) улучшает проницаемость кожи для топических препаратов и облегчает внутрикожное биораспределение.

Использование аблятивных лазеров – это современный метод устранения поверхностных дефектов кожи, таких, как рубцы, татуировки, кератозы, ксантелезмы, пигментные пятна, невусы. Так как кожа на 77% состоит из воды, для шлифовки выбираются те лазеры, излучение которых хорошо поглощается водой и, следовательно, кожей. Энергия и продолжительность лазерных импульсов подбираются таким образом, чтобы излучение полностью поглощалось в верхнем слое кожи. В области поглощения происходит быстрый подъем температуры до нескольких сотен градусов, в результате чего ткань почти мгновенно испаряется. Скорость испарения (вапоризации) настолько высока, что нагретый слой превращается в пар, не успевая отдать тепло в более глубокие слои кожи.

В частности, с 2004 года в мире начато применение лазерных аппаратов с возможностью фракционирования лазерного излучения, представляющих собой эрбиевый (Er:YAG) и CO₂-лазеры. Лазерный луч инфракрасного спектра в отличие от других лазеров не вызывает обугливания ткани, а формирует в коже микротермальные лечебные зоны (МЛЗ) – микроскопические зоны в виде столбиков шириной 50–150 мкм, глубиной от 382 до 1359 мкм. Глубина и диаметр МЛЗ определяются энергией лазерного луча, контролируемой врачом в ходе лечения.

Для Er:YAG лазера глубина проникновения абляционного и коагуляционного компонента варьируется в зависимости от технических возможностей лазерной системы. Однако во всех случаях глубина проникновения за одну вспышку меньше глубины залегания базальной мембраны. Количество проходов до базальной мембраны варьируется от 2 до 4–5, что позволяет дифференцированно выполнять процедуры пилингов, эстетических шлифовок, лазерных дермабразий в зависимости от клинической картины.

Кроме того, необходимо выделить три вида абляционных воздействий:

«Холодная» абляция – физическое явление испарения мягких тканей на глубину проникновения лазера и минимальной (7 мкм) зоной коагуляции.

«Теплая» абляция – физическое явление испарения мягких тканей и зоной коагуляции до 15 мкм.

«Горячая» абляция – физическое явление испарения мягких тканей и зоной коагуляции до 30 мкм.

Реализация феномена холодной абляции возможна только при использовании Er:YAG лазера с длительностью импульса меньше времени тепловой релаксации поверхностных слоев эпидермиса (на-

пример, длительность импульса 100 мкс, время тепловой релаксации ороговевшего эпителия 250 мкс) и плотности энергии больше абляционного порога (больше 2,5 Дж/см²).

Использование Eг:YAG лазера с изменяемой длительностью импульса (100, 300, 600, 1000 мкс) позволяет проводить процедуры, сочетающие абляционный и коагуляционный компоненты, и омолаживающие неаблятивные процедуры, основанные на коагуляционных эффектах, приводящих к сокращению площади кожного лоскута и сверхмощной стимуляции неоколлагенеза в поверхностных слоях дермы.

Было показано, что воздействие AFXL способно увеличить проницаемость для используемых препаратов, которые могут быть доставлены после местного нанесения. Таким образом, крупные гидрофильные препараты с ММ до 150 кДа были доставлены как интрадермально, так и транскутанно. Было продемонстрировано, что плотность энергии может контролировать глубину проницаемости лазерного луча и, соответственно, глубину формируемого канала так: 4.53 J/cm² селективно удаляет роговой слой эпидермиса, 22.65 J/cm² проходит до эпидермиса, 135.9 J/cm² позволяет сформировать канал до эпидермально-дермального перехода и зачастую проникать в дерму.

На настоящее время использование функциональных и структурно-функциональных методов диагностики в отечественной дерматологической практике уже нашли свое место и, бесспорно, играют важное значение в эффективности обслуживания пациентов. Вместе с тем нередко в повседневной практике многих дерматологов одним из основных методов по-прежнему является, как охарактеризовал Р. Клигман, «архаичный метод диагностики» с помощью рук, глаз, обоняния. В своей основе метод подразумевает умение профессиональным дерматологом оценивать морфологические элементы, особенность их эволюции, локализации и т.д. При классификации дерматозов иногда тоже как основной используется именно морфологический признак. К примеру, буллезные дерматозы, папулезные, пустулезные, везикулезные и т.д. Аналогичным образом выделяют группу дерматозов, при которых патогномичным признаком является состояние гиперкератоза. Известно, что он формируется за счет чрезмерного утолщения рогового слоя эпидермиса в результате интенсивного синтеза кератина и резкого повышения функциональной активности клеток эпидермиса. Принято выделять два вида гиперкератоза: пролиферативный и ретенционный. Такое разграничение важно учитывать практическому врачу. Проллиферативный гиперкератоз образуется за счет утолщения зернистого и шиповатого слоев, а ретенционный – вследствие повышения содержания в роговом слое мукополисахаридов, играющих цементирующую роль и предотвращающих разъединение клеток рогового слоя. Потому и происходит задержка отшелушивания роговых клеток, а зернистый и шиповатый слои представляются тоньше нормальных. Среди дерматозов, сопровождающихся гиперкератозом, можно выделить те, которые наиболее часто встречаются в практике дерматолога и требуют эффективной общей и местной терапии. Это такие, как красный плоский лишай, псориаз, наследственные болезни ороговения и другие. Между тем общая терапия на современном этапе этих дер-

матозов оправданно включает в себя применение Тигазона или Неотигазона, препаратов витамина А по 100–200 тыс. ЕД в сутки. Тогда как подходы к наружной терапии зависят от вида гиперкератоза. При ретенционном гиперкератозе это преимущественно наружные увлажняющие средства, эмолиенты, а при пролиферативном гиперкератозе – наряду с НГКС (к примеру, мазь Элокома С, жирная мазь Адвантана), мази с отслаивающим эффектом – 5% фторурациловая, 10% молочно-салициловая и другие. Следует обратить внимание, что применение в качестве топических наружных противовоспалительных и кератолитических средств требует постоянного их нанесения и смены, частое использование окклюзионных повязок, необходимости чередования ванночек с последующей отслойкой. Естественно, что проведение этих процедур было основанием для направления больных на стационарное лечение, так как в амбулаторных условиях это было не комфортно, да и не всегда эффективно выполнимо. Не вызывает сомнения, что такой алгоритм проведения наружной терапии состояния гиперкератоза был не только экономически не оправданным, но и негативно влиял на качество жизни пациента.

Глюкокортикостероиды – препараты, нашедшие широкое применение в лечении воспалительных, аутоиммунных и дерматологических заболеваний. При местном применении кортикостероиды могут вызвать атрофию кожи. Используя модель свиной кожи, Yu. и др. [7] показали, что предварительная обработка с фракционным Eг:YAG значительно повышает проникновение топических кортикостероидов. Результаты показали, что доставка кортикостероидов имела прямую корреляцию с количеством каналов и их глубиной, однако исследователи обнаружили, что даже относительно мелкие каналы могут быть достаточными для достижения желаемого количества лекарственного средства в месте воздействия. Анализируя данные, представленные в исследовании, можно сделать вывод о новых перспективах в лечении хронических дерматозов, в которых ведущим звеном патогенеза является формирование гиперкератоза.

В связи с необходимостью расширения стационарзамещающих технологий и особенно при терапии хронических дерматозов возникает необходимость в применении современных аппаратных методов наружного воздействия на участки поражений кожи, сопровождающихся гиперкератозом при лечении хронических дерматозов и косметических недостатков, связанных с ними.

Одним из них может быть рубец – плотное соединительнотканное образование, возникающее вследствие регенерации тканей после повреждения или воспаления. Рубцовая ткань состоит преимущественно из коллагена и отличается от тканей, которые она замещает пониженными функциональными свойствами. На настоящее время в арсенале косметологов есть средства, которые способны их активизировать, в том числе и с помощью аппаратных методов.

Недавно представленное проспективное исследование о возможности комбинированной терапии рубцов включало 15 добровольцев с гипертрофическими рубцами вследствие ожогов, повреждений или операций. Для каждого субъекта было проведено от 3 до 5 сессий с интервалом в 2–3 месяца.

В каждую сессию предварительная обработка с

фракционным Er:YAG и аппликации суспензии триамцинолона ацетонида в концентрации 10 мг/мл.

Сочетанная терапия фракционным лазером и топическими кортикостероидами показала высокую эффективность и безопасность в отношении гипертрофических рубцов, среднее общее улучшение по итогам исследования составило 2,73/3,0 баллов.

В другом исследовании Issa и др. использовали фонофорез в дополнение к фракционному лазеру для доставки триамцинолона в лечении гипертрофических рубцов у 4-х пациентов. Кожу обрабатывают фракционным лазером с последующим топическим нанесением триамцинолона и обработкой ультразвуком низкой интенсивности. Полное разрешение рубцовых деформаций на лице (нос и область нижней челюсти) было отмечено после одной сессии, для рубца на задней поверхности шеи было необходимо четыре сессии. Рубец в области колена показал значительное улучшение после четырех сессий. Побочные эффекты включали атрофии кожи в области лечения на шее у одного пациента, которые наблюдались через 2 месяца после окончания лечения.

В нашей клинике апробирован и успешно применяется метод комбинированного лечения симптомокомплекса постакне, включающего применение фракционного Er:YAG лазера и препарата Лаеннек. Данный метод основан на синергизме лазерного воздействия и факторов роста для ускорения регенеративных процессов, наиболее доступным источником получения которых являются плацентарные препараты.

В большом числе публикаций, посвященных лазерному облучению, приведены данные о повышении активности ферментов и увеличении содержания в тканях АТФ, активации пролиферации, дифференцировки и секреторной активности клеток, увеличении в тканях напряжения кислорода и интенсивности его поглощения тканями. Выявлено положительное влияние лазерного излучения на кислородный баланс, активацию SH-зависимых ферментных систем и модулирующее влияние инфракрасного лазерного излучения на уровни адреналина и норадреналина.

При местном действии фотонов на патологический очаг происходит локальное повышение температуры клеточных мембран. Это приводит к возникновению градиента температур в околочелюстных пространствах, термодиффузному оттоку ионов натрия и калия от мембран и раскрытию белковых каналов, активации транспорта ионов и клеточных медиаторов, прежде всего гистамина и серотонина. Результатом всего этого является дополнительная активация микроциркуляции в области светового воздействия [9].

При малых дозах свет инфракрасного диапазона лазера действует сходным образом как биологический стимулятор, активирующий обменные процессы. Так, например, активация клеточных элементов системы мононуклеарных фагоцитов приводит к стимуляции процессов ангиогенеза, клеточной пролиферации и синтеза коллагена, что способствует быстрейшему наступлению пролиферативной и далее репаративной фаз течения воспалительной реакции.

Обсуждение

Особенностью лечения пациентов с рубцовыми изменениями и хроническими дерматозами, в основе которых развитие гиперкератоза, является длитель-

ный анамнез заболевания и значительное влияние на качество жизни. Пациентам с данными заболеваниями обычно рекомендуют методы консервативной терапии, дающие, к сожалению, лишь временный эффект и не позволяющие пациенткам полностью избавиться от существующей проблемы. В связи с этим разработка малоинвазивных и эффективных методов лечения, не требующих длительного реабилитационного периода и анестезиологического пособия, является приоритетным направлением в современной дерматологической практике. Использование современной лазерной системы дает возможность увеличить эффективность рутинно применяемых методов и в разы сократить сроки лечения. Применение эрбиевого лазера с большой вариабельностью параметров длительности и интенсивности импульса позволяет в каждом конкретном случае индивидуально подбирать режим воздействия и уровень проникновения используемого препарата.

Анализ данных проведенного исследования свидетельствует о высокой эффективности технологии «Laser assistant drug delivery» в отношении рубцовых деформаций и базальноклеточной карциномы. Развитие данной технологии в отношении лечения хронических дерматозов, в основе которых развитие рубцов, является новой и приоритетной задачей, которой мы активно занимаемся в нашей повседневной практике. Объективными критериями адекватности проведенного лечения являлись: отсутствие нежелательных эффектов, выраженное снижение частоты рецидивов, восстановление нормальной структуры кожи, соответственно, улучшение качества жизни пациентки.

Заключение

Таким образом, лазерная модификация проницаемости лекарственных препаратов «Laser assistant drug delivery» с применением Er:YAG лазера и препарата Лаеннек – современный малоинвазивный метод повышения эффективности рутинно применяемой терапии, характеризующийся высоким уровнем эффективности и оптимальным профилем безопасности.

На данный момент в наших клиниках проводятся исследования по набору материала для обоснования проведения плацентотерапии с позиции доказательной медицины.

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В и др. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 2. С. 63–67.
2. Елисютина О.Г. Феденко Е.С., Шабанова И.Ф., Каримова И.М. Первый опыт применения препарата «Лаеннек» при атопическом дерматите // Российский аллергологический журнал. 2007. № 1. С. 97–104.
3. Филатов В.П. Тканевая терапия (учение о биогенных стимуляторах). Стенограмма публичных лекций, прочитанных для врачей в Центральном лектории Общества в Москве (изд. третье, дополн.). М.: Знание, 1955. 63 с.
4. Ярилин А., Феденко Е., Каримова И. «Лаеннек» – лекарственный препарат на основе гидролизата плаценты человека // Инъекционные методы в косметологии, 2010. № 4. С. 30–38.

5. Beyssac I, Martini MC, Cotte J. Oestrogen identification and dosage in filatov human placenta extracts by high performance liquid chromatography // *Int J Cosmeic Sci.* 1986;8(4):175–188.

6. Kludas M, Knoblauch R. Therapy of psoriasis with placental extract. *Med Klin (Munich)*. 1952;47(44):1459–1461.

7. Lee WR, Shen SC, Pai MH, Yang HH, Yuan CY, Fang JY. Fractional laser as a tool to enhance the skin permeation of 5-aminolevulinic acid with minimal skin disruption: a comparison with conventional erbium:YAG laser // *J. Control Release*. 2010;145:124–133.

8. Robinson ES, McKhann CF. Immunological Application of Placental Extracts // *Am J Health Nations Health*. 1935;25(12):1353–1358.

9. Wasdo SC, Rautio J. Design for optimized topical delivery: Prodrugs and a paradigm change // *Pharm Res*. 2006;23:2729–2747.

References

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gilel's A.V et al. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*, 2011, no. 2, pp. 63–67.

2. Elisyutina O.G. Fedenko E.S., Shabanova I.F., Karimova I.M. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*, 2007, no. 1, pp. 97–104.

3. Filatov V.P. Tkanevaya terapiya (uchenie o biogennykh stimulyatorakh). [Tissue therapy (teaching on biogenic stimulators). Transcript of public lectures for physicians in the Central lecture hall of the Society in Moscow (ed. third, and more)]. Moscow, Znanie, 1955, 63 p.

4. Yarilin A., Fedenko E., Karimova I. *Inyeksionnye metody v kosmetologii*, 2010, no. 4, pp. 30–38.

5. Beyssac I., Martini MC, Cotte J. Oestrogen identification and dosage in filatov human placenta extracts by high performance liquid chromatography. *Int J Cosmeic Sci.*, 1986;8(4):175–188.

6. Kludas M, Knoblauch R. Therapy of psoriasis with placental extract. *Med Klin (Munich)*, 1952;47(44):1459–1461.

7. Lee WR, Shen SC, Pai MH, Yang HH, Yuan CY, Fang JY. Fractional laser as a tool to enhance the skin permeation of 5-aminolevulinic acid with minimal skin disruption: a comparison with conventional erbium:YAG laser. *J. Control Release*, 2010;145:124–133.

8. Robinson ES, McKhann CF. Immunological Application of Placental Extracts. *Am J Health Nations Health*, 1935;25(12):1353–1358.

9. Wasdo SC, Rautio J. Design for optimized topical delivery: Prodrugs and a paradigm change. *Pharm Res.*, 2006;23:2729–2747.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.98-02-036.22-092-07-08-084 (175.8)

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ I СТАДИИ БОРРЕЛИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В.

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

Исследован цитокиновый профиль сыворотки крови 30 пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции при поступлении в инфекционный стационар и на 10 сутки госпитализации. Диагноз боррелиозной инфекции основывался на эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных данных. Сыворотки крови исследованы в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндоэкологических системах ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Статистическая обработка данных проводилась с использованием StatSoft Statistica v 8.0. Определено достоверное увеличение концентрации IL-17A, IL-23, IL-33 в сыворотке крови пациентов с эритемной формой боррелиозной инфекции иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации и выписке из инфекционного стационара.

Получено умеренное увеличение содержания противовоспалительного IL-35 у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции в периоде госпитализации и при выписке из стационара, в динамике на 10 сутки активность IL-35 недостоверно снижается. Таким образом, у пациентов с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза установлен ранний сильный комбинированный Th1-Th2 иммунный ответ (повышенное содержание IL-23 и IL-33). На I стадии боррелиозной инфекции наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, ответственных за аутоиммунный и аллергический компонент воспаления (гиперпродукция IL-17A, IL-23, IL-33). У пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза течение противовоспалительных реакций проявляется ограниченно (умеренная активация IL-35) и свидетельствует о недостаточной супрессии и уравновешенности воспалительных процессов со стороны иммунной системы.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, боррелиозная инфекция, эритемная форма, цитокины, иммунитет, Th1/Th2-тип иммунного ответа.

DYNAMICS OF SERUM IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 IN PATIENTS WITH ERYTHEMA MIGRANS OF BORRELIA INFECTION

Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V.

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

The cytokine profile of blood serum of 30 patients with erythematous form of Borrelia infection on their admission to the infectious hospital and on the 10th day of their hospitalization has been investigated. Borrelia infection diagnosis was based on medical history, epidemiological, clinical and laboratory data. Blood serum was evaluated in the laboratory of directed regulation of microbe interactions in the exo and endoecological systems of Kirov State Medical University. Statistical analysis was performed using StatSoft Statistica v 8.0. A significant increase in the concentration of IL-17A, IL-23, IL-33 in the patients with erythematous form of Ixodes tick-borne borreliosis at the admission and discharge from hospital and a follow-up cytokine concentration increase have been noticed.

Anti-inflammatory IL-35 increased moderately in patients with erythematous form of Borrelia infection during their hospitalization and at the discharge from the hospital; a 10 day activity of IL-35 reduced. Thus, a strong Th1 and Th2 immune response has been revealed in patients with erythematous form of Ixodes tick-borne borreliosis in the early phase of the disease (increased IL-23 and IL-33). Elevation in the level of proinflammatory cytokines such as IL-17A, IL-23, IL-33 has been observed in the first stage of Borrelia infection. Patients with erythematous form of Ixodes tick-borne borreliosis have shown moderate activity of IL-35 during inflammatory reactions which indicates poor balance and suppression of inflammation by the immune system.

Key words: Ixodes tick-borne borreliosis, Lyme disease, erythema migrans, cytokines, Th1 / Th2-type immune response.

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (боррелиозная инфекция) – группа этиологически близких природно-очаговых инфекционных заболеваний, вызываемых грамотрицательными бактериями рода *Borrelia*, передающихся клещами рода *Ixodes* [1]. Боррелиозная инфекция является наиболее распространенным трансмиссивным заболеванием в европейских странах и США, является глобальной проблемой общественного здравоохранения [2, 3, 4]. На сегодняшний день мигрирующая эритема является наиболее распространенным и характерным клиническим симптомом боррелиозной инфекции во всем мире [5].

В основе патогенеза заболевания лежит инфекционный процесс в сочетании с воспалением и специфической сенсibilизацией организма человека [1, 5]. Изучается величина и качество врожденного

и последующего адаптивного иммунного ответа после первоначальной встречи организма человека с боррелиозной инфекцией [5]. При этом в коже и периферической крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом формируются ранняя экспрессия уникальных факторов воспаления – интерлейкинов, участвующих в реакциях иммунного ответа [1, 6]. Успешный клинический исход заболевания с эффективной ликвидацией боррелий связывают с ранним и сильным воспалительным Th-1 типом иммунного ответа, уравновешенным противовоспалительными реакциями и более поздним Th-2 типом иммунного ответа [5]. Кроме того, особенности ранней продукции цитокинов определяют выраженность интоксикационно-воспалительного синдрома и течение иксодового клещевого боррелиоза [7].

В настоящее время особое внимание уделяется комплексному изучению иммунопатогенетических процессов у пациентов с эритемной формой I стадии заболевания. Изучается участие Th1-цитокина IL-23 в аутоиммунных процессах при эритемной форме I стадии иксодового клещевого боррелиоза [8]. IL-23, обладающий выраженными провоспалительными свойствами, поддерживает воспалительные процессы в тканях нервной системы, коже при бактериальных инфекциях [9]. Отсутствуют данные о роли Th2-цитокина – интерлейкина 33 в развитии эритемной формы I стадии боррелиозной инфекции. IL-33 стимулирует аллергические реакции в гладких миоцитах кожи, клетках миокарда и нейтроглии, синовиальной жидкости [10]. Изучается роль провоспалительных цитокинов семейства IL-17 и особый Th-17 ответ в развитии I стадии иксодового клещевого боррелиоза [8]. Линия Th17 участвует в контроле внеклеточных патогенов и в развитии аутоиммунных процессов [8, 11]. Также известно, что IL-23 стимулирует развитие Th-17 и выработку IL-17A [8, 11]. Эти интерлейкины играют ведущую роль в развитии аутоиммунных заболеваний [12]. Нет данных о значении противовоспалительного IL-35 в иммунопатогенезе эритемной формы I стадии боррелиозной инфекции. IL-35 подавляет дифференцировку Th-17, определяет баланс в развитии воспалительных реакций [13, 14].

Материал и методы

В исследовании с 2011-го по 2014 год приняты участие 30 пациентов с патогномичным симптомом I стадии боррелиозной инфекции – мигрирующей эритемой (табл. 1). Больные с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза находились на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице. Все этапы исследования были одобрены Локальным этическим комитетом Кировской государственной медицинской академии. От всех участников обследования было получено информированное письменное согласие. При постановке клинического диагноза иксодового клещевого боррелиоза использовалась классификация, разработанная Воробьевой Н.Н. В исследование не были включены пациенты с соматической патологией опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца и кожи. Также учитывалось отсутствие у обследованных больных беременности, периода лактации, острых и сопутствующих хронических инфекционных заболеваний, онкологической патологии. Контрольную группу наблюдения составили 30 здоровых доноров, сопоставимые по возрасту и полу с группой больных с эритемной формой I стадии ик-

содового клещевого боррелиоза. Диагноз эритемной формы I стадии боррелиозной инфекции основывался на комплексной оценке эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных критериев. Специфическое подтверждение диагноза включало серологические методы исследования с определением IgM и IgG в реакции иммуноферментного анализа.

Таблица 1

Характеристика больных с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза

Параметр	Значение
Общее количество больных	30 (100 %)
Медиана возраста, лет (диапазон)	53 (25-67 лет)
Средний возраст, лет	48,4±12,20
Пол: Мужской	16 (53,3%)
Женский	14 (46,7%)

Содержание провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов сыворотки крови определялось у 30 пациентов с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза двукратно: в первые сутки госпитализации и через 10 суток стационарного лечения при выписке, а также у 30 здоровых доноров. Отбор венозной крови производился в объеме 10 мл. Образцы крови центрифугировались 10 минут при 200 оборотах в минуту. Далее отделялась сыворотка крови, которая замораживалась и хранилась при температуре 20°C. Исследование уровней интерлейкинов сыворотки крови производилось в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндоэкологических системах ГБОУ ВПО «Кировская ГМА» Минздрава России. В ходе работы использовался иммуноферментный автоматический анализатор «Personal Lab», Adaltis (Италия) с применением реактивов Bender MedSystems (Австрия), Uscscn Life Science Ins. Wuhan (Китай). Расчет уровней интерлейкинов осуществлялся по построенной стандартной калибровочной кривой зависимости оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Количество интерлейкинов в образцах сыворотки крови вычислялось по построенным графикам в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием статистической программы Microsoft Excel 2002 и StatSoft Statistica v 8.0. Минимальный объем выборок оценивался с использованием метода power analysis (stat soft), при этом была выявлена достаточность взятых объемов выборок для мощности критерия (0,95). Распределение количественных данных (уровней интерлейкинов) было определено путем построения гистограмм и вычисления критерия Шапиро-Уилка. При статистической обработке результатов вычислялись медиана (Me), нижний (Q 25,00) и верхний (Q 75,00) квартили. Для определения достоверности различий независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для установления достоверности различий зависимых выборок использовался парный критерий Вилкоксона. Различия значений являлись достоверными при критическом значении уровня статистической значимости более 95% (p<0,05).

Результаты

В проводимом нами исследовании определено содержание провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) интерлейкинов

в сыворотке крови пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции при госпитализации в инфекционный стационар (табл. 2) и при выписке (табл. 4). В ходе работы также проведено сравнение уровней интерлейкинов сыворотки крови у

больных с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза в динамике от госпитализации до выписки (табл. 3). При оценке распределения количественных данных (уровней цитокинов) выявлено отличное от нормального распределение.

Таблица 2

Характеристика содержания интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции при госпитализации и у здоровых доноров

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A пг/мл	IL-23 пг/мл	IL-33 пг/мл	IL-35 пг/мл
Пациенты с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза, госпитализация (n=30)	Медиана (Me)	0,74	249,05	45,80	22,99
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,22	64,23	18,99	5,12
	Верхний квартиль (Q 75,00)	3,19	485,56	85,56	50,62
Здоровые доноры (n=30)	Медиана (Me)	0,19	24,89	6,79	17,16
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,00	17,56	4,35	5,12
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,64	40,20	11,67	28,67
U-тест Манна-Уитни	P	** p=0,002	*** p=0,000	*** p=0,000	p=0,425

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Таблица 3

Сравнительная характеристика содержания интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции при госпитализации и выписке

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A пг/мл	IL-23 пг/мл	IL-33 пг/мл	IL-35 пг/мл
Пациенты с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза, госпитализация (n=30)	Медиана (Me)	0,74	249,05	45,80	22,99
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,22	64,23	18,99	5,12
	Верхний квартиль (Q 75,00)	3,19	485,56	85,56	50,62
Пациенты с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза, выписка (n=30)	Медиана (Me)	0,49	276,75	50,65	24,29
	Нижний квартиль (25,00)	0,22	97,60	21,44	9,49
	Верхний квартиль (75,00)	8,31	524,27	101,65	44,63
Тест Вилкоксона	P	** p=0,848	*** p=0,336	*** p=0,159	p=0,339

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Таблица 4

Характеристика содержания интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции при выписке и у здоровых доноров

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A пг/мл	IL-23 пг/мл	IL-33 пг/мл	IL-35 пг/мл
Пациенты с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза, выписка (n=30)	Медиана (Me)	0,49	276,75	50,65	24,29
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,22	97,60	21,44	9,49
	Верхний квартиль (Q 75,00)	8,31	524,27	101,65	44,63
Здоровые доноры, (n=30)	Медиана (Me)	0,19	24,89	6,79	17,16
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,00	17,56	4,35	5,12
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,64	40,20	11,67	28,67
U-тест Манна-Уитни	P	** p=0,007	*** p=0,000	*** p=0,000	p=0,167

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001

Обсуждение результатов

В проведенном нами исследовании определены статистически значимые различия с показателями контрольной группы по содержанию IL-17A, IL-23, IL-33 при госпитализации (табл. 2), а также при выписке (табл. 4).

В частности, в сыворотке крови пациентов с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации определен повышенный уровень провоспалительного Th1-цитокина IL-23 (табл. 2), составивший 1000,60% по отношению к контрольной группе ($p < 0,000001$). При этом к выписке пациентов из инфекционного стационара (табл. 4) происходит дальнейшее увеличение концентрации IL-23 (1111,89% относительно здоровых лиц ($p < 0,000001$)). При сравнении показателей цитокиновой регуляции от госпитализации до выписки (табл. 3) определена тенденция к увеличению содержания IL-23 в сыворотке пациентов ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о сильном и выраженном Th1-типе иммунного ответа у пациентов с эритемной формой I стадией боррелиозной инфекции. Известно, что IL-23 является цитокином из семейства IL-12, и представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц (IL-23p19 и IL-12p40) [12]. IL-23 продуцируется дендритными клетками, участвует в Th1-поляризации CD4⁺-Т-клеток иммунного ответа [9, 12], а также стимулирует пролиферацию и поддержание особой разновидности Т-хелперов – Th-17, участвующей в развитии повреждающих воспалительных реакций, в частности, при аутоиммунных процессах [8, 12]. IL-23 играет важную роль в контроле бактериальных инфекций [9]. Также показано, что выраженность Th1-типа иммунного ответа коррелирует с более эффективной иммуноопосредованной гибелью спирохет [8]. Высокие концентрации IL-23 сочетаются с воспалением в эпителиальных тканях и многих органах, включая кожу [9].

В ходе исследования (табл. 2) определены статистически значимые различия по содержанию IL-33 у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции при госпитализации в инфекционный стационар, составившие 674,52% относительно показателей контрольной группы ($p < 0,000001$). В динамике стационарного лечения в сыворотке крови пациентов с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза инфекции (табл. 3) наблюдается дальнейшее увеличение IL-33 ($p > 0,05$). К выписке пациентов из стационара уровень IL-33 составляет 745,95% по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 4). Гиперсекреция IL-33 вызывает выраженность Th2-типа иммунного ответа у пациентов с I стадией иксодового клещевого боррелиоза. Установлено, что IL-33 принадлежит к семейству IL-1-цитокинов и имеет молекулярную массу 30 kDa [10]. Интерлейкин повышает выделение цитокинов Th2-клетками и является хемоаттрактантом для Th2-клеток [10]. Установлено, что рецептор IL-33 экспрессируется селективно на Th2-клетках [12]. Определено участие IL-33 в развитии аллергических процессов [12]. IL-33 способствует повышению активности, синтезу цитокинов, дегрануляции, адгезии, выживанию и миграции базофилов [10]. При воздействии IL-33 на первичные тучные клетки увеличивается синтез провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-13, ФНО- α , простогландина D2 и моноцитарного хемо-

аттрактантного белка [10]. мРНК IL-33 содержится в фибробластах и гладко-мышечных клетках кожи, фибробластах синовиальных оболочек и эндотелиальных клеток [10].

При анализе содержания медиатора аутоиммунного воспаления IL-17A нами также получено его превышение на 389,47% у пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации (табл. 2) относительно контрольной группы ($p < 0,01$). При этом через 10 дней стационарного лечения (табл. 3) наблюдается умеренное снижение активности IL-17A ($p > 0,05$). К выписке (табл. 4) содержание IL-17A остается выше уровня здоровых лиц на 257,89% ($p < 0,01$). Установлено, что IL-17A представляет собой гомодимер, цитокин с молекулярной массой 32 kDa [11]. Известно, что IL-17A вырабатывается активированными Th17-лимфоцитами-памяти [11]. IL-17A стимулирует врожденный иммунитет и иммунную защиту организма [11]. Данный цитокин мобилизует нейтрофилы через гранулопоэз, способствует их локальному выживанию [11]. Продукция IL-17A Т-лимфоцитами регулируется активацией IL-23-рецептора [11]. Цитокин IL-17A характеризуется выраженными провоспалительными свойствами, способен инициировать аутоиммунные патологии [11]. IL-17A способствует течению воспалительных процессов в различных тканях, содержащих сигнальные пути с рецепторами для данного цитокина, включая нервную ткань (головной мозг) и соединительную ткань (суставные хрящи, кости, мениски, кожа) [11].

Таким образом, наши данные свидетельствуют о наличии достоверного увеличения содержания провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-23, IL-33 в сыворотке крови пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации и выписке из инфекционного стационара, что может свидетельствовать о протекании иммунопатологических процессов, ответственных за аутоиммунный и аллергический компонент воспаления.

В нашем исследовании получено умеренное увеличение содержания противовоспалительного IL-35 в сыворотке крови пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции в сравнении с группой здоровых доноров в периоде госпитализации ($p > 0,05$), а также при выписке из стационара ($p > 0,05$) (табл. 2, 4). Наблюдается недостоверное снижение активности IL-35 в динамике на 10 сутки стационарного лечения (табл. 3), что может свидетельствовать об ограниченной и недостаточной супрессии воспалительных реакций со стороны иммунной системы. Известно, что IL-35 принадлежит семейству IL-12, и выделяется дендритными клетками, регуляторными Т-лимфоцитами супрессорами (Treg (Foxp3+)) [12]. IL-35 состоит из двух субъединиц (Ebi3 и IL-12p35) [12]. IL-35 является регуляторным супрессорным фактором, его эффектом является стимулирование наработки регуляторных Т-лимфоцитов супрессоров (Treg), приводящая к снижению дифференцировки Th17 и подавлению продукции IL-17A [13].

Таким образом, у пациентов с эритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза гиперпродукция провоспалительных цитокинов сыворотки крови (IL-23, IL-33) свидетельствует о раннем сильном комбинированном Th1-Th2 иммунном ответе. На I стадии боррелиозной инфекции повышенные

уровни IL-17A, IL-23, IL-33 указывают на наличие аутоиммунного и аллергического воспаления. У пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза течение противовоспалительных реакций проявляется ограниченно (умеренная активация IL-35) и свидетельствует о недостаточной супрессии и уравновешенности воспалительных процессов со стороны иммунной системы.

Список литературы

1. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых иксодовых клещевых боррелиозов // Современные проблемы науки и образования [электронный ресурс]. 2014. Т. 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid> (дата обращения: 25.05.2016).
2. Borgermans L., Goderis G., Vandevoorde J., Devroey D. Relevance of Chronic Lyme Disease to Family Medicine as a Complex Multidimensional Chronic Disease Construct: A Systematic Review. *Int J Family Med.* 2014, available at: PMID: 25506429 [PubMed] PMID:PMC4258916.
3. D'Adamo C.R., McMillin C.R., Chen K.W., Lucas E.K., Berman B.M. Supervised Resistance Exercise for Patients with Persistent Symptoms of Lyme Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2015. Vol. 47(11). P. 2291–2298.
4. Wills A. B., Spaulding A. B., Adjemian J., Prevots D. R., Turk S. P., Williams C., et al. Long-term Follow-up of Patients With Lyme Disease: Longitudinal Analysis of Clinical and Quality-of-life Measures. *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 62(12). P. 1546–1551.
5. Sjöwall J., Fryland L., Nordberg M., Sjögren F., Garpmo U., Jansson C., et al. Decreased Th1-Type Inflammatory Cytokine Expression in the Skin Is Associated with Persisting Symptoms after Treatment of Erythema Migrans. *PLoS One.* 2011. Vol. 6(3), available at: MCID: PMC3069060.
6. Симакова А.И. Особенности иммунного ответа у больных эритемной формой иксодовых клещевых боррелиозов // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2005. Т.4(42). С. 22–26.
7. Bachmann M., Horn K., Rudloff I., Goren I., Holdener M., Christen U., et al. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1. *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6(10), available at: PMID: PMC2954834.
8. Strle K., Stupica D., Drouin E. E., Steere A. C., Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis.* 2014. Vol. 58(3). P. 372–380.
9. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. М.: ЗАО «БиоХимМак», 2015. 6 с.
10. Human IL-33 ELISA. Bender MedSystems. М.: ЗАО «БиоХимМак», 2015. 6 с.
11. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. М.: ЗАО «БиоХимМак», 2015. 6 с.
12. Иммунология: учебник / под ред. Ярилина А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 740 с.
13. Иммунология: учебник / под ред. Хаитова Р.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 528 с.
14. Kuo J., Nardelli D.T., Warner T.F., Callister S.M., Schell R.F. Interleukin-35 Enhances Lyme Arthritis in *Borrelia*-Vaccinated and -Infected Mice. *Clin Vaccine Immunol.* 2011. Vol. 18(7). P. 1125–1132.

References

1. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, [elektronnyy resurs], 2014, vol. 1. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid> (accessed 25.05.2016).
2. Borgermans L., Goderis G., Vandevoorde J., Devroey D. Relevance of Chronic Lyme Disease to Family Medicine as a Complex Multidimensional Chronic Disease Construct: A Systematic Review. *Int J Family Med.* 2014, available at: PMID: 25506429 [PubMed] PMID:PMC4258916.
3. D'Adamo C.R., McMillin C.R., Chen K.W., Lucas E.K., Berman B.M. Supervised Resistance Exercise for Patients with Persistent Symptoms of Lyme Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2015. Vol. 47(11). P. 2291–2298.
4. Wills A. B., Spaulding A. B., Adjemian J., Prevots D. R., Turk S. P., Williams C., et al. Long-term Follow-up of Patients With Lyme Disease: Longitudinal Analysis of Clinical and Quality-of-life Measures. *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 62(12). P. 1546–1551.
5. Sjöwall J., Fryland L., Nordberg M., Sjögren F., Garpmo U., Jansson C., et al. Decreased Th1-Type Inflammatory Cytokine Expression in the Skin Is Associated with Persisting Symptoms after Treatment of Erythema Migrans. *PLoS One.* 2011. Vol. 6(3), available at: MCID: PMC3069060.
6. Simakova A.I. Osobennosti immunnogo otveta u bol'nykh eritemnoy formoy iksodovykh kleshchevykh borreliozov. *Byulleten' VSNITs SO RAMN.* 2005, vol. 4(42), pp. 22–26.
7. Bachmann M., Horn K., Rudloff I., Goren I., Holdener M., Christen U., et al. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1. *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6(10), available at: PMID: PMC2954834.
8. Strle K., Stupica D., Drouin E. E., Steere A. C., Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis.* 2014. Vol. 58(3). P. 372–380.
9. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. Moscow: ЗАО «БиоХимМак», 2015, 6 p.
10. Human IL-33 ELISA. Bender MedSystems. Moscow: ЗАО «БиоХимМак», 2015, 6 p.
11. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. Moscow: ЗАО «БиоХимМак», 2015, 6 p.
12. Yarilin A.A. (ed) *Immunologiya: uchebnik* [Immunology: the textbook]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010, 740 p.
13. Khaitov R.M. (ed) *Immunologiya: uchebnik* [Immunology: textbook] Moscow: GEOTAR-Media, 2011, 528 p.
14. Kuo J., Nardelli D.T., Warner T.F., Callister S.M., Schell R.F. Interleukin-35 Enhances Lyme Arthritis in *Borrelia*-Vaccinated and -Infected Mice. *Clin Vaccine Immunol.* 2011. Vol. 18(7). P. 1125–1132.

УДК 57.013

ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

¹Дерюгина А.В., ^{1,2}Мартусевич А.А., ¹Хламова Ю.Н., ¹Куваева С.С., ²Мартусевич А.К., ³Румянцева Т.В.

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия (603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23), e-mail: derugina69@yandex.ru

²ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., д. 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

³ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород, Россия (603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1), e-mail: tamrumtv@yandex.ru

В работе проведено исследование электрофоретической подвижности (ЭФПЭ) при воспалении, обусловленном развитием патологического процесса при пневмониях. Исследована кровь 30 новорожденных детей с пневмонией различной этиологии (врожденной, ИВЛ-ассоциированной, аспирационной). Проведено исследование ЭФПЭ методом микроэлектрофореза и гематологический анализ крови стандартными клиническими методами. Выявлено снижение ЭФПЭ при всех видах воспаления. Наиболее выраженное уменьшение показателя определено у детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, что сочеталось с лейкоцитозом и нейтрофильным сдвигом влево, свидетельствующим об интенсивном воспалительном процессе.

Ключевые слова: электрофоретическая подвижность эритроцитов, воспаление.

ELECTROPHORHETIC MOTILITY OF ERYTHROCYTES IN INFLAMMATION

¹Deryugina A.V., ^{1,2}Martusevich A.A., ¹Khlamova Yu.N., ¹Kuvaeva S.S., ²Martusevich A.K., ³Rumyantseva T.V.

¹National Research Nizhny Novgorod State University named N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Russia, Nizhny Novgorod, Gagarin av., 23), e-mail: kfg@bio.unn.ru

²Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia (603950, Russia, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhskaya emb., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

³Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Russia, Nizhny Novgorod, Pozharsky and Minin sq., 10/1), e-mail: tamrumtv@yandex.ru

We studied the electrophoretic motility of erythrocytes in inflammation associated with

different pneumonias. We tested the blood samples from newborns with pneumonia of various etiology (congenital, ventilator-associated, aspiration). Electrophoretic motility of erythrocytes was performed with microelectrophoresis. Hematological analysis was also done. We found out the decrease in electrophoretic motility in all clinical variants of pneumonia. The most obvious decrease in the electrophoretic motility was detected in children with ventilator-associated pneumonia and was complicated with leukocytosis and neutrophilic shift to the left, showing intense inflammatory process.

Key words: electrophoretic motility, erythrocytes, inflammation.

На сегодняшний день проблема поиска эффективных методов диагностики, терапии и профилактики патологического процесса с целью оптимизации лечения, уменьшения сроков пребывания больного в условиях стационара является актуальной.

Ранее нами было показано, что эффективным критерием выраженности стресс-реакции и адаптационных процессов организма на экстремальные воздействия является электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) [2, 3], которая отражает не только состояние поверхностного заряда эритроцитов, но и всего организма в целом. Клетки крови, участвующие в образовании структуры движущейся крови, несут на своей поверхности отрицательный электрический заряд, обусловленный наличием полярных групп, обращенных во внешнюю среду [7]. Без электрических зарядов эритроцитов невозможны сложные физиологические функции крови – взаимодействие клеток между собой, газообмен, адсорбция на своей поверхности антигенов, токсинов, иммунные реакции [8].

Важную роль в регуляции функционального состояния системы крови выполняют легкие, в связи с этим воспалительные повреждения легочной ткани оказывают непосредственное влияние на состояние микрогемодинамики и могут приводить к изменению реологических свойств крови, расстройствам микроциркуляции, возникновению стазов и инициированию процесса тромбообразования [5]. Более того, не только воспалительный процесс в легких вызывает изменения микрососудистого кровотока, но и, со своей стороны, нарушения микроциркуляции могут отрицательно сказываться на общей динамике тканевой воспалительной реакции [5] и являются одним из механизмов прогрессирования патологического процесса [4]. Учитывая, что максимальная выраженность последнего при пневмониях наблюдается у недоношенных новорожденных, причем к особенностям протекания данного заболевания относится большая длительность как острого периода болезни, так и периода реабилитации, частое развитие критических состояний, целью исследования ставилось изучение электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ) у новорожденных с пневмониями различной этиологии.

Материал и методы

Клиническим материалом служила кровь новорожденных детей, находящихся на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной тера-

пии в Детской городской клинической больнице № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода. Было проведено исследование гематологических показателей крови и ЭФПЭ новорожденных недоношенных детей с пневмонией различной этиологии в возрасте от 0 до 12 дней, с массой тела 800–3200 г при поступлении их в стационар.

Среди новорожденных детей было выделено несколько групп с различными видами пневмоний в зависимости от условий ее возникновения:

1 группа – дети с врожденной (внутриутробной) пневмонией (n=10);

2 группа – дети с ИВЛ-ассоциированной пневмонией (n=10);

3 группа – дети с аспирационной пневмонией (n=10).

Контролем служили данные исследования 10 здоровых детей в возрасте 2–5 дней родильных домов № 4, 6 и 7 г. Нижнего Новгорода.

В работе проводили измерение абсолютного и относительного количества форменных элементов крови стандартными клиническими методами, а также анализ ЭФПЭ – методом микроэлектрофореза [2].

Результаты исследований статистически обрабатывались с использованием описательной статистики и t-критерия Стьюдента. Обработка данных осуществлялась с помощью программы «Biostat». За величину уровня статистической значимости различий принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследование ЭФПЭ при патологическом процессе, вызванном пневмонией, показало снижение данного показателя во всех исследуемых группах относительно контрольных значений. Наиболее выраженное снижение ЭФПЭ (на 37% относительно нормы) произошло в группе новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией (табл. 1).

Анализируя изменения данного показателя, можно предположить, что выявленные изменения ЭФПЭ при пневмонии могут быть результатом перераспределения клеток в общем пуле по возрасту. В

частности, известно, что ЭФПЭ уменьшается у старых клеток, тогда как молодые формы эритроцитов обладают более высоким электрокинетическим потенциалом [1, 9]. Однако проведенное исследование клинических показателей красных клеток крови у новорожденных детей с различными видами пневмоний выявило, что количество эритроцитов и значения гематокрита в исследуемых группах статистически значимо не изменялись, тогда как содержание ретикулоцитов значимо уменьшалось только при аспирационной пневмонии (табл. 2).

При этом не выявлено прямой зависимости снижения ЭФПЭ, максимально выраженной при ИВЛ-ассоциированной пневмонии от количества ретикулоцитов, уменьшение которых регистрировалось при аспирационной пневмонии.

Следовательно, на ЭФПЭ, характеризующую суммарный поверхностный заряд клеток, не оказывало существенного влияния изменение концентрации клеток красной крови. Нам представляется вероятным, что уменьшение ЭФПЭ в этом случае происходит за счет интенсивности патологического процесса. Об интенсивности воспалительной реакции свидетельствует изменение лейкоцитарной формулы. Исследование изменений лейкоцитарного звена крови показало, что у детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией отмечено статистически значимое повышение числа лейкоцитов (табл. 3). При этом изменение лейкоцитарной формулы носило следующий характер: во всех группах было выявлено уменьшение пула сегментоядерных (с/я) нейтрофилов при увеличении содержания палочкоядерных нейтрофилов на 57% у детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией. У детей с врожденной пневмонией и аспирационной пневмонией увеличивалось количество лимфоцитов на 60% и 45% соответственно, тогда как у больных ИВЛ-ассоциированной пневмонией росло содержание моноцитов на 49% относительно значений физиологической нормы. При исследуемых видах пневмоний отмечалось повышение количества эозинофилов, наиболее существенно при ИВЛ-ассоциированной пневмонии (табл. 3).

Таблица 1

Электрофоретическая подвижность эритроцитов (ЭФПЭ) детей с пневмониями различной этиологии

	Норма	Врожденная (внутриутробная) пневмония	ИВЛ-ассоциированная пневмония	Аспирационная пневмония
ЭФПЭ (мкм см В ⁻¹ С ⁻¹)	1,12±0,02*	0,91±0,05*	0,76±0,04*	0,84±0,06*

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к физиологической норме ($p < 0,05$)

Таблица 2

Показатели красной крови детей с пневмониями различной этиологии

Параметр	Норма	Врожденная (внутриутробная) пневмония	ИВЛ-ассоциированная пневмония	Аспирационная пневмония
Гемоглобин, г/л	188,50±5,21	141,60±11,30 *	139,12±13,43 *	160,72±18,22
Гематокрит, %	48,90±5,84	39,14±4,10	40,67±4,05	36,21±5,83
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,74±0,68	4,57±0,79	4,55±0,72	5,03±0,53
Ретикулоциты, %	40,50±5,90	34,01±6,67	34,02±7,70	13,33±6,40 *

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к физиологической норме ($p < 0,05$)

Изменение общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы при пневмониях различной этиологии у новорожденных детей

Параметр	Норма	Врожденная (внутриутробная) пневмония	ИВЛ-ассоциированная пневмония	Аспирационная пневмония
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,72 \pm 1,41	7,73 \pm 2,25	20,23 \pm 0,80*	12,03 \pm 2,90
Нейтрофилы	п/я	7,41 \pm 2,33	5,14 \pm 2,50	11,67 \pm 4,41*
	с/я	62,48 \pm 4,11	34,43 \pm 2,00 *	49,00 \pm 7,62*
Лимфоциты	24,45 \pm 2,54	38,99 \pm 3,18*	21,67 \pm 2,17	35,30 \pm 3,31*
Эозинофилы	2,19 \pm 0,50	5,21 \pm 1,02*	7,67 \pm 0,33 *	5,30 \pm 1,45*
Моноциты	6,50 \pm 0,99	8,41 \pm 0,89	9,70 \pm 1,23*	5,67 \pm 0,33

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$)

Результаты исследования свидетельствуют, что уменьшение ЭФПЭ сочеталось с интенсивностью патологического процесса: наиболее выраженное снижение ЭФПЭ и изменения в лейкоцитарной формуле (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом) наблюдались у больных с ИВЛ-ассоциированной пневмонией.

Обсуждая механизмы изменения значения ЭФПЭ крови детей, имеющих пневмонии различной этиологии, можно предположить их взаимосвязь с характером раздражения легочной ткани, зависящим от специфики возбудителя. Так, снижение ЭФПЭ может наблюдаться при адсорбции на поверхности клеток антител [6]. Однако и сам антиген (вирус или бактерия), внедренный в организм, вызывает уменьшение ЭФПЭ клеток крови. Очевидно, что как вирусы, так и антитела, адсорбируясь на поверхности эритроцитов, способны в соответствии со своими молекулярными различиями в значительной степени маскировать избыток отрицательных зарядов на клетке, что и приводит к уменьшению ЭФПЭ.

В частности, при внутриутробной пневмонии выделяется внебольничная и условно-патогенная флора, поэтому лейкоцитарный ответ в данном случае умеренный, поскольку такая флора не является агрессивной (исключения составляют непереносимые и нестерилизуемые истории болезни умерших детей). При ИВЛ-ассоциированных пневмониях спектр микроорганизмов значительно расширен на фоне инвазивных методов лечения (ИВЛ, венозные катетеры, «руки персонала», внутрибольничные инфекции). При аспирационных пневмониях у исследуемых детей раздражающим агентом дыхательных путей служит околоплодная жидкость, мекониальные воды, питательные смеси, желудочный сок. С дальнейшей инвазией микроорганизмов на этом фоне вызывается затяжное течение инфекции и развитие пневмонии. При этом иммунный ответ напрямую зависит от присоединения к очагу инфекции вторичной флоры.

Заключение

Таким образом, развитие пневмоний различной этиологии у новорожденных детей сопровождается выраженным изменением ЭФПЭ, что может привести к нарушению реологических свойств крови, микроциркуляции и в конечном итоге способствовать усугублению воспалительных процессов в легочной ткани. При этом интенсивность воспалительного процесса определяет величину снижения ЭФПЭ. В соответствии с этим мониторинг ЭФПЭ при патологии функции легких может иметь важное значение для улучшения диагностики критического состояния детей с пневмонией различной этиологии.

Список литературы

1. Козинец Г.И. Общие вопросы кроветворения. Исследования системы крови в клинической практике. М.: Триада Х, 1998. 480 с.
2. Крылов В.Н., Дерюгина А.В. Изменение электрофоретической подвижности изолированных эритроцитов при действии стресс-факторов // Гематология и трансфузиология. 2011. № 5. С. 18–21.
3. Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Захарова О.А., Антипенко Е.А. Неспецифические адаптационные реакции крови при хронической ишемии головного мозга // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 12. С. 28–30.
4. Мартусевич А.К., Ларионова К.Д., Перетьягин С.П., Перетьягин П.В., Давыдюк А.В. Экспериментальная оценка влияния лекарственных композиций на состояние микроциркуляции в раннем послеожоговом периоде // Фундаментальные исследования. 2013. № 3. С. 332–336.
5. Мартусевич А.К., Перетьягин С.П., Перетьягин П.В. Экспериментальная оценка влияния ингаляций активными формами кислорода на системную гемодинамику и микроциркуляцию // Биорадикалы и антиоксиданты. 2015. Т. 2. № 3. С. 50–55.
6. Nihei Y., Asai H., Ukai T., Marimoto H., Nakajima Y., Hanajiri T., Maekawa T. Detection of surface immunoreactions on individual cells by electrophoretic mobility measurement in a micro-channel // Sensors and actuators. 2008. № 131. P. 285–289.
7. Sheremetev Y.A., Suslov F.I., Deriugina A.V., Sheremetev A.V. Effect of neuramidase and proteolytic enzymes on electrophoretic mobility of erythrocytes and their aggregation induced by La^{3+} // Biophysics. 2000. Vol. 45. № 1. P. 79–82.
8. Stoltz J.F., Donner M. Red blood cell aggregation: measurements and clinical application // Jurk. j of med. sciences. 1991. Vol. 15. № 1. P. 26–32.
9. Xie L., Sun D., Yao W., Wen Z. Microrheological characteristics of reticulocyte in vivo // Science in China. 2002. V. 45. № 1. P. 50–55

References

1. Kozinets G.I. *Obshchie voprosy krovetvoreniya. Issledovaniya sistemy krovi v klinicheskoy praktike.* [Common aspects of hemopoiesis. Investigations of blood system in clinical practice] Moscow: Triada Kh, 1998. 480 p.
2. Krylov V.N., Deryugina A.V. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2011, no. 5, p. 18–21.
3. Krylov V.N., Deryugina A.V., Zaharova O.A., Antipenko E.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2010, no. 12, p. 28–30.
4. Martusevich A.K., Larionova K.D., Peretyagin S.P., Peretyagin P.V., Davydyuk A.V. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 3, p. 332–336.

5. Martusevich A.K., Peretyagin S.P., Peretyagin, P.V. *Bioradikaly i antioksidanty*, 2015, vol. 2, no.3, p. 50–55.

6. Nihei Y., Asai H., Ukai T., Marimoto H., Nakajima Y., Hanajiri T., Maekawa T. *Sensors and actuators*, 2008, no. 131, p. 285–289.

7. Sheremetev Y.A., Suslov F.I., Deriugina A.V., Sheremetev A.V. *Biophysics*, 2000, vol. 45, no. 1, p. 79–82.

8. Stoltz J.F., Donner M. *Jurk. j of med. Sciences*, 1991, vol. 15, no. 1, p. 26–32.

9. Xie L., Sun D., Yao W., Wen Z. *Science in China*, 2002, vol. 45, no. 1, p. 50–55.

УДК 616-079.4

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ HELICOBACTER PYLORI В ОБРАЗЦАХ ФЕКАЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Холявицкая Е.М., 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

В работе приведены материалы по выявлению уровня содержания микроорганизмов *Helicobacter pylori* в образцах фекалий пациентов с хеликобактер-ассоциированной патологией гастродуоденальной зоны. Проводили методы лабораторной диагностики: морфологический (цитологический и гистологический), микробиологический (культуральный, бактериологический), молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция), иммунологический (иммунохроматографический CITO TEST H. pylori Ag, иммуноферментный анализ). В качестве контрольной группы (n=37) использовали клинический материал Нр-отрицательных пациентов. Всего было получено и проанализировано 156 биопроб от 78 человек. Установлено, что в кале больных можно обнаружить некультивируемые штаммы *Helicobacter pylori*, а также их антигены и ДНК. Показана вариабельность факторов патогенности хеликобактерий.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, гастродуоденальная зона, эрадикация, иммунохроматография, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF DETECTION HELICOBACTER PYLORI IN SAMPLES OF FAECES IN PATIENTS WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

Kholyavitskaya E.M., Kolevatykh E.P.

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

The article presents the materials of identification of *Helicobacter pylori* in fecal samples of patients with gastroduodenal zone diseases associated with *Helicobacter pylori*. Were conducted The following laboratory examination have been conducted: morphological (cytological and histological), microbiological (cultural, bacteriological), molecular genetic (polymerase chain reaction), immunologic (immunochromatographic CITO TEST H. pylori Ag, immunofermentative analysis). Hp-negative patients are a control group (n=37). 156 bioassays from 78 people have been received and tested. Uncultured *Helicobacter pylori* strains as well as antigens and DNA can be detected in fecal samples of patients. The variability of pathogenic factors of *Helicobacter pylori* has been described.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastroduodenal zone, eradication, immunochromatography, an enzyme immunoassay, polymerase chain reaction.

Введение

Исследования последних лет показали, что хроническая инфекция *Helicobacter pylori* (Нр) является одной из самых распространенных, инфицируя до 50% человеческой популяции в развитых странах и до 90% – в развивающихся [2, 4, 13]. Установлено, что Нр является возбудителем хронического гастрита (ХГ), язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), функциональной диспепсии, МАЛТ-лимфомы, рака желудка [5, 10]. Для определения тактики лечения пациентов с вышеперечисленными заболеваниями важной диагностической задачей является подтверждение или исключение наличия инфицирования Нр. Диагностика проводится различными методами, которые отличаются чувствительностью и специфичностью и имеют свои показания к применению [1, 3, 11]. Используют морфологический, бактериологический, серологический, молекулярно-генетический, биохимический (дыхательный и уреазный тесты) методы определения Нр. В настоящее время приоритетными являются неинвазивные методы обнаружения патогена [1, 6, 12].

Цель исследования: оценка специфичности иммунохроматографической тест-системы CITO TEST H. pylori Ag для определения антигенов Нр в кале у больных с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны.

Материал и методы

Объектом исследования служили микроорганизмы Нр, выделенные из биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки человека при эндоскопическом исследовании, антиген Нр в кале человека. В исследование было включено 78 больных (44 мужчины и 34 женщины) в возрасте от 22 до 56 лет. У 41 пациента (первая группа) диагностировано одно из заболеваний, ассоциированных с Нр: 14 пациентов с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки, 15 – с хроническим атрофическим гастритом, 12 – с поверхностным гастритом антрального отдела желудка. В группу сравнения – вторая группа (n=37) вошли больные с патологическими процессами в гастродуоденальной зоне, не связанными с Нр-инфицированием. Всем пациентам было проведено эзофагогастродуоденоскопическое исследование с взятием биоптатов слизистой оболочки желудка и ДПК; уреазный тест;

изучение морфологии биоптата; экспресс-определение антигенов Hp в кале с использованием иммунохроматографической тест-системы СИТО TEST H. pylori Ag, полимеразная цепная реакция (ПЦР). Биоптаты желудка и двенадцатиперстной кишки изолировали при эндоскопическом исследовании с помощью аппарата «Olympus GIF-Q150» (Япония). Образцы помещали в транспортную среду Керри-Блэр, проводили уреазный метод выявления Hp (пробу Закса). Изменение цвета среды считали положительным результатом (присутствие микроорганизма *Helicobacter pylori*). Затем биопробы доставляли в микробиологическую лабораторию, где проводили ориентировочную микроскопию, культивирование. Высев осуществляли на Кампилобак Агар (HiMedia, Индия), помещали в микроанаэроустат с газогенераторными пакетами GasPack (Япония) с целью создания оптимальной микроаэрофильной атмосферы. Культивировали 3–5–7 дней, изучали колонии, идентифицировали с помощью биохимических тестов API Camry (bio Merieux, Франция). У выделенных штаммов Hp определяли факторы патогенности: токсигенность методом ПЦР, гемолитическую активность при росте бактерий на кровяном агаре. ПЦР проводили с помощью ПЦР-амплификатора в режиме real-time с использованием тест-наборов (НПФ «Литех», Россия), который позволяет выявить несколько бактериальных геномов как вегетативных, так и кокковых форм, в исследуемом материале (слизистая оболочка желудка и ДПК, кал). При выявлении антигенов Hp в кале соблюдали правила подготовки к исследованию: исключение из пищи продуктов с клетчаткой, красящих веществ, неорганических солей, медицинских препаратов, усиливающих перистальтику кишечника. Экспресс-определение антигенов *H. pylori* в кале методом иммунохроматографии осуществлялось по схеме: экстракт образца вносили в тест-кассету, где он смешивался с конъюгатом (моноклональные антитела к антигенам Hp, меченные частицами коллоидного золота). При наличии антигенов происходило образование комплекса в виде окрашенной полосы.

По данным быстрого уреазного теста и гистологического исследования все больные первой группы (n=41) были инфицированы *H. pylori*. Степень обсеменения слизистой желудка оценивали: + (I степень), ++ (II степень), +++ (III степень). Больным был назначен курс антихеликобактерной терапии, включающий ингибитор протонной помпы рабепразол и антибиотики (амоксциллин и кларитромицин) согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса-3 (2005). По окончании курса эрадикационной терапии, через 4–6 недель после прекращения приема лекарственных препаратов пациентам проводилось контрольное эндоскопическое исследование с биопсией и последующим гистологическим изучением биоптата слизистой желудка, а также определение антигенов Hp в кале при помощи СИТО TEST H. pylori Ag.

Анализ результатов исследования проводился с помощью прикладных программ Excel for Windows и Statistica 6.0. Проверка на нормальность распределения количественных данных осуществлялась с использованием критерия «хи-квадрат» для малых выборок (до 30 наблюдений). Результаты описательной статистики для количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения представлялись в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней ($\pm m$). С целью определения

достоверности отличия применяли критерий t Стьюдента для несвязанных выборок. Итоги описательной статистики с использованием качественных данных обозначались в виде доли (d) и стандартной ошибки доли ($\pm s_d$). При выявлении достоверности отличия применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (малый объем выборок). В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки 0,1% ($p < 0,001$).

Результаты и их обсуждение

Согласно литературным данным, имеются исследования, в которых указывается о 90% инфицировании хеликобактериями слизистых оболочек желудка и ДПК [8, 10, 11, 12]. В результате нашего исследования частота вегетации хеликобактерий на слизистых оболочках желудка и ДПК составила 90,3–100% в зависимости от метода диагностики (рис. 1). Причем отбор биоптатов для бактериологического, молекулярно-генетического метода проводили после уреазного и гистологического методов. Поэтому показатели пробы Закса были идентичны итогам ПЦР.

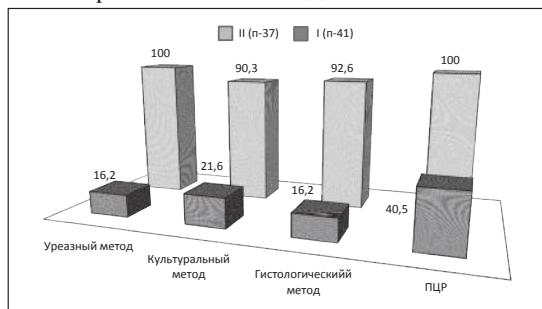


Рис. 1. Частота вегетации *Helicobacter pylori* в биоптатах желудка и двенадцатиперстной кишки

Следует отметить, что показатели уреазного и гистологического метода в контрольной группе были слабоположительными и не имели диагностического значения (16,2–21,6%). Бактериологический анализ показал наличие малого микробного очага на слизистых оболочках желудка и ДПК представителей второй группы. Известно, что хеликобактерии могут переходить в некультивируемые покоящиеся формы жизни. Поэтому показатели ПЦР выше результатов бактериологического исследования в изолятах обеих групп.

Представляло интерес определение Hp в кале ввиду неинвазивности взятия биопроб (рис. 2).

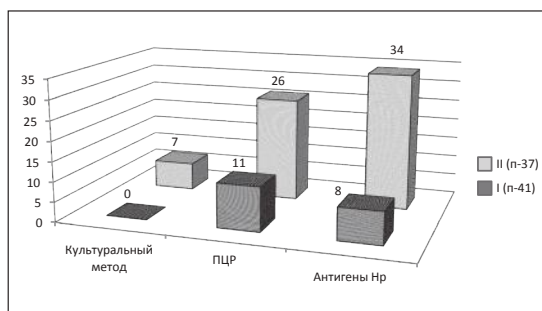


Рис. 2. Частота обнаружения *Helicobacter pylori* в кале

Констатируя факты изучения образцов фекалий, следует указать на отсутствие положительных микробиологических результатов среди пациентов

второй группы, в которой ПЦР улавливались сигналы копирования ДНК Hр у 11 представителей. ПЦР позволяет установить наличие вегетативных и покоящихся форм хеликобактерий. Антигены микроорганизмов могут быть выявлены у жизнеспособных и недавно погибших клеток.

Оценка состояния уровня микробного очага на слизистых оболочках желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (СОДПК) показала интенсивность обсемененности среди больных первой группы (табл.). Необходимо указать у них преобладание Hр-колонизации средней и высокой степени распространения (43,2 и 56,8%) (табл.).

Таблица

Степень обсемененности Hр слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

Группы	Слабая (+)	Средняя (++)	Высокая (+++)
I (n=37)	0	16 (43,2%)	21 (56,8%)
II (n=41)	8 (100%)	0	0

Всего было выделено 52 штамма Hр из проб желудка и ДПК: 40 – в первой группе, 12 – во второй. Изучение факторов патогенности показало их вариативность в зависимости от локализации микроорганизмов в биотопах (рис. 3).

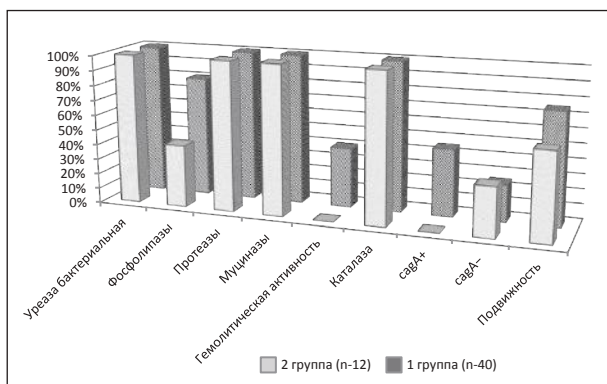


Рис. 3 Характеристика факторов патогенности штаммов *Helicobacter pylori*

Гемолитической активностью обладали штаммы Hр, изолированные из биопроб пациентов первой группы (40 и 0%). Подвижность бактерий была выраженной у микробов, выделенных из желудка и ДПК. Штаммы из фекалий отличались отсутствием двигательной активности в нативном препарате «висячая капля». Причем в вязкой среде таксис бактерий усиливался у штаммов Hр первой группы. Кроме того, формы сферопластов и протопластов также чаще обнаруживали в фекалиях пациентов с заболеваниями гастродуоденальной области. Установлено, что геном Hр состоит из 1,6–1,7 млн. пар оснований, поэтому представляло интерес изучение токсигенности возбудителей по наличию генов островов патогенности *saгРА1* [3, 12]. Способность синтезировать токсины выявлена среди штаммов хеликобактерий из наблюдаемой группы пациентов (45 и 0%). Внутривидовое разнообразие *H. pylori* обусловлено токсигенностью [4, 11]. Наши исследования показали отличия штаммов бактерий по гемолитической активности, токсичности. Вероятно, в перспективе научной деятельности, можно разделить хеликобактерии как группы гастропатогенных, гастротоксигенных, гастрогемолитических штаммов.

По данным гистологического исследования биоптатов эффективность эрадикации возбудителя составила 89,7% случаев, а по экспресс-методике определения антигенов Hр в кале – 84,6%. Специфичность иммунохроматографического метода определения антигенов Hр в кале при сравнении с морфологическим – 94,3%. Способ определения антигена Hр в кале с помощью СИТО TEST *H. pylori* Ag дает возможность выявлять больных с *H. pylori*-инфекцией, позволяя успешно проводить курацию пациентов, контролируя ход терапии и эффективность применяемых схем лечения. Важным преимуществом данного метода является исключение возможного инструментального заражения другими инфекциями (СПИД, гепатиты и т. д.) [1, 9]. Выявление антигена *H. pylori* в кале не представляет технических трудностей и позволяет получать результаты в краткие сроки. Указанные возможности метода могут обеспечить массовый контроль эрадикационной терапии как необходимое условие правильной терапии пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

Выводы

1. Экспресс-определение антигенов Hр в кале с использованием иммунохроматографической тест-системы СИТО TEST *H. pylori* Ag является чувствительным и специфичным методом для определения эффективности антихеликобактерной терапии.
 2. У пациентов первой группы (n=41) выявлены гастротоксигенные, гастропатогенные, гастрогемолитические штаммы *H. pylori*.
 3. На слизистых оболочках желудка и ДПК в контрольной группе (n=37) вегетируют непатогенные штаммы *H. pylori* (бактерии-комменсалы).
- Таким образом, комплексная диагностика хеликобактер-ассоциированных заболеваний, включающая молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР) позволяет выявить некультивируемые формы *Helicobacter pylori* и факторы токсигенности.

Список литературы

1. Говорун В.М., Гуцин А.Е., Кудрявцева Л.В., Дурова О.М., Иваников И.О., Исаков В.А. Диагностика *H. pylori* молекулярным методом и с помощью количественного ИФА анализа концентрации антигена *H. pylori* в кале: результаты сравнительного исследования // Генодиагностика в современной медицине: сб. тезисов докладов 3-й Всероссийской научно-практической конференции. Москва, 2000. С. 295–296.
2. Грачева Н.М., Бондаренко В.М., Леонтьева Н.И., Малышев Н.А., Щербаков И.Т., Партин О. С., Хренников Б.Н. Хеликобактериоз: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. Москва, 2009. С. 25.
3. Исаева Г.Ш., Ефимова Н.Г., Абузарова Э.Р. Эффективность различных методов диагностики *Helicobacter pylori*-инфекции у больных хроническим холециститом // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2010. № 2–3. С. 38.
4. Кудрявцева Л.В., Щербаков П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. *Helicobacter pylori*-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Москва, 2004. 145 с.
5. Лазебник Л.Б., Морозов И.А., Ильченко А.А., Хомерики С.Г. Проблемы и перспективы исследований инфекции *Helicobacter pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Москва, 2006. № 1. С. 4–14.

6. Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Щербаков И.Т., Хренников Б.Н. Результаты применения экспресс-методов лабораторной диагностики хеликобактериоза // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. Москва, 2012. С. 10–12.

7. Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Новикова Л.И., Грачева Н.М., Хренников Б.Н., Щербакова Э.Г., Потехин П.П. Оценка инвазивных и неинвазивных методов диагностики хеликобактерной инфекции // Современные технологии в медицине. Москва, 2011. С. 57–60.

8. Щербаков И.Т., Леонтьева Н.И., Грачева Н.М., Щербакова Э.Г., Хренников Б.Н., Партин О.С. Диагностика хеликобактерной инфекции гистологическим и уреаза-экспресс-методами. Материалы VI Научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Москва, 2008. С. 66–67.

9. Adiloglu A.K., Isler M., Goren I., Candir O., Senol A., Onal S., Karahan N. Quantitative correlation of Helicobacter pylori stool antigen (HpSA) test with the severity of H. pylori-related gastritis // J. Exp. Med. 2007. Vol. 212, № 2. P. 159–167.

10. Babic T., Basic H., Miljkovic B., Kocic B., Tasic G. Detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy and resection specimens // Vojnosanit Pregl. 2005. Jan, Vol. 62, № 1. P. 39–43.

11. Bak-Romaniszyn L., Smolarz B., Kulig A., Planeta-Malecka I., Zeman K., Malecka-Panas E. Comparable evaluation of usefulness of traditional methods and polymerase chain reaction technique in detection of Helicobacter pylori infection // Pol. Merkur. Lekarski. 2007. May, Vol. 22, № 131. P. 350–353.

12. Bilal R. B. Khaar, Qureshi T.Z., Mirza S.A., Ahmad T., Latif Z., Jaffery I., Omar M. Accuracy of non-invasive 13c – urea breath test compared to invasive tests for helicobacter pylori detection // J. Coll. Physicians Surg. 2007. Feb, Vol. 17, № 2. P. 84–88.

13. Feldman R. Epidemiological observation and open questions about disease and infection caused by Helicobacter pylori. Helicobacter pylori: molecular and cellular biology // Horizon. Scientific Press. Wymondhamm. 2011. P. 86–92.

14. Garza-Gonzalez E., Bosques- Padilla F., Tijerina- Menchaca R., Flores-Gutierrez J., Maldonado-Garza H., Perez-Perez G. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of Helicobacter pylori // Can. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 17. P. 101–106.

References

1. Govorun V.M., Gushchin A.E., Kudryavtseva L.V., Durova O.M., Ivanikov I.O., Isakov V.A. Diagnostika H. pylori molekulyarnym metodom i s pomoshch'yu kolichestvennogo IFA analiza kontsentratsii antigena N. pylori v kale: rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniya [Diagnostics H. pylori molecular method and using quantitative ELISA analysis of antigen concentration N. pylori in feces: a comparative study]. The gene diagnostics in modern medicine: collection of abstracts of the 3rd all-Russian scientific-practical conference. Moscow, 2000, pp. 295–296.

2. Gracheva N.M., Bondarenko V.M., Leont'eva N.I., Malyshev N.A., Shcherbakov I.T., Partin O. S., Khrennikov B.N. *Khelikobakterioz: klinika, diagnostika, lechenie. Metodicheskie rekomendatsii*. [Helicobacter pylori infection: clinical features, diagnosis, treatment]. Methodical recommendations. Moscow, 2009, p.25.

3. Isaeva G.Sh., Efimova N.G., Abuzarova E.R. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*, 2010, no 2–3, p. 38.

4. Kudryavtseva L.V., Shcherbakov P.L., Ivanikov I.O., Govorun V.M. *Helicobacterpylori-infektsiya: sovremennye aspekty diagnostiki i terapii* [Helicobacterpylori infection: modern aspects of diagnosis and therapy]. Moscow, 2004. 145 p.

5. Lazebnik L.B., Morozov I.A., Il'chenko A.A., Khomeriker S.G. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, Moscow, 2006, no 1, pp. 4–14.

6. Leont'eva N.I., Gracheva N.M., Shcherbakov I.T., Khrennikov B.N. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, Moscow, 2012, pp. 10–12.

7. Leont'eva N.I., Shcherbakov I.T., Novikova L.I., Gracheva N.M., Khrennikov B.N., Shcherbakova E.G., Potekhin P.P. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, Moscow, 2011, pp. 57–60.

8. Shcherbakov I.T., Leont'eva N.I., Gracheva N.M., Shcherbakova E.G., Khrennikov B.N., Partin O.S. *Materialy VI Nauchno- prakticheskoy konferentsii «Infektsionnye bolezni i antimikrobnye sredstva»*. Proc. of the VI Scientific and practical conference «Infectious diseases and antibacterial remedies». Moscow, 2008, pp. 66–67.

9. Adiloglu A.K., Isler M., Goren I., Candir O., Senol A., Onal S., Karahan N. Quantitative correlation of Helicobacter pylori stool antigen (HpSA) test with the severity of H. pylori-related gastritis. *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 212, no 2. P. 159–167.

10. Babic T., Basic H., Miljkovic B., Kocic B., Tasic G. Detection of Helicobacter pylori in gastric biopsy and resection specimens. *Vojnosanit Pregl.* 2005. Jan, vol. 62, no 1. P. 39–43.

11. Bak-Romaniszyn L., Smolarz B., Kulig A., Planeta-Malecka I., Zeman K., Malecka-Panas E. Comparable evaluation of usefulness of traditional methods and polymerase chain reaction technique in detection of Helicobacter pylori infection. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2007. May, Vol. 22, no 131. P. 350–353.

12. Bilal R. B. Khaar, Qureshi T.Z., Mirza S.A., Ahmad T., Latif Z., Jaffery I., Omar M. Accuracy of non-invasive 13c – urea breath test compared to invasive tests for helicobacter pylori detection. *J. Coll. Physicians Surg.* 2007. Feb, Vol. 17, no 2. P. 84–88.

13. Feldman R. Epidemiological observation and open questions about disease and infection caused by Helicobacter pylori. Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. *Horizon. Scientific Press. Wymondhamm.* 2011. P. 86–92.

14. Garza-Gonzalez E., Bosques- Padilla F., Tijerina- Menchaca R., Flores-Gutierrez J., Maldonado-Garza H., Perez-Perez G. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17. P. 101–106.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.613-003.7-06:616.89-008.441.13-053.1]-053.2

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У РЕБЕНКА С ФЕТАЛЬНЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

¹Аверьянова Н.И., ¹Рудавина Т.И., ²Кичигина Л.А.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, Россия
(614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), e-mail:
pdb-averyanova@rambler.ru

²ГБУЗ ПК ГДКБ №9 имени П.И. Пичугина, Пермь,
Россия (614000, г. Пермь, ул. 25 Октября, 42)

Представлен клинический случай мочекаменной болезни (МКБ) у ребенка с фетальным алкогольным синдромом (ФАС). У ребенка выявлены все 4 диагностических критерия ФАС: дефицит роста и массы тела, лицевые дисморфии, поражение центральной нервной системы, пренатальное воздействие алкоголя (мать ребенка страдает хроническим алкоголизмом), а также пороки сердца, мочевыделительной и костной систем. С рождения отмечались изменения в анализах мочи. В возрасте 5 месяцев установлен диагноз мочекаменная болезнь. В настоящее время решается вопрос о возможности и последовательности оперативного лечения.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, фетальный алкогольный синдром, врожденные пороки.

UROLITHIASIS IN A CHILD WITH FETAL ALCOHOL SYNDROME

¹Averyanova N.I., ¹Rudavina T.I., ²Kichigina L.A.

¹Academician E.A. Wagner Perm State Medical
University, Perm, Russia (6140990, Perm,
Petropavlovskaya Street, 26), e-mail:
pdb-averyanova@rambler.ru

²Children's City Clinical Hospital №9 named after P.I.
Pichugin, Perm, Russia (614000, Perm, 25th of October
Street, 42)

A clinical case of urolithiasis in a child with fetal alcohol syndrome (FAS) is presented in the article. The 4 features typical of FAS (growth inhibition, underweight, facial dysmorphia, disorders of central nervous system, maternal alcoholism) as well as heart diseases, diseases of urinary and skeletal systems were revealed. Changes in urine analyses have been registered since birth. Urolithiasis was diagnosed at the age of 5 months. At present the possibility of surgical treatment is being discussed.

Key words: fetal alcohol syndrome, urolithiasis, congenital malformations.

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) – симптомокомплекс, обусловленный тератогенным воздействием этилового спирта на развивающийся плод.

Этиловый спирт является сильнейшим химическим тератогеном, вызывающим тяжелые и множественные повреждения плода. Средняя распространенность ФАС составляет от 0,2 до 2,0 на 1000 живорожденных. ФАС включает поражение нервной системы (микроцефалия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, другие пороки), нарушения роста и массы тела, характерные лицевые дисморфии (короткая глазная щель, сглаженный носогубный желобок, тонкая верхняя губа). Кроме поражения нервной системы, что сопровождается умственной отсталостью и другими неврологическими симптомами, при ФАС достаточно часто встречаются пороки и аномалии других органов и систем: сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, половых органов, глаз, скелета и др. [1, 2, 3].

В доступной литературе мы не встретили сведений о развитии у детей с ФАС мочекаменной болезни.

Мочекаменная болезнь (МКБ), уролитиаз, объединяет большую группу неоднородных по этиологии и патогенезу синдромов и заболеваний, в том числе генетически обусловленных. Основным клинико-морфологическим проявлением МКБ является образование конкрементов в органах мочевыделительной системы. У детей раннего возраста МКБ встречается с частотой 19–20 случаев на 100 000[4].

Приводим клинический случай.

Девочка К., возраст 1 год 10 месяцев, с фетальным алкогольным синдромом и мочекаменной болезнью.

Анамнез: Ребенок от 5-й беременности (1 медицинский аборт, 1 ребенок умер в возрасте 2 месяцев, судьба других детей неизвестна). Матери 38 лет, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Страдает алкоголизмом и никотиноманией. На учете в женской консультации состояла с 30 недель. На УЗИ в сроке 35 недель беременности диагностированы сложный порок сердца и порок развития головного мозга – агенезия мозолистого тела. Роды четвертые, в сроке 35 недель. Ножное предлежание. Дородовое излитие околоплодных вод, воды зеленые, мутные. Послед маленький, оболочки прокрашены.

Масса тела при рождении – 1750 гр., длина – 39 см, окружность головы – 31 см, окружность груди – 27 см. Оценка по Апгар 7/8 баллов. Состояние по совокупности симптомов тяжелое, находилась в отделении реанимации, но была кислороднезависима, без искусственной вентиляции легких. Далее переведена в отделение патологии новорожденных, где выставлен диагноз: ВУИ вирусно-бактериально-хламидийной этиологии, генерализованная форма на фоне иммунодефицитного состояния с поражением мозга, легких (двусторонняя пневмония), печени, кишечника тяжелой степени. Перинатальное поражение ЦНС токсического генеза, синдром двигательных дисфункций. Врожденный порок развития головного мозга – агенезия мозолистого тела. Врожденный порок сердца (подаортальный ДМЖП, вторичный ДМПП, двустворчатый аортальный клапан, умеренная легочная гипертензия). Паховая грыжа справа. Ранняя анемия недоношенного 2 степени. Алкогольная фетопатия. Недоношенность 35 недель.

Мать от ребенка отказалась, в связи с чем девочка была переведена в специализированный Дом

ребенка, где перенесла еще раз пневмонию, 4 раза ОРВИ, прооперирована по поводу паховой грыжи. Неоднократно получала антибактериальную терапию: цефатоксим, цефтазидим, амикацин, сумамед, цефоперабол, цефаперазон, цефепим, аугментин, клаксид. Кроме того получала флуконазол, нистатин, верошипрон, симптоматическую терапию.

С рождения во всех анализах мочи отмечалась протеинурия 0,03–0,552 г/л и гематурия (эритроциты от 25–50 в поле зрения – и более), с 1 года присоединилась лейкоцитурия: 10–30–70 лейкоцитов в поле зрения. В 5 месяцев обследована в детском городском нефрологическом отделении. При ультразвуковом исследовании обнаружены конкременты в чашечках обеих почек и в правой лоханке до 2 мм в диаметре, каликопиелозктазия справа. Помимо имеющих диагноз выставлен диагноз: «Мочекаменная болезнь. Камни в обеих почках. Гидронефроз слева. Каликопиелозктазия справа. Хронический пиелонефрит, обострение. ПН₀.» При выписке рекомендован достаточный питьевой режим, назначен цистон на 3 месяца.

Повторно обследована в нефрологическом отделении в 1 год 10 месяцев. Обращает внимание резко выраженная задержка физического развития – рост 65 см (менее 3 центиля), масса 5 300 (менее 3 центиля), окружность головы 42 см (менее 3 центиля), окружность грудной клетки 43 см (менее 3 центиля). Резко выражены признаки дисморфии лица, характерные для ФАС: тонкая верхняя губа, отсутствие носогубного желобка и короткая глазная щель (фото 1).

Кроме этого выявлены другие малые аномалии развития: широкая переносица, низкорасположенные недоразвитые ушные раковины, особая форма и неправильный рост зубов. Выражены отклонения со стороны костно-мышечной системы: отведение левого бедра ограничено до 40°. Укорочение левой ноги на 1,7 см. Пяточно-вальгусная деформация стоп. Микроцефалия, большой родничок закрыт.

Ребенок резко отстает в моторном и нервно-психическом развитии – стоит только у опоры, ходит в кроватке, обращенную речь не понимает, мало лепечет, самостоятельно не ест.



Фото 1. Признаки дисморфии лица, характерные для ФАС

Общий анализ мочи при поступлении: белок 0,033 г/л, рН кислая, лейкоциты 50–70 в поле зрения, эритроциты 1–4–7 в поле зрения, бактерии ++.

Общий анализ крови при поступлении: эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты – $12,4 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 7%, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 35%, лимфоциты – 51%, моноциты – 6%, СОЭ – 6 мм/ч.

Биохимический анализ крови: мочевина – 6,4 ммоль/л, креатинин – 32,3 ммоль/л, АЛТ – 21,1, АСТ – 47,9, холестерин – 3,39 ммоль/л. Альбумины – 46,66%, α_1 -глобулины – 3,05%, α_2 -глобулины – 15,85%, β -глобулины – 17,29%, γ -глобулины – 17,16%. Na – 134 ммоль/л, K – 4,89 ммоль/л, Ca – 2,64 ммоль/л, P – 1,93 ммоль/л, Cl – 106,7 ммоль/л. Паратгормон – 15,2 пг/мл.

Данные ультразвукового исследования: правая верхняя чашечка 6,5 мм, правая лоханка 9,5 мм, левая верхняя чашечка 10,5 мм, нижняя 11 мм, левая лоханка 10 мм. В нижних чашечках слева множественные мелкие гиперэхогенные участки. В проекции лоханки левой почки гиперэхогенный участок 3 мм. В проекции правой лоханки гиперэхогенный участок 4 мм. Заключение: МКБ. Гидронефроз слева. Каликопиелозктазия справа.

Данные урографии: гидронефроз слева 3–4 степени. Каликопиелозктазия справа с нарушением уродинамики на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента (на обзорном снимке почек определяются рентгенконтрастные интенсивные тени: справа две, в лоханке и нижних чашечках, неправильно-округлой формы в диаметре 3–4 мм и справа одна в проекции лоханки неправильно-округлой формы в диаметре до 7 мм. С обеих сторон имеются компрессии лоханочно-мочеточниковых сегментов. Слева – гидронефротическая трансформация ЧЛС: к 10 минуте исследования контрастируются чашечки, значительно дилатированы, в диаметре до 10 мм, к 30 минуте контрастируется лоханка, шаровидной формы до 17 мм. К 60 минуте дилатация и степень контрастирования нарастают).

Ребенок проконсультирован целым рядом специалистов: урологом, кардиологом, неврологом, психиатром, окулистом, ортопедом, генетиком.

Диагноз: «Фетальный алкогольный синдром. Хроническое расстройство питания по типу гипостатуры и гипотрофии 3 степени. Множественные врожденные пороки развития: врожденный порок сердца – подаортальный дефект межжелудочковой перегородки, двустворчатый аортальный клапан, его недостаточность 0–1 степени, открытое овальное окно, непостоянный сброс, легочная гипертензия. Н1. Врожденный порок развития головного мозга: агенезия мозолистого тела – полная форма, микроцефалия. Задержка психомоторного развития, умственная отсталость тяжелой степени. Ангиопатия сетчатки. Врожденный вывих левого бедра, пяточно-вальгусная деформация стоп тяжелой степени. Гидронефроз 3–4 степени слева. Каликопиелозктазия справа с нарушением уродинамики на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента, двусторонняя компрессия лоханочно-мочеточниковых сегментов».

На этом фоне у ребенка сформировалась мочекаменная болезнь, камни обеих почек. Хронический пиелонефрит.

Обсуждение. У ребенка имеются максимально выраженные по 4-цифровому диагностическому коду все 4 признака, позволяющие поставить диагноз фетальный алкогольный синдром.

- Пренатальная и постнатальная гипотрофия, задержка роста. Антропометрические показатели при рождении не соответствовали сроку гестации. В гестационном сроке 35 недель должствующая масса тела должна составлять 2300 г (у девочки – 1750 г, дефицит – 24%), должствующий рост – 45 см (у девочки 39 см, дефицит – 15%). На момент обследования в 1 год 10 месяцев все антропометрические показатели на уровне менее 3 центиля: рост 65 см, масса тела 5300 г. Должствующий рост для календарного возраста – 82 см, масса – 12 000г. Дефицит роста – 21%, дефицит массы – 55,8%. Дефицит фактической массы к росту – 1700 г (24%).

- Диагностически значимый дисморфизм лица: тонкая верхняя губа, отсутствие носогубного желобка и короткая глазная щель.

- Характерное поражение ЦНС: микроцефалия, агенезия мозолистого тела полная форма. Задержка психомоторного развития.

- Документировано употребление матерью алкоголя и курение до и во время беременности.

У ребенка диагностированы и другие пороки, характерные для повреждающего действия алкоголя: врожденный порок сердца, врожденный вывих левого бедра, пяточно-вальгусная деформация стоп тяжелой степени, ангиопатия сетчатки.

МКБ возникла на отягощенном фоне. Ребенок имел высокий риск камнеобразования и его реализации: наличие у матери алкоголизма; диагностированная обструкция лоханочно-мочеточниковых сегментов; прием лекарственных препаратов, способствующих формированию камней (цефтриаксон, амоксициллин); при этом нельзя исключить и наличие глубоких метаболических нарушений, приводящих к камнеобразованию.

Урологом, кардиологом и ортопедом рекомендовано плановое оперативное лечение, вопрос о воз-

можности и последовательности проведения которого в настоящее время решается.

Список литературы

1. Ефремов А.В. Оптимизация подхода к диагностике фетального алкогольного синдрома у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Екатеринбург, 2015. 26 с.

2. Зиматкин С.Н., Бонь Е.И. Фетальный алкогольный синдром: диагностика // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 1. С. 5–8.

3. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2006. С. 1–24.

4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мочекаменной болезнью. 2013. 20 с.

References

1. Efremov A.V. *Optimizatsiya podkhoda k diagnostike fetal'nogo alkogol'nogo sindroma u detei rannego vozrasta* [Optimization approach to the diagnosis of fetal alcohol syndrome in infants]. (PhD thesis), Ekaterinburg, 2015, 26 p.

2. Zimatkin S.N., Bon' E.I. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2013, no. 1, pp. 5–8.

3. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Legon'kova S.V. *Fetal'nyi alkogol'nyi sindrom: metodicheskie rekomendatsii*. [Fetal alcohol syndrome: guidelines]. Sankt-Peterburg, 2006, pp. 1–24.

4. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s mochekamennoi boleznyu* [Federal guidelines for the provision of medical care for children with urolithiasis]. 2013, 20 p.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК: 614.2: 314.4

ПРИНЦИПЫ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ПЛАНИРОВАНИЯ СЕТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ С НИЗКОЙ ПЛОТНОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

Гаврилов Э.Л.

Фонд независимого мониторинга медицинских услуг и охраны здоровья человека «Здоровье», Москва, Россия (105066, г. Москва, ул. Доброслободская, д.16, к.3), e-mail:shevchenkomma@gmail.

Обеспечение доступности медицинской помощи для сельского населения территорий с низкой плотностью населения имеет ряд особенностей, таких как расстояние между населенными пунктами, качество дорожного полотна, климатические условия, возрастные особенности, которые не учтены в подготовленных Минздравом России нормативно-правовых актах, в связи с чем при проведении мероприятий реорганизации сети медицинских организаций в субъектах, где есть территории с низкой плотностью населения, доступность медицинской помощи для населения указанных территорий существенно ограничена. Изучение нормативных правовых актов в части территориального планирования Республики Алтай и сопоставление с данными карт позволило выявить проблемы доступности медицинской помощи для сельского населения и сформулировать предложения по их устранению, которые должны лечь в основу модели территориального планирования сети медицинских организаций для территорий с низкой плотностью населения.

Ключевые слова: территориальное планирование, доступность, оптимизация.

THE PRINCIPLE OF TERRITORIAL PLANNING OF NETWORK OF MEDICAL ORGANIZATIONS IN LOW-DENSITY POPULATION LOCATIONS

Gavrilov E.L.

Foundation for independent monitoring of medical services and human health «Health», Moscow, Russia (105066, Moscow, Dobroslobodskaya Street, 16, building 3), e-mail:shevchenkomma@gmail.com.

Providing the access to health care services for rural districts with low population density depends on a number of features, such as distances between settlements, the quality of road surface, weather conditions, population age. These are not included in the legal acts worked out by Ministry of Health of the Russian Federation. Therefore, during the

restructure in the network of medical institutions in the areas with low population density availability of health care services for the population has decreased drastically. The study of normative legal acts on the territorial planning of the Altai Republic and matching them with maps data revealed the problems of health care availability for the rural population and brought about specific proposals for solving the problems. These proposals should form the basis of the territorial planning model for the network of medical institutions in areas with low population density.

Key words: territorial planning, accessibility, optimization.

Введение

Система здравоохранения в отличие от остальных социальных сфер характеризуется развитой законодательной базой в части нормативного правового регулирования обеспечения доступности медицинских услуг.

Так, критерии доступности населению медицинской помощи определены в статье 10 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [7], в соответствии с которой доступность и качество медицинской помощи определяется в том числе организацией оказания медицинской помощи по принципу приближенности к месту жительства, месту работы или обучения, установлением в соответствии с законодательством Российской Федерации требований к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения и иных объектов инфраструктуры в сфере здравоохранения исходя из потребностей населения, а также представлением медицинской организацией гарантированного объема медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатно оказания гражданам медицинской помощи.

Также показатели (критерии) доступности и качества оказания медицинской помощи ежегодно утверждаются в составе Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – федеральная программа государственных гарантий) и территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – территориальные программы государственных гарантий), утверждаемых субъектами, при формировании которых учитываются климатические и географические особенности региона и транспортная доступность медицинских организаций.

Понятие территориального планирования в соответствии с Градостроительным кодексом Российской Федерации от 29 декабря 2004 г. № 190-ФЗ [3] включает в себя определение в документах территориального планирования назначения территорий исходя из совокупности социальных, экономических, экологических и иных факторов в целях обеспечения устойчивого развития территорий, развития инженерной, транспортной и социальной инфраструктур,

обеспечения учета интересов граждан и их объединений, Российской Федерации, субъектов Российской Федерации, муниципальных образований.

Таким образом, территориальное планирование медицинских организаций является важнейшим фактором обеспечения доступности медицинской помощи для граждан Российской Федерации, от которого во многом зависит своевременность оказания медицинской помощи пациенту.

Материал и методы

Начавшаяся в 2014 году реформа здравоохранения, так называемая «оптимизация», запланированная на 2014–2018 годы, направленная на преобразование сети медицинских организаций государственной (муниципальной) системы здравоохранения в субъектах Российской Федерации, проводившаяся субъектами на основании заключенных Минздравом России и высшими органами государственной власти субъектов Российской Федерации соглашений об обеспечении достижения в 2014–2018 гг. целевых показателей оптимизации сети медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения (далее – Соглашения), привела к существенному сокращению коечного фонда. На начало 2015 года по сравнению с началом 2014 года сокращено 70 575 коек, закрыто порядка 400 стационарных медицинских организаций, не считая ранее реорганизованных в филиалы, в первую очередь располагающихся в сельской местности и малых населенных пунктах. Только в течение 2015 года в Российской Федерации было сокращено в общей сложности 23 медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь в сельской местности, 29 участковых больниц, закрыто 665 круглосуточных коек участковых больниц, 2 районные больницы, в результате в участковых медицинских организациях в 2015 году по сравнению с 2014 годом было пролечено меньше на 31 943 пациента, а в районных – на 33 394 пациента. (Форма федерального статистического наблюдения № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций») [11, 12].

И если нормативная база по размещению медицинских организаций, оказывающих первичную специализированную медицинскую помощь, в законодательстве представлена приказом Минздрава соцразвития России от 15 мая 2012 года № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» (далее – Положение) [6], в пункте 19 которого содержатся требования к размещению медицинских организаций и их подразделений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, при этом указано, что в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях, высокогорных, пустынных, безводных и других районах (местностях) с тяжелыми климатическими условиями, с длительной сезонной изоляцией, а также в местностях с низкой плотностью населения участки, обслуживаемые медицинскими организациями и их подразделениями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь, могут быть сформированы с меньшей численностью прикрепленного населения с сохранением штатной численности медицинских работников, хотя конкретные требования для таких территорий и не

сформулированы, то для медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь нормативно-правовой базы, подготовленной Минздравом России, в первые два года оптимизации не существовало. В данных обстоятельствах решения о ликвидации, либо реорганизации медицинских организаций, оказывающих специализированную медицинскую помощь, принималось, в первую очередь, на основании плановых значений пяти показателей эффективности оптимизации сети медицинских организаций, установленных Соглашениями: «Смертность от всех причин (на 1000 населения)», «Число дней работы койки в году», «Средняя длительность лечения больного в стационаре», «Объем средств, полученных за счет реорганизации неэффективных медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения для повышения заработной платы медицинских работников» и «Обеспеченность врачами в субъекте Российской Федерации (в том числе федеральных, государственных и муниципальных медицинских организаций) к 2018 году (на 10 тыс. населения)». Ввиду того, что лишь один из перечисленных показателей отражает доступность медицинской помощи, а основной акцент смещен на показатели работы койки, органы управления здравоохранения субъектов сокращали койки круглосуточных стационаров в сельской местности, на территориях с низкой плотностью населения, в участковых и районных больницах, где показатели работы койки относительно низкие, что существенно снизило доступность специализированной медицинской помощи для сельского населения. По данным формы статистического учета № 30 «Сведения о медицинской организации» Росстата в 2014 году по сравнению с 2013 годом было госпитализировано на 32 285 сельских жителей меньше, в 2015 году уже на 311 734 сельских жителя меньше, чем в предыдущий год [8, 9, 10].

В рамках устранения недостаточности нормативного регулирования по вопросам размещения медицинских организаций Приказом Минздрава России от 27 февраля 2016 г. № 132н были утверждены требования к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения исходя из потребностей населения (далее – Требования) [4].

Однако указанные Требования основаны на показателях численности населения и не учитывают показатели плотности населения, транспортной доступности медицинских организаций, климатические, сезонные и географические особенности территорий, удельный вес дорог с твердым покрытием в субъекте.

В результате все более отчетливой тенденцией для субъектов Российской Федерации становится централизация стационарной медицинской помощи в областных, республиканских, краевых центрах и в крупных городах, что снижает транспортную доступность специализированной медицинской помощи и вопреки принципам трехуровневой системы приводит к тому, что пациенты с неосложненными случаями заболеваний, которым требуются простые оперативные вмешательства или терапевтическое лечение, попадают в медицинские организации третьего уровня, оказывающие в том числе высокотехнологичную

медицинскую помощь, с самым дорогим в субъекте койко-днем. Это в свою очередь повышает риски попадания пациента с тяжелым заболеванием, которому нужна экстренная медицинская помощь с применением дорогостоящей диагностической медицинской техники, сложные оперативные вмешательства, на непрофильные койки и несвоевременному оказанию медицинской помощи, что повышает риски инвалидизации и витальных осложнений.

По данным, содержащимся в государственных докладах о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2014 и 2015 годы, опубликованным на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, внутрибольничная летальность в Российской Федерации в 2014 году по сравнению с 2013 годом выросла на 4,5% – с 1,55% до 1,62%, а в 2015 году по сравнению с 2014 годом – еще на 5,6%, значение показателя составило 1,71 [1, 2].

Результаты

Система здравоохранения субъектов с низкой плотностью населения и протяженными территориями Дальневосточного и Сибирского федеральных округов функционирует в напряженных условиях оптимизации сети медицинских организаций и сокращения числа медицинских работников.

Только за 2015 год, по данным Росстата, в регионах Сибири и Дальнего Востока было сокращено почти 6 тысячоек и уволено 400 врачей и почти 4 тысячи медицинских сестер.

Однако необходимо понимать, что к данным регионам нельзя применить общий подход сокращения медицинской инфраструктуры, объединения юридических лиц и банальной ликвидацииоек.

Если строго следовать утвержденным министерством Требованиям, то в населенном пункте с населением менее 20 тысяч человек не должно быть городской или районной больницы, таким образом, например, должна быть закрыта Кош-Агачская районная больница в Республике Алтай, обслуживающая 10 тысяч жителей, однако ближайший город Горно-Алтайск Республики Алтай находится на расстоянии порядка 450 км, а время в пути на автомобиле составляет около 7 часов, что лишает пациента возможности своевременно добраться до медицинской организации в городе Горно-Алтайск, и исключает доставку пациента по показаниям в стационар в течение «золотого часа» (рис.1).

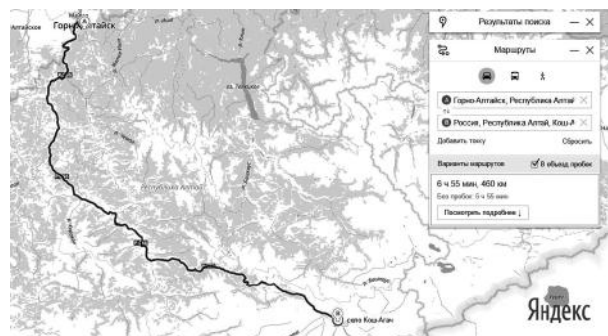


Рис. 1 Расстояние и время в пути на автомобиле между с. Кош-Агач и г. Горно-Алтайск. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

Аналогичная ситуация наблюдается также в Республике Саха-Якутия, в Красноярском крае, где расстояние от населенного пункта до медицинской организации может достигать 800 км. Однако в «дорожных картах» по изменениям в сфере здравоохранения и в соглашениях об оптимизации медорганизаций у данных регионов стоят показатели работы койки 331 день в году и более, средняя длительность лечения – от 11,5 до 12 дней в году, таким образом стационары в отдаленно расположенных районах с малой численностью населения формально становятся неэффективными и подлежат реорганизации и закрытию.

В то же время, по данным Росстата, в Сибирском и Дальневосточном округах самый низкий удельный вес дорог с твердым покрытием (65–72%), что затрудняет проезд пациентов к медицинским организациям, являясь дополнительным фактором ограничения доступности медицинской помощи. В этих условиях медицинские организации, оказывающие специализированную медицинскую помощь, а также отделения общей врачебной практики и амбулатории необходимо организовывать чаще независимо от числа проживающих жителей, требования к размещению медицинских организаций в таких регионах должны учитывать транспортную доступность медицинской организации либо возможность доставить пациента в медицинскую организацию в течение «золотого часа». Снижение доступности медицинской помощи при реорганизации медицинских организаций приводит к росту рисков развития осложнений у пациентов вплоть до летальных.

По данным Росстата, рост смертности населения в 2015 году отмечен в Республике Хакасия на 2,3% (с 13,1 до 13,4 на 1000 населения), Забайкальском крае на 3,2% (с 12,5 до 12,9 на 1000 населения), Омской области на 1,5% (с 13,2 до 13,4 на 1000 населения), Сахалинской области на 2,3% (с 13,0 до 13,3 на 1000 населения), Еврейской автономной области на 2,7% (с 15,0 до 15,4 на 1000 населения), Приморском и Хабаровском краях (на 0,7 и 0,8% соответственно).

При этом, по данным Формы № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и оказании медицинской помощи населению», утвержденной приказом Федеральной службы государственной статистики от 30 декабря 2015 № 672 [13], предоставленными субъектами Российской Федерации по запросу, критерии доступности и качества медицинской помощи, установленные территориальными программами государственных гарантий, не выполнены в полном объеме ни одним субъектом.

Большинство регионов Сибири и Дальнего Востока не смогли достигнуть 40% всех целевых значений критериев доступности и качества оказания медицинской помощи, в том числе более 55% в Забайкальском крае, свыше 47% в Хакасии и Приморском крае.

Таким образом, оптимизированная сеть медицинских организаций в субъектах с низкой плотностью населения, ее материально-техническое и ресурсное оснащение не позволяет добиться в полном объеме положительных результатов деятельности, что отрицательно влияет на демографическую ситуа-

цию таких регионов, при этом показатели ожидаемой продолжительности предстоящей жизни в этих регионах значительно ниже, чем по Российской Федерации в целом. Ожидаемая продолжительность жизни в Сибирском федеральном округе не превышает 69,3 года, на Дальнем Востоке – 68,7 лет (по России – 71,4 года).

То есть, чтобы обеспечить доступность, на территориях с низкой плотностью населения требуется спланировать и развернуть необходимое число медицинских организаций и их подразделений, расположенных с учетом возможности самостоятельно приехать как на личном, так и на общественном транспорте, и обслуживающих меньшее число прикрепленного населения чем, например, в Центральной России, при этом медицинские организации должны оказывать все необходимые виды медицинской помощи в полном объеме, в них должно быть все необходимое для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи, соответствующая материально-техническая база и квалифицированные специалисты. При этом и занятость койки, и средняя длительность лечения в этих условиях будут отличаться от средних по стране.

Проанализировав приказ Министерства здравоохранения Республики Алтай от 19 августа 2015 года № 139 «Об утверждении схемы территориального планирования системы здравоохранения Республики Алтай» (далее – Приказ) [4], расположение сети медицинских организаций, плотность населения, географические, климатические особенности местности, а также дорожную сеть, была разработана схема территориального планирования сети медицинских организаций для местности с низкой плотностью населения на примере Усть-Коксайского, Онгудайского, Кош-Агачского и Улаганского районов Республики Алтай.

Отдельно необходимо отметить, что схемы территориального планирования должны утверждаться Постановлением Правительства субъекта, а утверждение схемы приказом управления здравоохранения субъекта является превышением полномочий

Так, Приказ не предусматривает никакой медицинской организации в селе Амур Усть-Коксайского района Республики Алтай, расположенного в 47 км от районного центра (время в пути на автомобиле составляет примерно 1 час 30 минут) – села Усть-Кокса. В селе, по данным Территориальной службы государственной статистики по Республике Алтай, проживает 830 человек, и в соответствии с Положением в нем должен быть развернут фельдшерско-акушерский пункт. В то же время село Амур находится в центре транспортного узла, на расстоянии 48 км северо-западнее села Усть-Кокса и имеет большую транспортную доступность для ряда населенных пунктов (с. Курдюм, с. Карагай, с. Абай, п. Красноярка, п. Улужай, с. Юстик, с. Банное, с. Талда, с. Соузар, с. Сугаш) общей численностью населения 3 730 человек, чем село Усть-Кокса. Так, например, расстояние от с. Курдюм до с. Амур составляет 50 км, время в пути на автомобиле 1 час 45 минут, а расстояние от с. Курдюм до с. Усть-Кокса 96 км, время в пути на автомобиле 3 часа 19 минут (рис. 2, 3).



Рис. 2 Расстояние и время в пути на автомобиле между с. Курдюм и районным центром с. Усть-Кокса. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

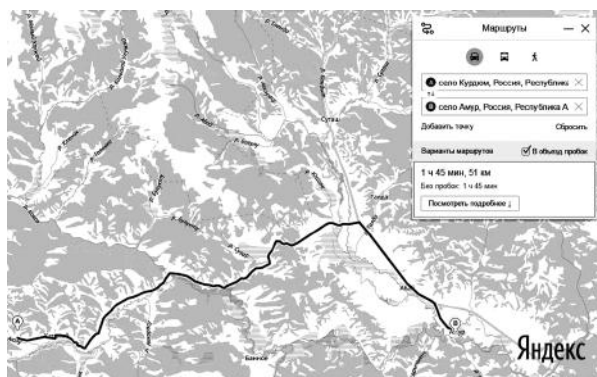


Рис. 3 Расстояние и время в пути на автомобиле между с. Курдюм и с. Амур Усть-Коксайского района. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

В случае отсутствия личного транспорта больному приходится добираться на общественном, что увеличивает время в пути, может негативно отразиться на состоянии пациента, особенно в осенне-зимний период. Учитывая указанные обстоятельства, а также общую численность населения вышеперечисленных населенных пунктов (3730 человек), представляется целесообразным развертывание на территории с. Амур врачебной амбулатории с дневным стационаром и отделением амбулаторной хирургии, что позволит повысить доступность медицинской помощи для населения.

Другим примером может служить размещение медицинских организаций в селе Верхний Уймон (рис. 4). В соответствии с Приказом в указанном селе развернут ФАП, что соответствует Требованиям. В селе Верхний Уймон проживают 579 человек, оно располагается на расстоянии 14 км от районного центра. Однако на расстоянии 4–5 км от него расположены еще 3 населенных пункта: с. Тихонья (425 жителей), п. Гагарка (222 жителя), п. Октябрьское (248 жителей), а на расстоянии 15 км с. Горбуново (321 житель). Таким образом, целесообразно развернуть в с. Верхний Уймон офис общей врачебной практики или амбулаторию для оказания первичной специализированной медицинской помощи в амбулаторных условиях, а также в условиях дневного стационара. Данная медицинская организация может обслуживать население вышеуказанных населенных пунктов численностью 1795 человек.

Несмотря на то, что общая численность населения менее 2 тысяч человек, в условиях низкой плотности населения и проблем транспортной доступности безусловное соблюдение Требований приведет к существенному снижению доступности первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях для населения населенных пунктов Верхний Уймон, Гагарка, Тихонькая, Горбуново, Октябрьское (рис. 4). В данном случае развертывание офиса общей врачебной практики в с. Верхний Уймон является необходимым условием, применимым для территорий с низкой плотностью населения. Аналогичная вышеописанная ситуация наблюдается в селе Огневка Усть-Коксайского района, селе Ортолык (рис. 5), селе Тебелер (рис. 6), селе Курай Кош-Агачского района Республики Алтай (рис. 7).

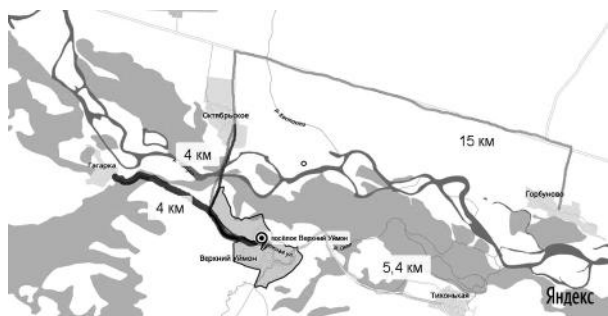


Рис. 4 Схема транспортной доступности амбулатории в с. Верхний Уймон для близлежащих населенных пунктов. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

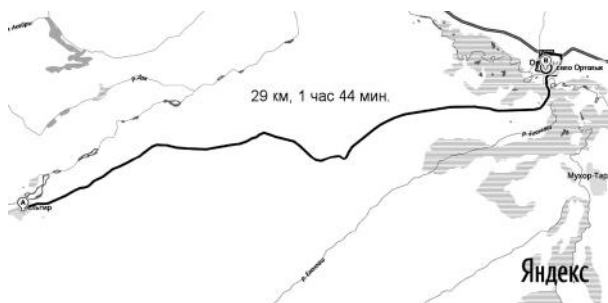


Рис. 5 Расстояние и время в пути на автомобиле между с. Бельтир и с. Ортолык Кош-Агачского района. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

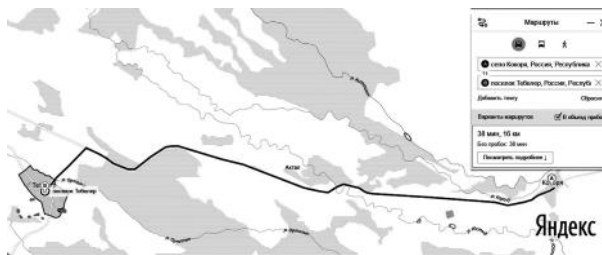


Рис. 6 Расстояние и время в пути на автомобиле между с. Кокоря и с. Тебелер Кош-Агачского района. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

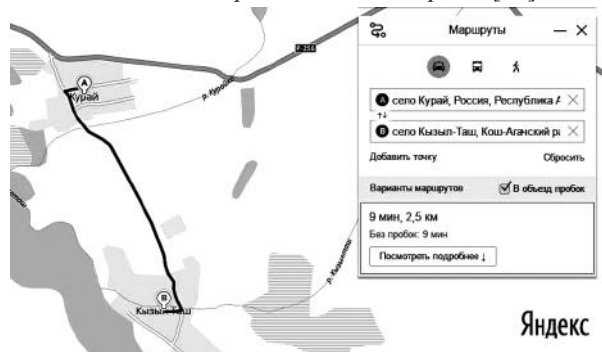


Рис. 7 Расстояние и время в пути на автомобиле между с. Курай и с. Кызыл-Таш Кош-Агачского района. По данным сервиса Яндекс. Карты. [14]

Обсуждение результатов

Далее представлены схемы территориального планирования медицинских организаций Улаганского, Кош-Агачского, Онгудайского, Усть-Коксайского районов Республики Алтай, учитывающие особенности дорожной сети и низкую плотность населения Республики (схема 1–4).

Реализация данной модели позволит осуществлять этапность оказания помощи, соблюдать принципы территориальности и профилактической направленности, а также позволит компенсировать существующую в настоящее время неравномерность развития амбулаторной медицинской помощи.

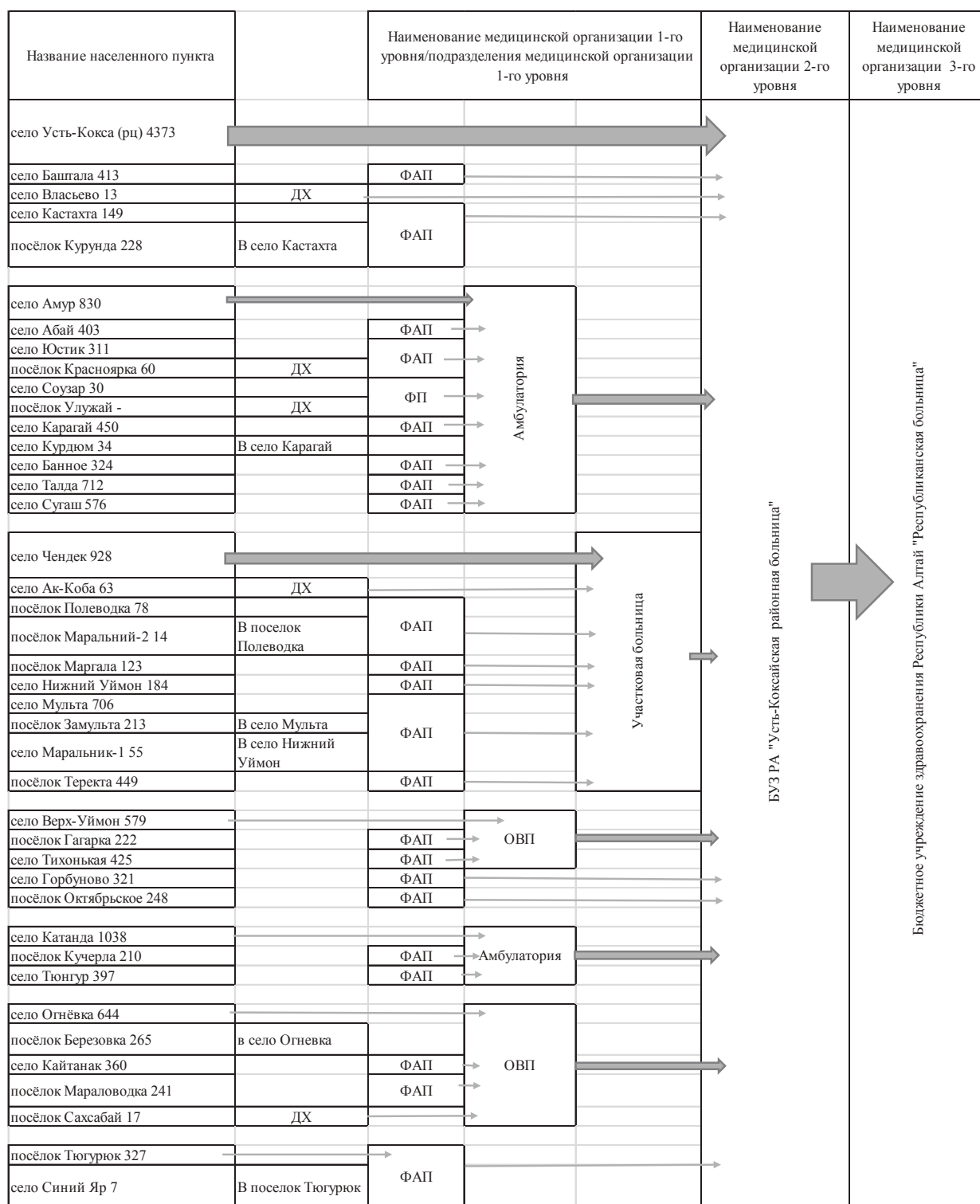


Схема 1. Схема территориального планирования сети медицинских организаций Усть-Коксайского района Республики Алтай

Название населенного пункта		Наименование медицинской организации 1-го уровня/подразделения медицинской организации 1-го уровня	Наименование медицинской организации 2-го уровня	Наименование медицинской организации 3-го уровня
село Онгудай (рц) 5655				
село Иня 798			Участковая больница	БУЗ РА "Онгудайская районная больница"
село Инегень 195		ФАП		
село Июдро 276		ФАП		
село Акбом 23	ДХ	ФАП		
село Малая Иня 208		ФАП		
село Малый Яломан 219		ФАП		
село Большой Яломан 254		ФАП		
село Ело 858			Амбулатория	
село Кара Кобы 237		ФАП		
село Каярлык 200		ФАП		
село Каракол 458			Амбулатория	
село Бичикту-Боом 263		ФАП		
село Курота 350				
село Туекта 360				
село Нефтебаза 81	ДХ	ФАП		
село Бархатово 12	ДХ			
село Нижняя Талда 533		ФАП		
село Кулада 532		ФАП		
село Боочи 280		ФАП		
село Теньга 643			Амбулатория	
село Шиба 329		ФАП		
село Талда 138	в село Шиба	ФАП		
село Озёрное 258		ФАП		
село Купчегень 574			Амбулатория	
село Шашикман 752		ФАП		
село Хабаровка 305		ФАП		
село Улита 255		ФАП		
село Каянча -	ДХ			
				Бюджетное учреждение здравоохранения Республики Алтай "Республиканская больница"

Схема 2. Схема территориального планирования сети медицинских организаций Онгудайского района Республики Алтай

Название населенного пункта		Наименование медицинской организации 1-го уровня/подразделения медицинской организации 1-го уровня	Наименование медицинской организации 2-го уровня	Наименование медицинской организации 3-го уровня
село Кош-Агач (рц) 7900			БУЗ РА "Кош-Агачская районная больница"	Бюджетное учреждение здравоохранения Республики Алтай "Республиканская больница"
село Жана-Аул 992		Амбулатория		
село Ташанта 550	ФАП	Амбулатория		
село Новый Бельтир 904		Амбулатория		
село Ортолык 688		ОВП		
село Бельтир 363	ФАП	ОВП		
село Мухор-Тархата 910		Амбулатория		
село Теленгит-Сортогой 658	ФАП			
село Чаган-Узун 449	ФАП			
село Тебелер 1058				
село Кокоря 1056	ФАП	ОВП		
село Актал 12	в село Кокоря ФАП	ОВП		
село Беяши 1379		Участковая больница		
село Аркыт 64	ФП	Участковая больница		
село Курай 514		ОВП		
село Кызыл-Таш 766	ФАП	ОВП	БУЗ РА "Акташская участковая больница"	

Схема 3. Схема территориального планирования сети медицинских организаций Кош-Агачского района Республики Алтай

Название населенного пункта		Наименование медицинской организации 1-го уровня/подразделения медицинской организации 1-го уровня	Наименование медицинской организации 2-го уровня	Наименование медицинской организации 3-го уровня
село Улаган (рц) 3222			БУЗ РА "Улаганская районная больница"	Бюджетное учреждение здравоохранения Республики Алтай "Республиканская больница"
село Акташ 2755		Участковая больница		
село Чибит 651	ФАП	Участковая больница		
село Кызыл-Таш 766 (Кош-Агачский р-н)	ФАП	Участковая больница		
село Балыкча 795		Участковая больница		
село Беле 30	ДХ	Участковая больница		
село Кок-Паш 20	ДХ	Участковая больница		
село Коо 240	ФАП	Участковая больница		
село Балыктуоль 1346		Амбулатория		
село Паспарга 317	ФАП	Амбулатория		
село Саратан 738		Амбулатория		
село Язула 254	ФАП	Амбулатория		
село Чибиля 672	ФАП			
село Кара-Кудюр 348	ФАП			

Схема 4. Схема территориального планирования сети медицинских организаций Улаганского района Республики Алтай

Картографические материалы, данные о расстоянии и времени проезда подготовлены на основании сервиса Яндекс. Карты, доступного по адресу: www.maps.yandex.ru.

Список литературы

1. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2014 год. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>. (дата обращения: 18.09.16)

2. Государственный доклад о реализации государственной политики в сфере охраны здоровья за 2015 год. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>. 46 с. (дата обращения: 18.09.16)

3. Градостроительный кодекс Российской Федерации от 29 декабря 2004 г. № 190-ФЗ

4. Приказ Минздрава России от 27 февраля 2016 г. № 132н «О Требованиях к размещению медицинских организаций государственной системы здравоохранения и муниципальной системы здравоохранения исходя из потребностей населения»

5. Приказ Министерства здравоохранения Республики Алтай от 19 августа 2015 года № 139 «Об утверждении схемы территориального планирования системы здравоохранения Республики Алтай»

6. Приказ Минздравсоцразвития России от 15 мая 2012 года № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению»

7. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

8. Форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденная приказом Федеральной службы государственной статистики от 4 сентября 2015 г. № 412 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения»

9. Форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденная приказом Федеральной службы государственной статистики от 25 декабря 2014 г. № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения»

10. Форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», утвержденная приказом Федеральной службы государственной статистики от 14 января 2013 г. № 13 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения за деятельностью учреждений системы здравоохранения»

11. Форма федерального статистического наблюдения № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» утвержденная приказом Федеральной службы государственной статистики от 27 ноября 2015 г. № 591 «Об утверждении статистического инструментария для организации Мини-

стерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения»

12. Форма федерального статистического наблюдения № 47 «Сведения о сети и деятельности медицинских организаций» утвержденная приказом Федеральной службы государственной статистики от 25 декабря 2014 г. № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения»

13. Форма федерального статистического наблюдения №62 «Сведения о ресурсном обеспечении и оказании медицинской помощи населению», утвержденной приказом Федеральной службы государственной статистики от 30 декабря 2015 № 672

14. URL: <http://www.maps.yandex.ru>. (дата обращения: 18.09.16)

References

1. State report on the implementation of state policy of health care for 2015. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god>.(accessed 18.09.16.)

2. State report on the implementation of state policy of health care for 2014. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/gosudarstvennyy-doklad-o-realizatsii-gosudarstvennoy-politiki-v-sfere-ohrany-zdorovya-za-2014-god> (accessed 18.09.16.)

3. Russian Federation City Planning Code of December 29, 2004 № 190-FL.

4. Order of the Russian Ministry of Health of February 27, 2016 № 132n «On the requirements for the placement of medical organizations, public health and community health system on the strength of the population needs»

5. Altai Republic Ministry of Health Decree of August 19, 2015 № 139 «On approval of the territorial planning scheme of the health system of the Republic of Altai»

6. Order of the Health Ministry of Russia on May 15, 2012 № 543n «On Approval of the Regulations on the organization of primary health care to adults»

7. The Federal Law of 21.11.2011 № 323-FL «On the basis of public health protection in the Russian Federation»

8. The form of federal statistical observation № 30 «Information on medical organization» approved by Order of the Federal State Statistics Service on September 4, 2015 № 412 «On approval of statistical tools for the organization of the Russian Federation, the federal statistical observation in health care the Ministry of Health»

9. The form of federal statistical observation № 30 «Information on medical organization» approved by Order of the Federal State Statistics Service on December 25, 2014 № 723 «On approval of statistical tools for the organization of the Russian Federation, the federal statistical observation in health care the Ministry of Health»

10. The form of federal statistical observation № 30 «Information on medical organization» approved by Order of the Federal State Statistics Service on January 14, 2013 № 13 «On approval of statistical tools for

the organization of the Russian Federation, the federal statistical observation in health care the Ministry of Health»

11. The form of federal statistical observation № 47 «Information about the system and activities of health care organizations» approved by Order of the Federal State Statistics Service on November 27, 2015 № 591 «On approval of statistical tools for the organization of the Russian Federation, the federal statistical observation in health care the Ministry of Health»

12. The form of federal statistical observation № 47 «Information about the system and activities of health care organizations» approved by Order of the Federal State Statistics Service on December 25, 2014 № 723 «On approval of statistical tools for the organization of the Russian Federation, the federal statistical observation in health care the Ministry of Health»

13. The form of federal statistical observation № 62 «Information on resource provision and the provision of medical care» approved by Order of the Federal State Statistics Service on December 30, 2015 № 672 «On approval of statistical tools for the organization of the Russian Federation, the federal statistical observation in health care the Ministry of Health»

14. Available at: <http://www.maps.yandex.ru>. (accessed 18.09.16.)

УДК 615.382:577.11:004.051

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

Парамонов И.В.

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

Для оценки эффективности системы обеспечения качества и инфекционной безопасности плазмы для фракционирования, внедренной в организации, осуществляющей массовую заготовку донорского сырья, были исследованы результаты эпидемиологического мониторинга в популяции регулярных доноров плазмы и мониторинга производственного брака, стабильность показателей качества готовой продукции при длительном хранении в условиях централизованного морозильного склада. Установлено, что частота встречаемости маркеров контролируемых гемотрансмиссивных инфекций среди регулярных доноров учреждения была ниже предельно допустимых уровней безопасности, рекомендованных международным отраслевым стандартом. С момента начала внедрения системы обеспечения качества доля образующегося брака плазмы снизилась в 6 раз (с 2,4 % до 0,4%). Достигнутый показатель более, чем в 8 раз ниже общероссийских показателей службы крови. Показана стабильность показателей качества плазмы для фракционирования (общий белок и активность фактора свертывания

крови VIII) в течение ее длительного хранения (42 месяца) в замороженном состоянии. Полученные данные свидетельствуют об эффективности разработанной и внедренной нами системы обеспечения качества и безопасности плазмы для фракционирования в условиях ее массовой заготовки.

Ключевые слова: плазма для фракционирования, доноры плазмы, показатели качества, инфекционная безопасность, система обеспечения качества.

ASSESSMENT OF THE INFECTION SAFETY AND PLASMA QUALITY SYSTEM FOR PLASMA FRACTIONATION

Paramonov I.V.

Kirov 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: paramonov@niigpk.ru

The objective was to assess the effectiveness of the infection safety and plasma quality system for plasma fractionation. The investigation has been carried out in the institution conducting mass donor material harvesting.

Several factors have been investigated: the results of the epidemiological monitoring of the regular plasma donors and monitoring product defects, the stability of quality indicators in finished products during prolonged storage in the central warehouse freezer. It is stated that the frequency of hemotransmissible infection markers among regular plasma donors was lower than the maximum permissible safety levels recommended by the international plasma safety standard.

Since the infection safety and plasma quality system was introduced the proportion of plasma defects has decreased 6 times (from 2.4 % to 0.4%). The achieved level is over 8 times lower than the nationwide figure. The stability of quality indicators for plasma fractionation (total protein and blood coagulation activity factor VIII) for long-term frozen storage (42 months) was shown. The data obtained testify the effectiveness of the developed and implemented infection safety and plasma quality system for plasma fractionation as to its mass harvest.

Key words: plasma for fractionation, plasma donors, quality indicators, infection safety, infection safety and plasma quality system fractionation.

Введение

Вопрос самообеспечения отечественного здравоохранения лекарственными препаратами, получаемыми из донорской плазмы крови человека, до настоящего времени не решен [6]. Кардинальное изменение ситуации связывают со строительством в Российской Федерации новых предприятий, способных фракционировать сотни тонн сырья ежегодно [4, 7]. Параллельно со строительством производственных мощностей для крупномасштабного фракционирования плазмы крови необходимо создать сырьевую базу, которая обеспечит их эффективную

загрузку качественным и безопасным донорским сырьем [5]. Отечественный опыт обеспечения качества и инфекционной безопасности столь больших объемов донорского сырья, заготавливаемого на множестве производственных площадок, до недавнего времени отсутствовал.

Наиболее существенными факторами, определяющими качество и инфекционную безопасность плазмы для фракционирования (ПДФ), являются риски, связанные с возможным содержанием в донорском сырье возбудителей гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ) [16] и то, что этот вид фармацевтического сырья плохо поддается стандартизации по биологическим показателям, критичным для выхода целевых продуктов фракционирования [17, 18]. Соответственно, для данного вида сырья не может быть организован эффективный выходной выборочный контроль.

Для обеспечения качества и безопасности ПДФ принято использовать системный подход, основанный на концепции создания на всех этапах производства условий, гарантирующих получение качественной и безопасной продукции [14, 19]. Системообразующие принципы реализации указанной концепции изложены в международных стандартах серии ISO [1, 2], правилах надлежащей производственной практики (GMP) для фармацевтических производств [9] и учреждений службы крови [21] и обобщены в рекомендациях ВОЗ по производству, контролю и регулированию плазмы человека для фракционирования [20].

Требования перечисленных документов, были учтены нами при разработке и внедрении системы обеспечения качества и инфекционной безопасности плазмы для фракционирования в условиях российского предприятия (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» Федерального медико-биологического агентства») (ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России), осуществляющего массовую заготовку донорского сырья на 14 производственных площадках, расположенных в 6 субъектах Российской Федерации. Работы по разработке и внедрению системы обеспечения качества

были начаты в учреждении в 2008 г., мероприятия по ее внедрению – в 2009 г., а с 2010 г. в учреждении действуют все элементы разработанной нами системы.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности внедренной системы обеспечения качества и инфекционной безопасности плазмы для фракционирования.

Материал и методы

Для оценки эффективности внедренной системы обеспечения качества и ее отдельных элементов, нами были выбраны показатели и критерии, перечисленные в таблице 1.

Эпидемиологический мониторинг в донорской популяции осуществляли за период с 2012 г. по 2013 г. в соответствии с действующим добровольным отраслевым стандартом качества Международной ассоциации по производству терапевтических белков плазмы (Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA)) [15]. Указанный стандарт PPTA определяет предельно допустимую частоту встречаемости (тревожный уровень) подтвержденных случаев выявления маркеров ГТИ (суммарную и по каждому возбудителю отдельно) в популяции регулярных доноров плазмы для фракционирования в зависимости от мощности учреждения, осуществляющего заготовку ПДФ. Анализ проводился каждые 6 месяцев и с учетом только подтвержденных положительных серологических и молекулярно-биологических тестов на маркеры ГТИ.

Анализ результатов мониторинга основных видов производственного брака осуществляли в динамике за период с 2007 г. по 2015 г. К абсолютному браку относили дозы плазмы, забракованные в связи с обнаружением в них маркеров ГТИ. Все виды брака, образовывавшегося по причинам, не связанным с обнаружением маркеров ГТИ, относили к технологическому браку.

Для оценки стабильности качества донорского сырья в процессе длительного хранения исследовали показатели, отражающие сохранность в ПДФ целевых терапевтических белков – содержание общего белка и активность фактора свертывания крови VIII. При планировании испытаний мы исходили из

Таблица 1

Показатели оценки эффективности системы обеспечения качества и безопасности плазмы для фракционирования

Показатель	Что характеризует показатель	Критерии эффективности системы
Результаты эпидемиологического мониторинга донорской популяции	- Качество формирования донорской популяции - Степень существующего риска заготовки доз плазмы, контаминированных возбудителями ГТИ	Уровни встречаемости маркеров ГТИ стабильно соответствуют уровням, установленным для приемлемой степени риска
Результаты мониторинга производственного брака	Стабильность используемой технологии заготовки плазмы для фракционирования в отдельных пунктах заготовки и в целом по производству (кроме этапа карантинного хранения)	Доля брака постоянно снижается или стабильно находится на установленном приемлемом уровне
Результаты изучения стабильности готовой продукции	Интегральный показатель, отражающий стабильность всех этапов используемой технологии заготовки на протяжении установленного срока хранения готовой продукции	Результаты контроля показателей качества готовой продукции в конце установленного срока хранения соответствуют установленным критериям качества

того, что каждую индивидуальную дозу плазмы можно рассматривать как отдельную серию плазмы для фракционирования со своим набором уникальных свойств и качеств.

Исследования проводили в 10 временных точках в течение 42 месяцев. Для выполнения исследований на хранение при температуре минус $32 \pm 2^\circ\text{C}$ были заложены 30 контейнеров с ПДФ (по три индивидуальные дозы плазмы для каждой временной точки). Непосредственно после заготовки из каждой дозы ПДФ были отобраны образцы, которые использовались для определения исходных показателей качества до замораживания контейнеров. Общая схема эксперимента по изучению стабильности ПДФ представлена в таблице 2. Определение общего белка и активности фактора свертывания крови VIII осуществляли биуретовым [3] и хромогенным [8] методами соответственно.

Все дозы плазмы, необходимые для проведения исследований по изучению стабильности, были заготовлены в период с 15.05.2012 по 16.05.2012 в процессе рутинной работы пунктов заготовки и хранились в условиях централизованного склада. В момент достижения необходимой временной точки индиви-

дуальные дозы плазмы извлекали из морозильного склада, подвергали размораживанию и анализировали их показатели качества. Для каждой временной точки по результатам контроля трех индивидуальных доз ПДФ определяли средние значения контролируемых параметров и сравнивали их со значениями, полученными для этих доз плазмы в день заготовки до замораживания контейнера. Для исследования в точке «0 месяцев/часов» исследуемые дозы плазмы подвергали размораживанию и анализу сразу после шоковой заморозки.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики медико-биологического профиля. Для этой цели применяли персональный компьютер с пакетом прикладных программ «Statistica 6.0» и Excel (Microsoft, 2003).

Результаты и их обсуждение

Данные о количестве донаций плазмы для фракционирования, осуществленных в 2012 и 2013 гг. регулярными донорами учреждения, и количестве подтвержденных случаев выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекции (ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С) представлены в таблице 3.

Таблица 2

Схема эксперимента по изучению стабильности плазмы для фракционирования

№ опыта	Количество образцов, п	До заморозки	Значение показателя в точках тестирования $\Delta t_{j...}$, мес.										Среднее изменение состояния $\Delta_{j,i}$
			0	3	6	9	12	18	24	30	36	42	
			Δt_1	Δt_2	Δt_3	Δt_4	Δt_5	Δt_6	Δt_7	Δt_8	Δt_9	Δt_{10}	
1	3	x_{1i}	y_{1i}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	$\Sigma y_{1i} - x_{1i} /n$
2	3	x_{2i}	-	y_{2i}	-	-	-	-	-	-	-	-	$\Sigma y_{2i} - x_{2i} /n$
3	3	x_{3i}	-	-	y_{3i}	-	-	-	-	-	-	-	$\Sigma y_{3i} - x_{3i} /n$
4	3	x_{4i}	-	-	-	y_{4i}	-	-	-	-	-	-	$\Sigma y_{4i} - x_{4i} /n$
5	3	x_{5i}	-	-	-	-	y_{5i}	-	-	-	-	-	$\Sigma y_{5i} - x_{5i} /n$
6	3	x_{6i}	-	-	-	-	-	y_{6i}	-	-	-	-	$\Sigma y_{6i} - x_{6i} /n$
7	3	x_{7i}	-	-	-	-	-	-	y_{7i}	-	-	-	$\Sigma y_{7i} - x_{7i} /n$
8	3	x_{8i}	-	-	-	-	-	-	-	y_{8i}	-	-	$\Sigma y_{8i} - x_{8i} /n$
9	3	x_{9i}	-	-	-	-	-	-	-	-	y_{9i}	-	$\Sigma y_{9i} - x_{9i} /n$
10	3	x_{10i}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	y_{10i}	$\Sigma y_{10i} - x_{10i} /n$
Σn	30	$\Sigma x_{j,i}/\Sigma n$	Условие стабильности плазмы:										$\Sigma x_{j,i}/\Sigma n - \Delta_{j,i} \geq N_{min}$

Примечание: i – номер образца во временной точке испытания ($i = 1-3$);
 j – порядковый номер временной точки испытания ($j = 1-10$);
 n – количество исследуемых образцов в каждой временной точке ($n = 3$);
 $x_{j,i}$ – результат количественного исследования образца плазмы, отобранного до замораживания контейнера (исходное состояние исследуемого показателя качества);
 $y_{j,i}$ – результат количественного исследования образца плазмы из размороженного контейнера с плазмой (текущее состояние исследуемых показателей качества во временной точке испытаний);
 $\Sigma x_{j,i}/\Sigma n$ – среднее арифметическое значение показателя качества в исходном состоянии;
 $\Delta_{j,i}$ – среднее арифметическое значение изменения состояния исследуемых показателей качества во временной точке испытаний по сравнению с исходным;
 N_{min} – минимально допустимое значение исследуемого показателя качества.

Частота выявления маркеров ГТИ среди «утвержденных доноров» плазмы для фракционирования

Период	Количество донаций	Количество случаев выявления маркеров...				Предельно допустимые уровни выявления маркеров..., установленные стандартом РРТА [15]*			
		ВИЧ	ВГВ	ВГС	Всего ГТИ	ВИЧ	ВГВ	ВГС	Всего ГТИ
2012 г. январь-июнь	36040	0	0	2	2	3	5	5	7
2012 г. июль-декабрь	60094	1	0	2	3	3	6	7	11
2013 г. январь-июнь	22782	0	1	1	2	2	4	4	6
2013 г. июль-декабрь	72616	1	1	3	5	4	7	8	12

Примечание: «*» - приведены показатели, установленные стандартом РРТА для соответствующих количеств донаций плазмы

Анализ данных, представленных в таблице 3, свидетельствует о том, что в 2012 и 2013 годах все показатели выявления маркеров ГТИ среди регулярных доноров учреждения были ниже предельно допустимых уровней безопасности, рекомендованных стандартом качества РРТА [15].

То есть внедренная в учреждении система отбора и допуска доноров к донорствам плазмы для фракционирования позволила обеспечить в анализируемый период поддержание эпидемиологических показателей донорской популяции на безопасном уровне, соответствующем международным отраслевым стандартам РРТА. На основании этого указанный элемент системы обеспечения качества и безопасности ПДФ следует признать эффективным.

Кроме этого, апробированная нами методология эпидемиологического мониторинга в популяции доноров ПДФ оказалась простой и позволяла оперативно оценивать донорскую популяцию учреждения, как в целом, так и в конкретном донорском пункте, с применением международных критериев эпидемиологического благополучия популяции доноров. На основании полученных данных был сделан вывод о целесообразности рутинного использования указанного подхода в ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России и разработана соответствующая стандартная операционная процедура.

На рисунке 1 представлены данные о доле производственного брака ПДФ, который образовывался в учреждении в период с 2007 г. по 2015 г. Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что максимальная доля брака ПДФ (5,2% от общего числа заготовленных доз плазмы) была зафиксирована в 2007 г., когда учреждение впервые приступило к массовой заготовке донорского сырья. В указанный период этот показатель существенно превысил аналогичный общероссийский показатель, который, по данным специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, в 2007 г. составил 4,2% [10]. По-видимому, высокий уровень брака ПДФ в этот период деятельности учреждения явился следствием от-

сутствия у персонала достаточных навыков и опыта работы по массовой заготовке плазмы для фракционирования.

В 2008 г. наблюдалось снижение доли брака до 2,4% (аналогичный общероссийский показатель в 2008 г. достиг 3,9% [11]), что, очевидно, отражает завершение периода освоения технологии массовой заготовки плазмы для фракционирования.

В последующие годы доля брака ПДФ продолжала постепенно снижаться, а с 2012 г. этот показатель находится в среднем на уровне 0,4%. Минимальное значение доли брака было зафиксировано в 2013 г., когда оно составило (0,3%).

Анализ данных, представленных на рисунке 1, свидетельствует о том, что с момента начала разработки и внедрения системы обеспечения качества в учреждении с 2008 г. по 2015 г. доля образующегося брака плазмы снизилась в 6 раз (с 2,4 % до 0,4%). А с 2012 г. доля брака составляет в среднем 0,4%, что более, чем в 8 раз ниже общероссийских показателей службы крови в 2012 и 2013 гг., когда этот показатель достигал 3,42% и 3,52% соответственно [12, 13]. Это свидетельствует о том, что внедренная система обеспечения качества оказалась эффективна в отношении управления количеством, образующегося производственного брака.

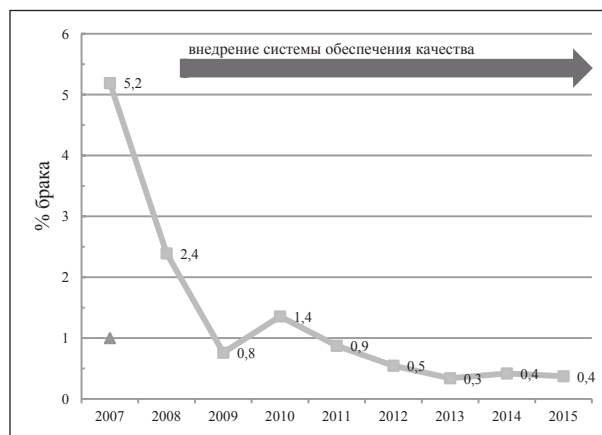


Рис. 1 Динамика доли брака плазмы для фракционирования

На рисунке 2 представлены данные, отражающие динамику изменения структуры брака ПДФ в период с 2007 г. по 2015 г.

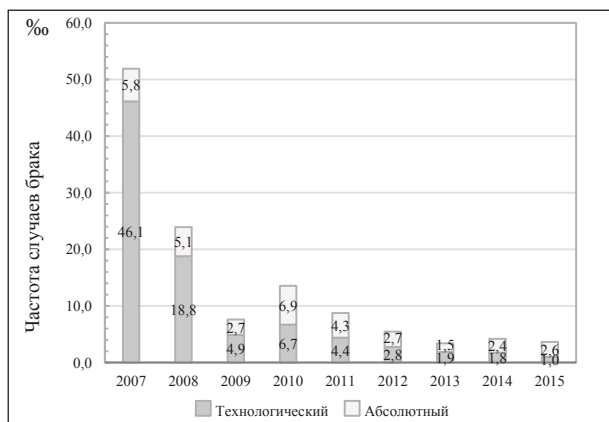


Рис. 2. Динамика структуры брака плазмы для фракционирования

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, на момент начала внедрения системы обеспечения качества в структуре производственного брака заготавливаемой ПДФ преобладал технологический брак. Так, в 2008 г. технологический брак встречался более чем в 3,5 раза чаще, чем абсолютный брак (18,8 против 5,1 случаев на 1000 донаций соответственно). С 2009 г. наблюдалось постепенное снижение обоих видов производственного брака. Общее количество брака снижалось преимущественно за счет уменьшения технологического брака. С 2010 г. оба вида производственного брака стали встречаться с одинаковой частотой, а в 2014 г. и 2015 г. частота образования технологического брака достигла минимальных значений (1–2 случая на 1000 донаций) и впервые оказалась меньше частоты встречаемости абсолютного брака.

При сравнении данных, представленных на рисунках 3 и 4, видно, что за период с 2007 г. по 2015 г. одновременно со снижением общей частоты образования технологического брака изменилась и структура технологического брака. В 2015 г. практически не образовывался брак по причине «бой пакетов», а доля брака по причине «гемолиз» снизилась с 23% до 6%. Увеличилась относительная доля брака по причине «хилез», а доля брака по причине «объем донации менее 100 мл» практически не изменилась.

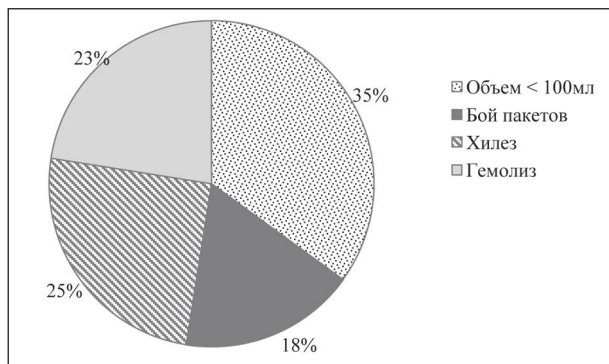


Рис. 3. Основные причины технологического брака в 2007 г.

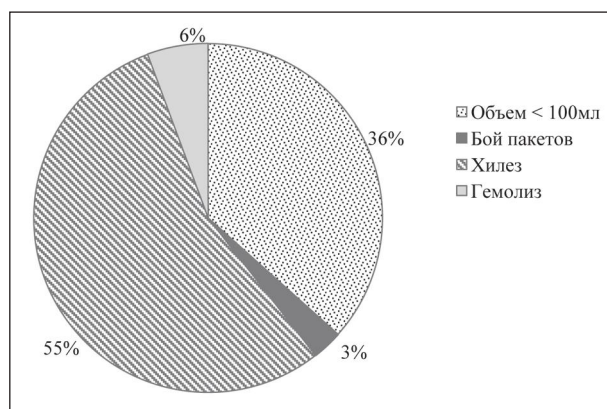


Рис. 4. Основные причины технологического брака в 2015 г.

На рисунке 5 представлены данные, отражающие динамику структуры абсолютного брака ПДФ в 2007–2015 гг. Анализ указанных данных свидетельствует о том, что к 2011 г. частота образования инфекционного брака существенно снизилась, а его структура в последующие годы существенно не менялась. Основную долю в структуре инфекционного брака ПДФ, как и в целом в учреждениях службы крови Российской Федерации [12, 13], занимает брак, связанный с выявлением маркеров инфекции, вызванной HCV.

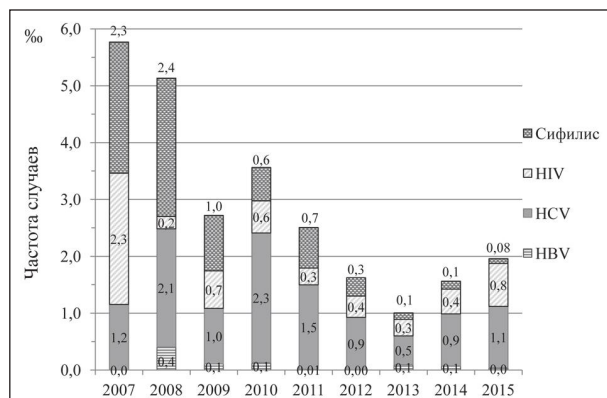


Рис. 5. Динамика структуры абсолютного брака

Анализ результатов мониторинга производственного брака ПДФ свидетельствует о том, что внедренная система обеспечения качества позволила снизить все виды производственного брака и добиться удержания этих показателей на минимальных уровнях в течение 2012–2015 гг.

Внедренная система обеспечения качества оказалась наиболее эффективна в отношении технологического брака. Частота образования технологического брака снижалась более высокими темпами и за период с 2008 г. по 2015 г. она уменьшилась более чем в 10 раз, в то время как частота образования абсолютного брака упала лишь в 2 раза. Это объясняется тем, что выявленные причины образования технологического брака, как правило, могут быть устранены путем внесения соответствующих изменений в технологию производства с последующей корректировкой технологических инструкций и обучением персонала. С другой стороны, очевидно, что абсолютный брак, обусловленный присутствием (или, в случае выбраковки в период карантинно-

го хранения, риском присутствия) в заготовленной ПДФ возбудителей ГТИ, не может контролироваться непосредственно через воздействие на технологию заготовки. Этот вид брака полностью зависит от качества отбора первичных доноров и скорости формирования пула регулярных доноров плазмы из числа лиц, относящихся к группе низкого риска по заражению ГТИ.

По результатам эпидемиологического мониторинга в донорской популяции в 2012–2014 гг., в учреждении в целом и ни в одном из плазмоцентров не было зафиксировано случаев превышения уровней встречаемости маркеров ГТИ, которые рекомендованы стандартами качества и безопасности РРТА и соответствуют низкому риску попадания инфицированных доз плазмы в производственные пулы. Исходя из этого, уровень частоты образования абсолютного брака 1,5–2,7 случаев на 1000 донаций, достигнутый

нами в результате внедрения разработанной системы обеспечения качества, следует признать целевым, и дальнейшие усилия должны быть направлены на его удержание в этих пределах. Для технологического же брака теоретически могут быть достигнуты и еще более низкие показатели.

Обобщенные данные по исследованию стабильности ПДФ по показателям «общий белок» и «активность фактора свертывания крови VIII» приведены в таблицах 4 и 5 соответственно.

Из данных, представленных в таблицах 4 и 5, видно, что среднее состояние показателей «общий белок» и «активность фактора свертывания крови VIII» в течение всего исследуемого периода сохранялось на уровне выше минимально допустимых значений (50 г/л и 0,7 МЕ/мл соответственно).

Данные, полученные при изучении стабильности показателей качества «содержание общего белка»

Таблица 4

Результаты исследования количества общего белка в плазме для фракционирования на разных сроках хранения

№ опыта	Количество образцов, n	Значение показателя в точках тестирования $\Delta t_{j...}$, мес.											Сред. изм. сост.	Среднее значение состояния $\Sigma x_{j,i} / \Sigma n - \Delta_{j,i}$	
		До заморозки	3	6	9	12	18	24	30	36	42				
		$\Delta_{j,i}$	Δt_2	Δt_3	Δt_4	Δt_5	Δt_6	Δt_7	Δt_8	Δt_9	Δt_{10}				
1	3	59,0	58,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,17	60,56	
		57,1	57,8												
		60,2	60,0												
2	3	59,0	-	55,2	-	-	-	-	-	-	-	-	2,40	58,33	
		59,0		59,0											
		61,0		57,6											
3	3	62,0	-	-	63,7	-	-	-	-	-	-	-	-0,57	61,30	
		56,0			55,5										
		53,0			53,5										
4	3	59,0	-	-	-	61,9	-	-	-	-	-	-	-2,50	63,23	
		56,0				57,8									
		60,0				62,8									
5	3	59,0	-	-	-	-	63,6	-	-	-	-	-	-3,50	64,23	
		61,0					66,1								
		59,0					59,8								
6	3	60,9	-	-	-	-	-	54,7	-	-	-	-	5,33	55,40	
		60,9						56,6							
		62,9						57,4							
7	3	60,2	-	-	-	-	-	-	58,1	-	-	-	0,60	60,13	
		60,2							63,0						
		63,7							62,4						
8	3	66,3	-	-	-	-	-	-	-	67,8	-	-	-1,33	62,06	
		65,1								67,4					
		61,5								61,7					
9	3	64,9	-	-	-	-	-	-	-	-	60,6	-	3,90	56,83	
		63,9									60,2				
		58,3									54,6				
10	3	62,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	61,9	4,10	56,63	
		64,1										57,7			
		66,4										60,8			
Σn	30	60,73	Условие стабильности плазмы:											$\Sigma x_{j,i} / \Sigma n - \Delta_{j,i} \geq 50$ г/л	

**Результаты исследования активности фактора свертывания крови VIII
в плазме для фракционирования на разных сроках хранения**

№ опыта	Количество образцов, n	Значение показателя в точках тестирования $\Delta t_{j,i}$, мес.											Сред. изм. сост.	Среднее значение
		До заморозки	3	6	9	12	18	24	30	36	42			
			$\Delta_{j,i}$	Δt_2	Δt_3	Δt_4	Δt_5	Δt_6	Δt_7	Δt_8	Δt_9	Δt_{10}		
1	3	1,04	0,96	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,07	1,24
		0,88	0,89											
		1,19	1,07											
2	3	1,27	-	1,19	-	-	-	-	-	-	-	-	0,30	1,01
		1,12		0,89										
		1,68		1,10										
3	3	1,43	-	-	0,56	-	-	-	-	-	-	-	0,84	0,83
		1,57			0,79									
		2,01			1,14									
4	3	1,17	-	-	-	0,75	-	-	-	-	-	-	0,41	0,90
		1,86				1,29								
		1,85				1,62								
5	3	1,81	-	-	-	-	0,66	-	-	-	-	-	0,44	0,87
		0,92					0,53							
		0,79					1,00							
6	3	1,65	-	-	-	-	-	1,12	-	-	-	-	0,41	0,90
		0,95						0,70						
		1,32						0,87						
7	3	1,25	-	-	-	-	-	-	1,04	-	-	-	0,33	0,98
		1,20							0,69					
		1,24							0,98					
8	3	0,84	-	-	-	-	-	-	-	0,71	-	-	0,23	1,08
		1,49								1,31				
		1,30								0,92				
9	3	1,37	-	-	-	-	-	-	-	-	1,20	-	0,00	1,31
		1,31									1,38			
		0,87									0,96			
10	3	1,67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,92	0,39	0,92
		1,19										1,15		
		1,16										0,77		
Σn	30	1,31	<i>Условие стабильности плазмы: $\Sigma x_{j,i} / \Sigma n - \Delta_{j,i} \geq 0,7$ ME/мл</i>											

и «активность фактора свертывания крови VIII», позволяют сделать заключение о том, что используемая технология производства плазмы для фракционирования и внедренная нами система обеспечения качества гарантируют получение донорского сырья, которое стабильно по наиболее критичным показателям качества как минимум в течение 42 месяцев.

Выводы

1. В анализируемом периоде эпидемиологические показатели в популяции регулярных доноров плазмы для фракционирования удерживались на безопасном уровне, соответствующем международному отраслевому стандарту PPTA.

2. Внедрение системы обеспечения качества позволяет снизить частоту образования всех видов производственного брака плазмы для фракционирования.

3. Внедренная система обеспечения качества гарантирует получение донорского сырья, которое стабильно по показателям качества как минимум в течение 42 месяцев.

4. Разработанная и внедренная система обеспечения качества и инфекционной безопасности плазмы для фракционирования эффективна в условиях предприятия, осуществляющего массовую заготовку донорского сырья на множестве производственных площадок.

Список литературы

- ГОСТ Р ИСО 9000-2011 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь».
- ГОСТ Р ИСО 9001-2011 «Системы менеджмента качества. Требования».
- Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание. ОФС.1.2.3.0012.15 «Определение белка»
- Захаров В.В., Оприщенко С.А., Русанов В.М. Самообеспечение России плазмой и препаратами крови – вполне достижимая цель // *Здравоохранение и медицинская техника*. 2005. № 7. С. 18–19.
- Конюхов А.В., Астахов А.В., Барьновский Э. и др. Качество и безопасность – основа эффективности производства препаратов крови. М.: Медпрактика-М, 2010. 256 с.
- Оприщенко С.А., Захаров В.В., Русанов В.М. Лечебные препараты крови в современной медицине. М.: Медпрактика-М, 2011. 328 с.
- Полунина Н.В., Оприщенко С.А. Концептуальные подходы к модернизации отечественного производства лечебных препаратов плазмы. Научное пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ. 2008. 43 с.
- Попцов А.Л., Злыгостева С.Ю., Парамонов И.В., Тхай С.В. Верификация методики определения активности фактора VIII хромогенным методом в плазме для фракционирования // *Вестник службы крови России*. 2012. № 2. С. 32–34.
- Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств».
- Селиванов Е.А., Данилова Т.Н., Дегтерева И.Н., Григорьян М.Ш. Служба крови России: состояние и перспективы развития // *Трансфузиология*. 2010. Т. 11. № 4. С. 4–30.
- Селиванов Е.А., Четкин А.В., Григорьян М.Ш. и др. Современное состояние донорства крови и ее компонентов в Российской Федерации // *Трансфузиология*. 2012. Т. 13. № 3. С. 4–13.
- Четкин А.В., Григорьян М.Ш., Makeev A.B. и др. Служба крови Российской Федерации в 2012 году // *Трансфузиология*. 2013. Т. 14. № 3. С. 4–14.
- Четкин А.В., Данильченко В.В., Григорьян М.Ш. и др. Деятельность учреждений службы крови Российской Федерации в 2013 году // *Трансфузиология*. 2014. Т. 15. № 3. С. 4–14.
- Burnouf T. Quality of plasma and its fractionation // *ISBT Science Series*. 2008. Vol. 3. P. 148–151.
- International Quality Plasma Program. IQPP viral marker standard. Version 4.1, 2009. Available at: http://www.pptglobal.org/images/IQPP_ViralMarker_V4_1.pdf.
- Janssen M.P., Over J., van der Poel C.L. et al. A probabilistic model of analyzing viral risks of plasma-derived medicinal products // *Transfusion*. 2008. Vol. 48. P. 153–162.
- Kiessig S.T., Teichmann S., Schneider S. et al. First results from the study on intensive plasmapheresis II (SIPLA II) // *Vox Sanguinis*. 2013. vol. 105. Supl. 1. P. 113.
- Laub R., Bauring S., Timmerman D. et al. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations // *Vox Sanguinis*. 2010. Vol. 99. P. 220–231.
- Scharer C. Good practice in plasma collection and fractionation // *ISBT Science Series*. 2010. Vol. 5. P. 95–98.
- World Health Organization. WHO technical report series № 941, 2007. Annex 4. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Available at: <http://www.who.int/bloodproducts/publications/TRS941Annex4blood.pdf>.
- World Health Organization. WHO technical report series, № 961, 2011. Annex 4. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Available at: http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf.

References

- GOST R ISO 9000-2011. *Sistemymenedzhmenta kachestva. Osnovnye polozheniya i slovar* [Quality management System. Basic provisions and vocabulary].
- GOST R ISO 9001-2011. *Sistemymenedzhmenta kachestva. Trebovaniya* [Quality management System. Requirements].
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii, XIII izdanie* [State Pharmacopeia of the Russian Federation, the XIII edition]. OFS.1.2.3.0012.15 «Opredelenie belka»
- Zakharov V.V., Oprishchenko S.A., Rusanov V.M. Samoobespechenie Rossii plazmoy i preparatami krovi – vpolne dostizhimaya tsel. *Zdravookhranenie i meditsinskaya tekhnika*, 2005, no. 7, pp. 18–19.
- Konyukhov A.V., Astakhov A.V., Bar'novskis E. i dr. *Kachestvo i bezopasnost* – osnova effektivnosti proizvodstva preparatov krovi. [Quality and safety – the basis of efficient production of blood products]. Moscow: Medpraktika-M, 2010. 256 p.
- Oprishchenko S.A., Zakharov V.V., Rusanov V.M. Lechebnye preparaty krovi v sovremennoy meditsine [Medical blood products in modern medicine]. Moscow: Medpraktika-M, 2011. 328 p.
- Polunina N.V., Oprishchenko S.A. *Kontseptualnye podkhody k modernizatsii otechestvennogo proizvodstva lechebnykh preparatov plazmy. Nauchnoe posobie* [Conceptual approaches to modernization of domestic production of therapeutic drugs in plasma. Scientific benefits]. Moscow: RSMU, 2008, 43 p.
- Poptsov A.L., Zlygosteva S.Yu., Paramonov I.V., Tkhai S.V. Verifikatsiya metodiki opredeleniya aktivnosti faktora VIII khromogennym metodom v plazme dlya fraktsionirovaniya. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*, 2012, no. 2, pp. 32–34.
- Приказ Минпромторга России от 14.06.2013. № 916. *Ob utverzhdenii Pravil organizatsii proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv* [The order of the Ministry of industry and trade of 14 June 2013 No. 916. On approval of Rules of organization of production and quality control of medicines].
- Selivanov E.A., Danilova T.N., Degtereva I.N., Grigor'yan M.Sh. Sluzhba krovi Rossii: sostoyanie i perspektivy razvitiya. *Transfuziologiya*, 2010, vol. 11, no. 4, pp. 4–30.
- Selivanov E.A., Chechetkin A.V., Grigor'yan M.Sh. i dr. Sovremennoe sostoyanie donorstva krovi i ee komponentov v Rossiyskoy Federatsii. *Transfuziologiya*, 2012, vol.13, no 3, pp. 4–13.
- Chechetkin A.V., Grigor'yan M.Sh., Makeev A.B. i dr. Sluzhba krovi Rossiyskoy Federatsii v 2012 godu. *Transfuziologiya*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 4–14.

13. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Grigoryan M.Sh. i dr. Deyatel'nost' uchrezhdeniy sluzhby krovi Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu. *Transfuziologiya*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 4–14.

14. Burnouf T. Quality of plasma and its fractionation. *ISBT Science Series*, 2008, vol. 3, pp. 148–151.

15. *International Quality Plasma Program. IQPP viral marker standard*. Version 4.1, 2009. Available at: http://www.pptaglobal.org/images/IQPP_ViralMarker_V4_1.pdf.

16. Janssen M.P., Over J., van der Poel C.L. et al. A probabilistic model of analyzing viral risks of plasma-derived medicinal products. *Transfusion*, 2008, vol. 48, pp. 153–162.

17. Kiessig S.T., Teichmann S., Schneider S. et al. First results from the study on intensive plasmapheresis II (SIPLA II). *Vox Sanguinis*, 2013, vol. 105, Supl. 1. P. 113.

18. Laub R., Bauring S., Timmerman D. et al. Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. *Vox Sanguinis*, 2010, vol. 99, pp. 220–231.

19. Scharer C. Good practice in plasma collection and fractionation. *ISBT Science Series*, 2010, vol. 5, pp. 95–98.

20. World Health Organization. WHO technical report series № 941, 2007. Annex 4. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation. Available at: <http://www.who.int/bloodproducts/publications/TRS941Annex4blood.pdf>

21. World Health Organization. WHO technical report series, № 961, 2011. Annex 4. WHO guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Available at: http://www.who.int/bloodproducts/publications/GMP_Bloodestablishments.pdf.

УДК 613.63

ПРИМЕНЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ПОПРАВОК ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНТАЛЬПИИ В ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Трушков В.Ф., Галкин А.А., Перминов К.А., Сапожникова В.В.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112) kf6@kirovgma.ru

В работе приводятся данные определения токсичности, гигиенического регламентирования химических веществ. Выполнены токсикологические исследования в условиях острого эксперимента. Установлена связь энтальпии и токсичности химических соединений. При выполнении исследований определена связь термодинамических свойств и параметров токсичности химических

веществ. При оценке взаимосвязи токсичности и энтальпии использовался метод токсикологических поправок, включающий строгую последовательность: определение исходных веществ в гомологических рядах соединений; введение поправок на замещение атомов водорода группами –CH₃; введение поправок на двойные и тройные связи; введение поправок на заместители. Величины соответствующих поправок были рассчитаны на основе анализа данных по ЛД₅₀ соответствующих химических соединений. Полученные данные использованы для оценки токсичности и гигиенического нормирования химических соединений.

Ключевые слова: воздействие, токсичность, опасность, регламент, норма.

TOXICOLOGICAL AMENDMENTS APPLICATION TO ASSESS THE POSSIBILITY OF ENTHALPY USAGE IN HYGIENIC RATIONING OF CHEMICALS

Trushkov V.F., Galkin A.A., Perminov K.A., Sapozhnikova V.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112) kf6@kirovgma.ru

The data of toxicity determination and chemical substances regulation are shown in the work. Toxicological investigations in the conditions of acute experiment are carried out. The association of enthalpy and toxicity of chemical combinations is revealed. The connection of thermodynamic properties and parameters of chemical substances toxicity was determined. When evaluating the association of toxicity and enthalpy Toxicological Amendments Method was used including strict sequence: definition of the starting materials in the homologous series of compounds; introduction of amendments on the substitution of hydrogen atoms by –CH₃ groups; corrected for double and triple connection; introduction of adjustments for alternates. The ratios of the amendments were calculated on the basis of DL₅₀ data analysis for corresponding chemical compounds. The obtained data are used for the assessment of toxicity and hygienic rating of chemical compounds.

Key words: influence, toxicity, danger, regulations, norm.

Введение

В настоящее время рядом исследований отмечена зависимость биологической активности химических соединений от строения и состава их молекул, наличия и вида заместителей, типа и кратности химической связи. Представлен расчетный способ установления предельно допустимых концентраций органических веществ в воздухе рабочей зоны [1]. Изложены методические подходы определения некоторых параметров токсикометрии расчетным путем [2]. Излагаются расчетные методы определения ориентировочных гигиенических нормативов в объектах окружающей среды [3, 4]. Проведен учет ряда физико-химических свойств в характеристике токсичности углеводородов [5]. Имеется ряд работ, характеризую-

ших экспрессное определение токсичности и гигиенических нормативов химических веществ на основе термодинамических свойств [6]. В настоящей работе на основе анализа результатов среднесмертельных доз (ЛД₅₀), среднесмертельных концентраций (ЛК₅₀) и сопоставления их с данными энтальпии делается вывод о возможности корреляции между биологической активностью веществ и их термодинамическими характеристиками. Данные энтальпии химических веществ в проводимых исследованиях явились лимитирующим критерием в оценке токсичности химических соединений [7, 8, 9]. При этом результаты токсикологических исследований на животных, пороги острого действия, показатели термодинамических свойств веществ, материалы исследований у работающих в условиях производства могут быть использованы в гигиеническом нормировании химических соединений [10, 11].

Задачей исследования явилось определение взаимосвязи энтальпии и токсичности химических соединений для последующего гигиенического нормирования.

Материал и методы

В ходе проводимых исследований для оценки взаимосвязи токсичности и термодинамических свойств определялись и учитывались показатели энтальпии химических соединений (ΔН ккал/моль).

Для оценки свойств веществ вводятся термодинамические поправки на удлинение углеводородной цепи, замещение простых связей двойными или тройными и т.п.

Ход расчета термодинамических поправок

1. Выбирается основное вещество, из которого путем минимального количества замещений можно получить искомое соединение.
2. Последовательным введением групп –СН₃ строится углеродный скелет, учитывая, что введение заместителей возможно только взамен групп –СН₃. На каждую введенную или замещенную группу –СН₃ вводят поправки.
3. При введении поправок учитывают: первичное замещение, то есть введение одной группы –СН₃ вместо атома водорода у данного атома углерода основного вещества; вторичное замещение – введение второй или последующих групп –СН₃ у одного и того же атома углерода.

При проведении расчетов необходимо учитывать типовые числа (т.е. с каким количеством углеродных групп соединен атом) для атома углерода, где происходит замещение (А) и для соседнего атома (В). Если соседних атомов несколько, то берется максимальное значение. В случае эфиров для соседнего атома В=0.

4. После построения углеродного скелета, замещают связи и вводят поправки.
5. Замещают группы –СН₃ другими группами и вводят поправки.

В проводимой работе при оценке взаимосвязи токсичности и энтальпии использовался метод токсикологических поправок, включающий строгую последовательность: определение исходных веществ в гомологических рядах соединений; введение поправок на замещение атомов водорода группами –СН₃ с учетом типовых чисел атомов углерода; введение поправок на двойные и тройные связи; введение поправок на группы-заместители.

Величины соответствующих поправок были рассчитаны на основе анализа данных по ЛД₅₀ соответствующих химических соединений с последующим учетом ЛД₅₀ с величиной термодинамической поправки.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследований определены данные энтальпии с учетом среднесмертельных доз исходных химических веществ. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Свойства исходных веществ в гомологических рядах

Вещество	ΔН, ккал/моль	ЛД ₅₀ , г/кг
Метан	-17,9	0,80*
Бензол	19,8	5,60
Нафталин	36,3	0,490
Метиламин	-6,7	0,10
Диметиламин	-6,6	0,316
Триметиламин	-10,9	0,500
Диметилвый эфир	-46,0	2,76
Формаид	-49,5	3,10

* – экстраполированное значение.

Определены токсикологические поправки для оценки взаимосвязи энтальпии и биологической активности химических соединений (таблицы 2, 3, 4, 5).

Таблица 2

Поправки на первичное замещение водорода группами –СН₃

Основное соединение	ΔН, ккал/моль	ΔЛД ₅₀ , г/кг
Метан	-2,2	+0,1*
Бензол и нафталин: Первое замещение	-4,5	+1,4
Второе: орто	-6,3	0
мета	-6,5	-0,16
пара	-8,0	+0,26
Третье:	0	-0,053
Метиламин	-5,7	+1,70
Диметиламин	-6,3	+0,17
Триметиламин	-4,1	0
Формаид	-9,0	+0,50

* – экстраполированное значение (А).

Таблица 3

Поправки на вторичное замещение водорода группами –СН₃

Типовые числа		ΔН, ккал/моль	ΔЛД ₅₀ , г/кг
А	В		
1	1	-4,5	+1,7
	2	-5,2	+1,1
	3	-5,5	-2,0
	4	-5,0	+1,4
	5	-6,1	-3,5

2	1	-6,6	-1,34
	2	-6,8	-1,26
	3	-6,8	-1,26
	4	-5/1	-2,5
	5	-5,8	-2,1
3	1	-8,1	+2,26
	2	-8,0	+2,26
	3	-6,9	+1,10
	4	-5,7	0,03
	5	-9,2	1,8
Замена водорода в простых и сложных эфирах		7,0	+2,26
Замена водорода в кислоте с образованием сложного эфира		9,5	+2,7

Таблица 4

Поправки на замещение простых связей сложными

Тип связи и типовые числа атомов А – В	ΔH , ккал/моль	ΔLD_{50} , г/кг
1=1	32,8	+1,18
1=2	30,0	-1,34
1=3	28,2	-0,90
2=2	28,0	-0,225
2=3	26,7	+0,20
3=3	25,5	+0,07
Поправка на сопряженные двойные связи	-3,8	0
1=1	74,4	+1,67
1=2	69,1	-2,15
2=2	65,1	+0,39
Поправка на двойную связь, смежную с ароматическим кольцом	-5,1	-1,65
Поправка на изомерию: 2=2 цис	28,4	0
2=2 транс	27,5	0

Таблица 5

Поправки на группы, замещающие –СН₃

Группа	ΔH , ккал/моль	ΔLD_{50} , г/кг
– Вч в ароматических первый у данного атома углерода дальнейший в алифатических	10,0	-5,2
	10,0	-0,55
	10,0	-0,12
– CN	39,0	-2,50
– COOH в ароматических алифатических	-87,0	-2,9
	-87,0	-1,23
– C ₆ H ₅	32,3	-4,8
– Сl для первого у данного атома	0	в аром. +0,10 в жирн. +1,0
Последующих	4,5	+2,4
– Р	-35,0	+0,10
– У	24,8	-0,73

– NH ₂ в ароматических в жирных	12,3	+0,35
	12,3	-0,80
– NO ₂ в ароматических 1-й и 2-е (пара, мета) и также в жирных орто-положение	1,2	-6,02
	1,2	-5,4
	1,2	-0,09
	1,2	-0,33
«о» (альдегид)	-12,9	+0,33
«о» (кетон)	-13,2	+0,03
– OH в жирных	-32,7	-0,4
	-32,7	-6,57
	-32,7	+0,30
	-47,7	-0,34
1-й в ароматических		
2-й мета, пара положение		
2-й орто положение		

На основе анализа 108 веществ определены:

зависимость № 1 – особо ядовитые вещества описывает свойства веществ, в которых в качестве концевых групп содержатся группы NH₂, NO₂, Сl (одна или несколько), амины жирного ряда с небольшим числом углеродных атомов. Кроме того описываются свойства веществ, в которых гидроксильная группа присоединена непосредственно к радикалу – углеводородному, фенильному и др.

Высокая токсичность этих соединений определяется высоким полярным эффектом указанных групп: электронная плотность оттягивается к электроотрицательной группе, делая водородные атомы и углеводородные группы –СН₃ более свободными и склонными к образованию свободных радикалов;

зависимость № 2 – сильноядовитые вещества – описывает свойства амидов, кетонов, спиртов, нафталин-производных, а также сложных эфиров, аминов и эфиров с большими радикалами и веществ, у которых кислотная, альдегидная, органическая полярная (акриловая или иная подобная) группа присоединена непосредственно к метильному, фенильному или иному подобному радикалу.

Полярный эффект в этой группе выражен слабее, чем в первой: в аминах и эфирах – за счет больших радикалов, в которых ослабевает влияние полярного эффекта; в остальных соединениях – за счет меньшей электроотрицательности полярных групп (амидной, сложноэфирной, кетонной и др.), по сравнению с более активными группами NO₂, Сl и др., действие которых описывается зависимостью № 1;

зависимость № 3 – среднеядовитые вещества – описывает свойства бензола, толуола, альдегидов, кислот с большими радикалами, производных этиленгликоля, метакриловой кислоты и др. Здесь влияние полярного эффекта еще слабее, – в основном за счет больших радикалов;

зависимость № 4 – малоядовитые вещества – описывает свойства, диоксидов, высших спиртов, фреонов, а также производных – себаценовой и других тяжелых органических кислот (эффективно действующей концентрации и ЛК₅₀ в силу малой летучести, малой токсичности по большинству соединений при проводимых ранее экспериментальных исследованиях не выявлены). В этих веществах полярный эффект почти незаметен из-за больших радикалов и слабости (или отсутствия) электроотрицательных групп.

В этот же ряд попадают галогенопроизводные кислот – в них конкурируют заместители, и электронная плотность оттягивается в противоположных направлениях, что значительно снижает токсичность соединений.

Определены формулы параболической зависимости: $LD_{50} = a(\Delta H)^2 + b\Delta H + c$; $LK_{50} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$. Коэффициент «с» в сущности представляет собой поправку на влияние неструктурных факторов. К этим факторам относятся собственно биологические факторы, растворимость веществ в жирах, которая в свою очередь влияет на всасывание и т.п. Величина коэффициента «с» указывает, что чем более токсично вещество, тем в меньшей степени наблюдается влияние неструктурных факторов, по сравнению со структурными. Это подтверждает предположение о связи токсичности вещества с его термодинамическими свойствами через структуру и строение.

Ниже приводим имеющуюся связь и численные значения коэффициентов.

Взаимосвязь среднесмертельной токсичности и данных энтальпии при поступлении веществ пероральным путем.

$$LD_{50} = a(\Delta H)^2 + b\Delta H + c$$

Значение коэффициентов а, в, с при определении LD_{50}

Зависимости	а	в	с
1	$6,8683 \cdot 10^{-5}$	$4,4738 \cdot 10^{-3}$	$4,8705 \cdot 10^{-1}$
2	$2,0990 \cdot 10^{-4}$	$2,5188 \cdot 10^{-2}$	1,7432
3	$2,9783 \cdot 10^{-4}$	$3,5364 \cdot 10^{-2}$	4,7830
4	$7,3880 \cdot 10^{-5}$	$-3,5335 \cdot 10^{-3}$	8,7014

Взаимосвязь среднесмертельной токсичности и данных энтальпии при поступлении веществ ингаляционным путем.

$$LK_{50} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$$

где LK_{50} – среднесмертельная концентрация в мг/л.

Учитываются зависимости № 1, 2, 3. Зависимость № 4 (малоядовитые вещества) при ингаляционном воздействии не выявлена в силу малой токсичности соединений.

Значение коэффициентов а, в, с при определении LK_{50}

Зависимости	а	в	с
1	$1,7652 \cdot 10^{-3}$	$2,0971 \cdot 10^{-2}$	0,1021
2	$6,8509 \cdot 10^{-3}$	$-6,3052 \cdot 10^{-1}$	12,3121
3	$1,0732 \cdot 10^{-3}$	$2,4060 \cdot 10^{-1}$	59,8154

Установлены взаимосвязь порога острого действия (Lim_{ac}) и данных энтальпии, определены коэффициенты а, в, с для каждой из четырех зависимостей:

$$Lim_{ac} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$$

Значение коэффициентов а, в, с при определении Lim_{ac}

Зависимости	а	в	с
1	$3,1148 \cdot 10^{-5}$	$7,6563 \cdot 10^{-4}$	$8,7814 \cdot 10^{-3}$
2	$2,0123 \cdot 10^{-5}$	$3,0035 \cdot 10^{-3}$	$1,2750 \cdot 10^{-1}$
3	$1,4117 \cdot 10^{-5}$	$3,0327 \cdot 10^{-3}$	1,0344
4	$1,3130 \cdot 10^{-5}$	$8,5323 \cdot 10^{-4}$	2,7216

Определены взаимосвязь и соответствующие коэффициенты а, в, с уравнения математического анализа установления предельно допустимых концентраций веществ в воздухе рабочей зоны:

$$ПДК_{р.з.} = a(\Delta H)^2 + b(\Delta H) + c$$

Значение коэффициентов а, в, с при определении ПДКр.з.

Зависимости	а	в	с
1	$8,4775 \cdot 10^{-6}$	$-2,734 \cdot 10^{-3}$	0,2499
2	$2,2171 \cdot 10^{-4}$	$1,6650 \cdot 10^{-2}$	1,3001
3	$1,04 \cdot 10^{-4}$	$8,3743 \cdot 10^{-3}$	10,7934
4	$1,03 \cdot 10^{-5}$	$-2,984 \cdot 10^{-4}$	16,7052

Обсуждение результатов исследований

Следует отметить значительное соответствие экспериментально обоснованных уровней токсичности, гигиенических нормативов химических соединений и определенных расчетным путем, что подтверждается примерами математического анализа взаимосвязи энтальпии, токсичности химических веществ и их гигиенических нормативов.

Пример расчета № 1

Анализируемое соединение – толуол. Зависимость № 3 (среднеядовитые вещества). $\Delta H = +15,30$ ккал/моль.

1. По зависимости $\Delta H \div LD_{50}$:
 $LD_{50} = 2,9783 \cdot 10^{-4} \cdot (H)^2 + 3,5364 \cdot 10^{-2} \cdot (H) + 4,8730 = 5,393$ г/кг

(для сравнения: $LD_{50}^{экспер} = 5,0$ г/кг – по экспериментальным данным проводимых ранее исследований).

2. По зависимости $\Delta H \div LK_{50}$:
 $LK_{50} = 1,0732 \cdot 10^{-3} \cdot (H)^2 + 2,4060 \cdot 10^{-1} \cdot (H) + 59,8154 = 63,147$ мг/л

(для сравнения: экспериментальная величина: 68 мг/л)

3. По зависимости $\Delta H \div Lim_{ac}$:
 $Lim_{ac} = 1,4117 \cdot 10^{-5} \cdot (H)^2 + 3,0327 \cdot 10^{-3} \cdot (H) + 1,0344 = 1,084$ мг/л

(для сравнения: экспериментально: $Lim_{ac}^{экспер} = 1,00$ мг/л).

4. По значению $Lim_{ac}^{ингал}$ определена величина порога острого действия при перкутанном воздействии:
 $Lim_{ac}^{перкут} = 2,4525 \cdot Lim_{ac}^{ингал} + 2,2563 = 4,9148$ мг/см²
 (для сравнения: экспериментальная величина равняется 5,00 мг/см²).

5. По зависимости $\Delta H \div ПДК_{р.з.}$:
 $ПДК_{р.з.} = 1,04 \cdot 10^{-4} \cdot (H)^2 + 8,3743 \cdot 10^{-3} \cdot (H) + 10,7934 = 11,3$ мг/м³
 (для сравнения: минимальные расчетные данные по другим физико-химическим свойствам находятся в пределах 10,8 и 50,0 мг/м³). Необходимо отметить, что толуол обладает не столько общетоксическим, сколько наркотическим действием, этим и определяется уровень $ПДК_{р.з.}$.

Пример расчета № 2

N,N-диэтиламид моно-Н-бутил фталевой кислоты (ДЭБФК). Относится к группе № 3 – среднеядовитые вещества.

$\Delta H = -131,9$ ккал/моль; $t_{пл.} = 10,2^\circ C$; $t_{кип.} = 286^\circ C$; $M = 277$

По номографической формуле зависимости № 3 с учетом данных энтальпии определяется ориентировочно-безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны.

$ОБУВ = 1,04 \cdot 10^{-4} \cdot (-131,9)^2 + 8,3743 \cdot 10^{-3} \cdot (-131,9) + 10,7934 = 11,49$ мг/м³

Для сравнения: ОБУВ, установленный экспериментальным путем для данного вещества, составляет 11,5 мг/м³. Ошибка результатов при применении раз-

работанного метода минимальна (0,08%).

Метод обеспечивает высокую сходимость расчетных и экспериментальных данных для сложных веществ с разветвленной структурой, большой молекулярной массой и может быть применен для определения ПДК_{р.з.}

Пример расчета № 3

Фенол. Относится к группе № 1 – особо ядовитые вещества.

$$\Delta H = -17,4 t_{пл} + 41^\circ t_{кнп} = 182^\circ M = 94$$

По номографической формуле с учетом данных энтальпии:

$$ОБУВ = 8,4775 \cdot 10^{-6} \cdot (-17,4)^2 - 2,734 \cdot 10^{-3} \cdot (-17,4) + 0,2499 = 0,301 \text{ мг/м}^3$$

По ранее принятым формулам математического анализа:

$$ПДК_{р.з.} (t_{кнп.}) = 0,567 \text{ мг/м}^3, ПДК_{р.з.(мл)} = 1,910 \text{ мг/м}^3$$

Для сравнения, нормативные данные ПДК_{р.з.} – 0,3 мг/м³. Как видно, расхождение данных при использовании разработанного способа отсутствует. При применении ранее принятых формул расчета отличие результатов превышает 6,3 раза (в ходе расчетов при этом необходимо введение дополнительных поправок).

Метод определения гигиенических нормативов веществ в воздухе рабочей зоны на основе энтальпии обеспечивает высокое соответствие расчетных данных и результатов, полученных при экспериментальных исследованиях, позволяет более точно определять токсичность и допустимые уровни химических соединений.

Выводы

1. Установлена взаимосвязь показателей среднесмертельных доз, концентраций химических веществ, порогов острого действия, гигиенических нормативов и данных термодинамических свойств – энтальпии химических соединений.

2. Показатели энтальпии химических веществ могут быть использованы для определения токсичности и последующего гигиенического регламентирования химических соединений.

Список литературы

1. Голубев А.А., Люблина Е.И. Расчетный способ установления ориентировочных ПДК органических веществ в воздухе рабочих помещений // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1962. № 4. С. 26–32.

2. Заева Г.Н. Расчетное определение некоторых параметров токсикометрии. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений // Материалы III Всесоюзной научной конференции по вопросам гигиены и токсикологии в связи с химизацией народного хозяйства. Киев. 1965. С. 96–103.

3. Кротов Ю.А. Применение расчетных методов для установления ориентировочных максимально разовых ПДК атмосферных загрязнений // Гигиена и санитария. 1971. № 12. С. 8–12.

4. Кротов Ю.А. Использование среднесмертельных концентраций вредных веществ для ориентировочного нормирования атмосферных загрязнений // Здравоохранение Туркменистана. 1972. № 4. С. 45–46.

5. Люблина Е.И. О связях физико-химических свойств углеводородов с их токсичностью // Гигиена и санитария. 1969. № 7. С. 20–25.

6. Перминов К.А. Экспрессное определение

гигиенических нормативов по данным энтальпии химических соединений // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 138–140.

7. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Определение взаимосвязи термодинамических свойств и параметров токсичности чистых химических веществ для единого гигиенического нормирования // Экология человека. Ежемесячный научно-практический журнал. Россия, Архангельск, Северный государственный медицинский университет, 03. 2012. С. 3–10.

8. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л., Шевнин В.Н. Энтальпия химических соединений как критерий оценки токсичности химических веществ и их гигиенического нормирования // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. Пензенский государственный университет. Пенза. № 2. 2012. С. 117–124.

9. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Энтальпия химических соединений как критерий их гигиенического нормирования. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 1. С. 78–81.

10. Трушков В.Ф. Материалы исследований и уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм // Ежегодник медицинских инноваций, Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 179–182.

11. Трушкова В.В. Материалы по экспрессному определению токсичности химических веществ на основе их термодинамических свойств // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008–2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 183–185.

References

1. Golubev A.A., Lyublina E.I. *Gigiena truda i professional'nye zabolevaniya*, 1962, no.4, pp. 26–32.

2. Zaeva G.N. *Raschetnoe opredelenie nekotorykh parametrov toksikometrii. Gigiena i toksikologiya pestitsidov i klinika otravleniy. Materialy III Vsesoyuznoy nauchnoy konferentsii po voprosam gigieny i toksikologii v svyazi s khimizatsiyei narodnogo khozyaystva*. [Settlement determination of some parameters of a toksikometriya. Hygiene and toxicology of pesticides and clinic of poisonings. Proc. of the III all-Union scientific conference on occupational health, and toxicology, in connection with the chemicalization of the national economy]. Kiev, 1965. pp. 96–103.

3. Krotov Yu.A. *Gigiena i sanitariya*, 1971, no. 12, pp. 8–12.

4. Krotov Yu.A. *Zdravoohranenie Turkmenistana*, 1972, no.4, pp. 45–46.

5. Lyublina E.I. *Gigiena i sanitariya*, 1969, no.7, pp. 20–25.

6. Perminov K.A. *Ekspressnoe opredelenie gigienicheskikh normativov po dannym ental'pii khimicheskikh soedineniy. Ezhegodnik meditsinskikh innovatsiy: Konkurs na luchshuyu russkoyazychnuyu publikatsiyu v oblasti meditsiny 2008–2009*. [Express definition of hygienic standards for data of an enthalpy of

chemical compounds. Yearbook of medical innovation, a contest for the best Russian-language publication in the field of medicine 2008–2009]. Hanover (Germany), 2009, pp. 138–140.

7. Trushkov V.F., Perminov K.A., Sapozhnikova V.V., Ignatova O.L. Definition of interrelation of thermodynamic properties and parameters of toxicity of pure chemicals for uniform hygienic rationing. *Ekologiya cheloveka. Ezhemesyachnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal. Russia, Arkhangel'sk, Severnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet*, 2012, no. 3, pp. 3–10.

8. Trushkov V.F., Perminov K.A., Sapozhnikova V.V., Ignatova O.L., Shevnin V.N. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki, Penzenskiy gosudarstvennyy universitet*. Penza, 2012, no. 2, pp. 117–124.

9. Trushkov V.F., Perminov K.A., Sapozhnikova V.V., Ignatova O.L. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2013, vol. 155, no. 1, pp. 78–81.

10. Trushkov V.F. *Materialy issledovaniy i uravnenie edinogo gigenicheskogo normirovaniya*

khimicheskikh veshchestv pri kombinirovannom, kompleksnom, sochetannom vozdeystvii na organism. Ezhegodnik meditsinskikh innovatsiy: Konkurs na luchshuyu russkoyazychnuyu publikatsiyu v oblasti meditsiny 2008–2009. [Materials of researches and the equation of uniform hygienic rationing of chemicals at the combined, complex, combined impact on an organism. Yearbook of medical innovation, a contest for the best Russian-language publication in the field of medicine 2008–2009]. Hanover (Germany), 2009, pp. 179–182.

11. Trushkova V.V. *Materialy po ekspressnomu opredeleniyu toksichnosti khimicheskikh veshchestv na osnove ikh termodinamicheskikh svoystv. Ezhegodnik meditsinskikh innovatsiy: Konkurs na luchshuyu russkoyazychnuyu publikatsiyu v oblasti meditsiny 2008–2009*. [Materials by express determination of toxicity of chemicals on the basis of their thermodynamic properties. Yearbook of medical innovation, a contest for the best Russian-language publication in the field of medicine 2008–2009]. Hanover (Germany), 2009, pp. 183–185.

УДК 616.314.26

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНО- ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ 6, 9 И 12 ЛЕТ

Косюга С.Ю., Богомолова Е.С., Беляков С.А.

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1), e-mail: sergebelyakov407@gmail.com

В данной статье представлено исследование взаимосвязи зубочелюстных аномалий с патологиями опорно-двигательного аппарата у детей в связи с тем, что в период формирования зубочелюстного аппарата и опорно-двигательного аппарата в целом, легче заниматься коррекцией и профилактикой заболеваний. В обследовании участвовали возрастные группы детей 6, 9 и 12 лет, поскольку этому возрасту соответствует период сменного прикуса, в течение которого происходят существенные изменения в зубочелюстном аппарате, нарушения в этом периоде проявляются не только в патологии прикуса, но и в нарушениях осанки. Также в данном возрастном периоде признаки этой взаимосвязи проявляются наиболее ярко. В свою очередь любые нарушения осанки приводят к тому, что происходят компенсаторные изменения во всем организме, затрагивающие также челюстно-лицевую область. Однако разнообразие подходов к изучению этого направления затрудняет систематизацию полученных результатов.

Ключевые слова: дети, зубочелюстные аномалии, заболевания опорно-двигательного аппарата, профилактика.

ANALYSIS OF THE DENTOALVEOLAR ANOMALIES AND MUSCULOSKELETAL DISEASES ASSOCIATION IN CHILDREN AGED 6, 9 AND 12 YEARS OLD

Kosyuga S.Yu., Bogomolova E.S., Belyakov S.A.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia (603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1), e-mail: sergebelyakov407@gmail.com

This article discusses the study of the association of dentoalveolar anomalies and abnormalities of the musculoskeletal system in the growing human body due to the fact that during the development process of dentomaxillary apparatus and the musculoskeletal system in general it is easier to do

the correction treatment and prevent diseases. The survey involved children of 6, 9 and 12 y.o. as this age group is characterized by mixed dentition when significant changes in the dentoalveolar apparatus take place. The deviations in this period can occur both in malocclusion and poor posture. Moreover, at this age the association of the two problems is most clearly manifested. However, any posture pathology can lead to compensatory changes all throughout the body affecting the maxillofacial processes as well. Nevertheless, a variety of approaches to study this area makes it difficult to systematize the outcomes and results.

Key words: children, dento-alveolar abnormalities, diseases of the musculoskeletal system, preventive maintenance.

Проблема взаимосвязи нарушений опорно-двигательного аппарата с зубочелюстными аномалиями впервые привлекла внимание исследователей в начале XX века. Пьер Робер отметил, что дети с искривлением осанки и X-образными ногами также имеют в анамнезе дистальную окклюзию (II класс, I подкласс) и парафункции языка. В течение последующего времени накапливались данные, которые подтверждали, что зубочелюстная система является неотъемлемой частью опорно-двигательного аппарата, поскольку они функционально влияют друг на друга [1]. Таким образом, взаимосвязь зубочелюстных аномалий с патологиями опорно-двигательного аппарата была научно доказана и обоснована достаточным количеством исследований. Но, увы, малочисленны клинические работы, в которых изучается анализ результатов ортодонтического лечения с учетом состояния опорно-двигательного аппарата [2, 3, 4]. Также существует проблема большого количества рецидивов и осложнений после лечения, в том числе со стороны височно-нижнечелюстного сустава, если оно проводилось без учета состояния общего здоровья и состояния опорно-двигательного аппарата в целом. Поэтому при коррекции и профилактике зубочелюстных аномалий необходим комплексный подход, включающий в себя выявление и лечение патологий опорно-двигательного аппарата [5].

Цель исследования: изучить взаимосвязь зубочелюстных аномалий в период сменного прикуса у детей 6, 9 и 12 лет с патологиями опорно-двигательного аппарата.

Материал и методы

Для оценки определения зубочелюстных аномалий было проведено внутришкольное обследование 120 детей в возрасте 6, 9 и 12 лет (по 40 человек в каждой группе) с патологиями опорно-двигательного аппарата. Стоматологический статус оценивали в соответствии с рекомендациями и критериями ВОЗ, придерживались системного подхода, при этом определяли интенсивность кариеса молочных и постоянных зубов, уровень гигиены полости рта, оценивали соотношение челюстей, аномалии формы зубных дуг, аномалии отдельных зубов, а также состояние ВНЧС. Показания регистрировали в

индивидуальные карты пациента. Оценка состояния опорно-двигательного аппарата проводилась сотрудниками кафедр гигиены и физического воспитания, врачебного контроля и лечебной физкультуры НижГМА, а также остеопатами. Оценивалось состояние позвоночного столба (тип и степень искривления), регистрировалось наличие деформации стоп (плоскостопие продольное, поперечное, косолапость) также в соответствии с рекомендациями и критериями ВОЗ.

Результаты и их обсуждение

Результаты обследования выявили высокую распространенность и высокую интенсивность зубочелюстных аномалий. Так, в 6-летнем возрасте 56% детей имеют аномалии положения отдельных зубов, в 9-летнем возрасте 69% детей имеют аномалии положения отдельных зубов и 44% имеют аномалии формы зубных дуг, к 12-летнему возрасту 90% детей имеют аномалии положения отдельных зубов и 58% аномалии формы зубных дуг. Аномалии прикуса определялись в сагиттальной, трансверзальной и вертикальной плоскостях. Патологии прикуса у детей и подростков регистрировались в 48% у 6-летних школьников, у 56,3% – 9-летних, и 59,5% – 12-летних. При этом у тех детей, у кого патология прикуса носила более тяжелый характер, так же выявляли высокий уровень интенсивности кариеса, отмечали кровоточивость десен при чистке зубов и приеме жесткой пищи и низкий уровень гигиены полости рта.

Также из факторов, влияющих на развитие зубочелюстных аномалий, были отмечены вредные привычки, такие как сосание пальца, губ, языка, прокладывание твердых предметов между зубами (ручки, карандаши), но их количество уменьшалось от младшей к старшей возрастной группе: так, у 6-летних детей вредные привычки наблюдались в 40% случаях, у 9-летних – в 34%, а у 12-летних – в 21%.

Параллельно со стоматологическим осмотром дети обследовались на предмет заболеваний опорно-двигательного аппарата и общего состояния организма (рис. 1).

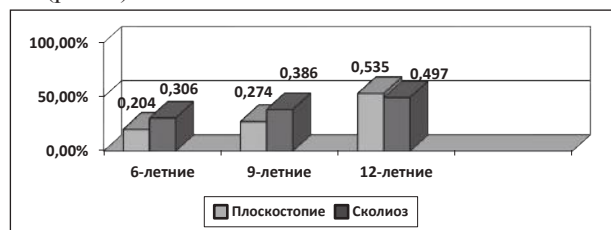


Рис. 1 Распространенность нарушения осанки и плоскостопия у детей 6, 9 и 12 лет (%)

При этом у детей, систематически занимающихся спортом и участвующих в различных спортивных секциях, заболеваний опорно-двигательного аппарата не отмечалось или отмечалось в более легких формах по сравнению со сверстниками, которые не занимались спортом. Отмечено также, что у всех детей, имеющих искривление осанки и деформации стоп, наблюдаются зубочелюстные аномалии, причем в более выраженной форме, чем у школьников, не страдающих патологиями опорно-двигательного аппарата (рис. 2).

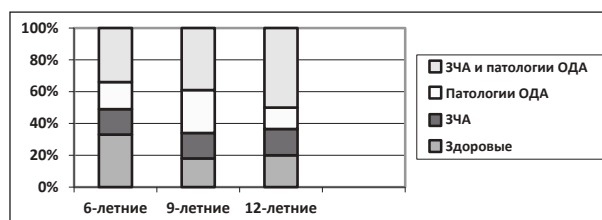


Рис. 2. Распространенность зубочелюстных аномалий (ЗЧА) и патологий опорно-двигательного аппарата (ОДА) (%)

Так, у детей, имеющих сколиоз, искривление шейного отдела позвоночника, увеличение кифоза грудного отдела и лордоза поясничного отдела выявлялся дистальный прикус в 26% случаев у 6-летних детей, в 29% – 9-летних, 31% – 12-летних. Помимо этого, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата наиболее часто встречался перекрестный прикус – в 8% случаев у 6-летних детей, в 12% – 9-летних, 13% – 12-летних и аномалии соотношения челюстей в вертикальной плоскости в 12% случаев у 6-летних детей, в 14% – 9-летних и в 14,5% – 12-летних.

Заключение

Данные комплексного обследования свидетельствуют о высокой распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний, в первую очередь кариеса и аномалий прикуса. Также выявлен высокий процент детей, страдающих от нарушений опорно-двигательного аппарата в виде нарушения осанки и плоскостопия. В большинстве случаев данные патологии носят сочетанный характер и взаимно отягощают друг друга, это подтверждает наличие взаимосвязи между заболеваниями. Выявлено, что занятия спортом, тренировки под наблюдением специалистов ЛФК и лечение у остеопата позитивно влияют на осанку и, соответственно, на соотношение челюстей. Ортодонтическая коррекция и профилактика зубочелюстных аномалий должна строиться с обязательным учетом состояния опорно-двигательного аппарата. Также, в связи с высоким уровнем стоматологической заболеваемости среди обследованных школьников, необходима разработка комплексных мероприятий в рамках программ по поддержанию стоматологического и общего здоровья детского населения. Стратегия продвижения эффективных методов комплексной профилактики заболеваний и поддержания здоровья должна внедряться на индивидуальном и общественном уровнях с помощью совместного участия детей, родителей, педагогов, гигиенистов стоматологических, детских врачей-стоматологов, ортодонтот, ортопедов, остеопатов, специалистов ЛФК.

Список литературы

1. Michelotti A. Buonocore G., Manzo P., Pellegrino G., Farella M. Dental occlusion and posture: an overview // Prog Orthod. 2011;12(1):53–8.
2. Хорошилкина Ф.Я. Нарушения осанки при аномалиях прикуса // Ортодент-Инфо. 2000. № 1–2. С. 40–47.
3. Карпова В.С., Польша Л.В., Бугровецкая О.Г., Персин Л.С., Ульяновкина О.О., Тыминская А.А. Взаимосвязь пострурального дисбаланса в шейном отделе позвоночника с параметрами лицевого скелета у пациентов с дистальной окклюзией // Ортодонтия. 2013. № 4 (64). С. 9–16.

4. Польша Л.В., Маркова М.В., Персин Л.С. Выбор оптимального времени лечения пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов на основании оценки стадий созревания позвонков шейного отдела // Ортодонтия. 2011. № 4. С. 22–30.

5. Хорoshiлкина Ф.Я. Функциональные методы лечения в ортодонтии. М.: Медицина, 1972. 144 с.

References

1. Michelotti A., Buonocore G., Manzo P., Pellegrino G., Farella M. Dental occlusion and posture: an overview. *Prog Orthod.*, 2011;12(1):53–8.

2. Khoroshilkina F.Ya. Narusheniya osanki pri anomalnykh prikusa. *Ortodent-Info*, 2000, no1–2, pp. 40–47.

3. Karpova V.S., Pol'ma L.V., Bugrovetskaya O.G., Persin L.S., Ul'yankina O.O., Tyminskaya A.A. Vzaimosvyaz' postural'nogo disbalansa v sheynom otdele pozvonochnika s parametrami litseвого skeleta u patsientov s distal'noy okklyuziey. *Ortodontiya*, 2013, no 4(64), pp. 9–16.

4. Pol'ma L.V., Markova M.V., Persin L.S., Vybora optimal'nogo vremeni lecheniya patsientov s distal'noy okklyuziey zubnykh ryadov na osnovanii otsenki stadiy sozrevaniya pozvonkov sheynogo otдела. *Ortodontiya*, 2011, no. 4, pp. 22–30.

5. Khoroshilkina F.Ya. *Funktsional'nye metody lecheniya v ortodontii* [Functional treatments in orthodontics]. Moscow: Medicine, 1972, 144 p.

УДК 616.316-008.8-053.2:616.28-008.1+616.22-008.5

ХАРАКТЕРИСТИКА СВОЙСТВ СЛЮНЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА И РЕЧИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Мосеева М.В., Мельчукова З.А.

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281) marinamoseeva@mail.ru

Статья посвящена изучению стоматологического статуса у детей с нарушениями слуха и речи, находящимися в условиях социальной депривации, представлены материалы по выявленным изменениям состояния полости рта у лиц с изучаемой патологией по сравнению с группой практически здоровых детей.

Выявлено, что у пациентов с нейросенсорной тугоухостью достоверно выше показатели интенсивности кариеса зубов и поражения тканей пародонта. Обнаружены изменения в физико-химических свойствах слюны. Результаты собственного исследования подтвердили эффективность разработанного «Состава для профилактики заболеваний зубов и пародонта» в изменении поверхностного натяжения слюны, и как следствие – снижение тяжести воспалительных явлений в тканях пародонта, улучшение гигиенического состояния полости рта, повышение электропроводности эмали зубов у исследуемой категории пациентов.

Ключевые слова: свойства слюны, нейросенсорная тугоухость, «Состав для профилактики заболеваний зубов и пародонта».

FEATURE PROPERTIES OF SALIVA IN CHILDREN WITH HEARING AND SPEECH PROBLEMS AND THEIR CORRECTION

Moseeva M.V., Melchukova Z.A.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Communar's Street, 281), e-mail: marinamoseeva@mail.ru

The paper studies the dental status of children with impaired hearing and speech living in social deprivation. The materials on the identified oral health changes in patients with the pathologies are presented in comparison with the healthy children group. It was found that patients with sensorineural hearing loss the performance rates of dental caries and periodontal tissue destruction were significantly higher. Certain changes in physical and chemical properties of saliva have been detected. The results of the investigation have confirmed the effectiveness of the developed «Composition for dental and periodontal diseases prevention» in changing the surface tension of saliva and as a consequence – reduction of inflammation severity in periodontal tissue, hygienic improvements in the oral cavity, increase in the electrical conductivity of the tooth enamel in the study group.

Key words: properties of saliva, sensorineural hearing loss, «Composition for dental and periodontal diseases prevention and».

Заболевания зубов и полости рта являются одной из распространенных форм патологии органов пищеварения у детей школьного возраста [8, 11].

В поддержании физиологических и развитии патологических процессов твердых и мягких тканей полости рта [12] ведущая роль отводится слюне, а именно ее количественному и качественному составу.

Количественный и качественный состав смешанной слюны в большой степени определяет сохранение гомеостаза полости рта. Установлено, что слюна оказывает гидролизирующее, защитное и трофическое действие на слизистую оболочку десны и полости рта, поэтому гипосаливация способствует быстрому развитию патологических процессов в полости рта [8, 10].

Большим количеством исследований доказано существование определенной взаимосвязи, а иногда и прямой зависимости между патологическими изменениями в полости рта и наличием хронической соматической патологии. При различных соматических патологических состояниях меняются и свойства слюны, поэтому изучение ее свойств как патогенетического фактора развития стоматологической патологии является обоснованным и своевременным. Так, изучены изменения стоматологического статуса и слюны при таких заболеваниях, как хроническая почечная недостаточность [5], заболевания желудка и тонкого кишечника [7, 9], задержка психологического развития [1], детский церебральный паралич [3, 14] и некоторых других.

Согласно статистическим данным каждый девятый житель нашей планеты страдает нарушениями слуха. По данным ВОЗ, около 3% населения имеют врожденную или приобретенную патологию слуха. Имеющиеся единичные работы [13] посвящены изучению психоэмоционального состояния у этой группы пациентов, а также тактике врача-стоматолога при их лечении. Сведения об изменении стоматологического статуса у этой группы пациентов немногочисленны.

Целью работы стало определение изменений свойств слюны и состояния полости рта у детей с нарушениями слуха и речи.

Материал и методы

На основе добровольного информированного согласия были обследованы 82 ребенка в возрасте 9–12 лет с нарушением слуха и речи коррекционной школы г. Ижевска. Контрольную группу составили 57 соматически сохранных детей аналогичного возрастного-полового состава одной из общеобразовательных школ г. Ижевска.

У всех обследованных был определен стоматологический статус (интенсивность кариеса зубов, уровень интенсивности кариеса (УИК), гигиеническое состояние полости рта по упрощенному индексу гигиены полости рта (ОНИ-S), степень воспаления десны по индексу РМА (С. Рама, 1960) [10], а также некоторые физико-химические свойства слюны (скорость секреции, поверхностное натяжение слюны (ПНС), кислотно-щелочной потенциал, содержание сиаловых кислот, минерализующий потенциал слюны (МПС) [10], а также проведен морфометрический анализ высушенной капли слюны). Были проведены исследования ТЭР-теста и электропроводности эмали (ЭПЭ).

Сбор слюны осуществлялся утром, натощак, до гигиены полости рта путем пассивного сплевывания в одноразовую пластиковую емкость в количестве 2–2,5 мл. Водородный показатель смешанной слюны (рН) определяли с помощью индикаторных полосок для определения рН растворов в интервале 5–9 фирмы «Дельта хим-тэк». Для определения уровня сиаловых кислот использовался стандартный СИАЛО-ТЕСТ-80 (производство РеаХим).

Исследование ПНС проводилось по методике Т.Л. Рединовой [10]. Минерализующий потенциал слюны оценивали по ее микрокристаллизации по методике А.Р. Поздеева [10]. ТЭР-тест определяли по стандартной методике [10], электропроводность эмали – по методу Г.Г. Ивановой [4]. У всех обследованных проводили определение электропроводности эмали визуально интактных фиссур в области 46 и 47 зубов, а в случае их отсутствия в области 36 и 37 зубов с помощью разработанного В.К. Леонтьевым, Г.Г. Ивановой, Т.Н. Жаровой [4] электрометрического устройства типа «Элоз-1» (нагрузочный ток 100 мкА при напряжении 3 В).

Просмотр препаратов и морфометрический анализ производился методом простой поляризации в проходящем свете при помощи микроскопа «Leica» DM 2500 (объектив x 3,5) с цифровой камерой LeicaDFC 420 и программного обеспечения Leica application при помощи программы «ImageJ» (FreeWare). Обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в статистическом пакете GNU R [6, 15, 16].

Результаты и их обсуждение

Показатели интенсивности кариеса зубов, гигиенического состояния полости рта и пародонтальный статус у обследованных групп детей представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели стоматологического статуса у различных групп детей

Показатели	Дети с нарушениями слуха и речи	Группа сравнения
КПУ зубов	2,84±0,29 n=82	2,33±0,28 n=57
УИК	0,63±0,05* n=82	0,42±0,03* n=57
ГИ ОНИ-S, баллы	1,61±0,05* n=65	1,27±0,07* n=51
ГИ РНР, баллы	1,81±0,04* n=58	1,24±0,06* n=53
ТЭР-тест, баллы	40,203±2,02 n=69	39,82±2,24 n=56
ЭПЭ, мА	34,74±1,19 n=54	35,61±1,31 n=49
РМА, %	6,48±0,16 n=74	6,22±0,18 n=57
КПИ, баллы	1,47±0,037 n=74	1,38±0,043 n=48

Примечание: * – достоверные изменения по отношению к группе сравнения на уровне значимости $p < 0,05$ по критериям Стьюдента и Вилкоксона.

Из материала, приведенного в таблице 1, видно, что у детей с нарушениями слуха и речи отмечается высокий уровень интенсивности кариеса зубов, низкий уровень гигиены полости рта, недостоверное повышение пародонтологических показателей по сравнению с практически здоровыми пациентами.

В исследовании нами выявлена зависимость разной силы между показателями КПУз и индексом РНР ($r_s=0,457$), ЭПЭ и индексом РНР ($r_s=0,238$), между индексом РНР и ТЭР-тестом ($r_s=0,215$).

Изменения физико-химических свойств слюны сведены в таблицу 2.

Таблица 2

Физико-химические свойства слюны обследуемых групп детей

Показатели	Дети с нарушением слуха и речи	Группа сравнения
ССС, мл/мин	0,36±0,03 n=52	0,40±0,03 n=39
ПНС, мН/м	98,67±6,28 * n=65	66,47±3,33* n=53
рН	6,74±0,07 n=55	6,57±0,09 n=44
МПС, баллы	1,6±0,0015 * n=75	2,4±0,0021* n=49

Содержание Са, ммоль/л	0,67±0,05 n=76	0,75±0,07 n=51
Содержание общих сиаловых кислот (ммоль/л)	3,35±0,22 n=76	3,00±0,22 n=51

Примечание: * – достоверные изменения по отношению к группе сравнения на уровне значимости $p < 0,05$ по критериям Стьюдента и Вилкоксона.

Из представленной таблицы видно достоверное (на уровне значимости $p < 0,05$) изменение поверхностного натяжения слюны у детей с нарушениями слуха и речи, а также снижение МПС.

При детальном анализе МПС у практически здоровых лиц было обнаружено, что у детей с высоким УИК МПС составил $2,52 \pm 0,001$ балла, со средним УИК – $2,37 \pm 0,0012$ балла, с низким УИК – $2,17 \pm 0,0012$ баллов. У детей с нарушениями слуха и речи была получена следующая картина: с высоким УИК МПС составил $1,55 \pm 0,001$ балла, со средним – $1,75 \pm 0,0009$ балла и с низким – $1,55 \pm 0,001$ балла.

Таким образом, нами получено, что у детей с нарушениями слуха и речи достоверно ниже показатели гигиенического состояния полости рта, отмечен гингивит легкой степени тяжести, кислотно-щелочной потенциал слюны сдвинут в кислую сторону, достоверно снижены показатели поверхностного натяжения и минерализующего потенциала слюны.

Как известно, поверхностное натяжение слюны обуславливает смачивающую способность слюны по отношению к зубам. При снижении ПНС жидкость вспенивается, что ведет к снижению ее омывающих и очищающих свойств [10]. По данным [10], наиболее благоприятное состояние слюны имеет место при показателях ПНС равных 50–60 мкН/м. Но повышенную вязкость слюны и ее поверхностное натяжение обуславливает и количество сиалосодержащих компонентов. Нарушение реологических свойств слюны, в частности, повышение ее поверхностного натяжения, может приводить к быстрому накоплению зубного налета, чья ферментативная активность за счет микрофлоры ведет к деполимеризации и деминерализации эмали зубов. А сниженная минерализующая функция слюны не в состоянии ликвидировать очаги деминерализации эмали.

Мы отмечаем при изучении рисунков микрокристаллизации высохшей капли слюны неодинаковую частоту встречаемости различных типов кристаллизации у здоровых детей и детей с нарушениями слуха и речи. Эти различия наблюдаются при неодинаковой интенсивности кариеса зубов. Поэтому мы отобрали для сравнения лиц с одинаковыми уровнями интенсивности кариеса. Логично предположить, что у этих лиц мы должны наблюдать схожие картины микрокристаллизации слюны. А возможные различия будут вызваны различиями физико-химической картины слюны.

Отмечено, что у практически здоровых лиц жидкокристаллические линии (ЖКЛ) первого порядка [2] составляли угол $90,91 \pm 2,92^\circ$, у пациентов с нарушениями слуха и речи – $94,96 \pm 2,64^\circ$ ($p < 0,05$). При этом ЖКЛ второго порядка, отходящие от кристаллизационных лучей первого порядка, составляли угол $98,13 \pm 3,74^\circ$ против $92,87 \pm 1,74^\circ$ у практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

В результате статистического анализа по критерию Крускала-Уоллиса с поправкой Benjamini-Hochberg было выявлено влияние величин углов ЖКЛ первого порядка на минерализующий потенциал слюны ($p < 0,05$) у детей с нарушениями слуха и речи.

Подводя итоги полученным результатам, можно сделать вывод об измененных свойствах слюны у детей с нарушениями слуха и речи, что в конечном итоге приводит к ухудшению гигиенического состояния полости рта и высокому поражению кариесом.

Нами было предложено с целью профилактики кариозных поражений твердых тканей зубов и снижения воспалительных явлений тканей пародонта у исследуемой группы пациентов один раз в день в течение месяца проводить полоскания (ротовые ванночки) по 50–70 мл разработанным нами составом (патент на изобретение № 2535028 «Состав для профилактики заболеваний зубов и пародонта»). Аналогичные курсы проводить 2–4 раза в течение года.

Отличительной особенностью разработанного нами состава является наличие фитодобавки растения рода *Inula*, обладающей выраженными противовоспалительными, антибактериальными, разжижающими и антиоксидантными свойствами за счет наличия инулинов, сапонинов, сесквитерпеноидов, стероидов, способствующих нормализации реологических свойств слюны, в частности, уменьшению ее вязкости, повышению устойчивости твердых тканей зубов за счет снижения электропроводности эмали. Также в нашем заявленном составе содержится сорбитол, противокариесный эффект которого связан со снижением выработки во рту органических кислот и повышением буферной емкости слюны (патент № 2535028).

После проведенного курса терапии в отдаленные сроки наблюдения (в течение 10–12 месяцев) были определены изменения некоторых свойств слюны и показателей стоматологического статуса у группы детей с изучаемой патологией. Так, после курса проведенной терапии изменились показатели минерализующей и очищающей функций слюны.

По парному критерию Вилкоксона МПС повысился до $1,94 \pm 0,053$ балла против $1,6 \pm 0,0015$ балла ($p < 0,05$), ПНС составил $39,061 \pm 2,87$ мН/м против $98,67 \pm 6,28$ мН/м при первоначальном исследовании. На фоне этих изменений отмечено повышение пародонтологических показателей (РМА до $2,07 \pm 0,37\%$; КПИ до $0,82 \pm 0,50$ баллов) и улучшение гигиенического состояния полости рта по индексу эффективности гигиены полости рта до $1,23 \pm 0,102$ балла. Также выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение ЭПЭ у детей с нарушениями слуха и речи на 31%, этот показатель составил $23,97 \pm 1,049$ мА.

Выводы

Таким образом можно сделать вывод об изменении реологических свойств слюны (повышение ее поверхностного натяжения) у детей с нарушениями слуха и речи в результате применения разработанного «Состава для профилактики заболеваний зубов и пародонта». Одновременно с коррекцией этого показателя отмечено снижение пародонтальных индексов, улучшение гигиенического состояния полости рта, а также повышение электропроводности эмали.

Список литературы

1. Афанасьева Л.Р. Оценка клинического состояния и возможностей профилактики заболеваний тканей периодонта у детей с нарушением развития интеллекта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Мн: ГМИ, 2000. 19 с.
2. Груздев М.П. Значение кристаллографических свойств биосред в диагностике и оценке эффективности лечения заболеваний гепатопанкреатической зоны: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2000. 30 с.
3. Данилова М.А., Кирко Г.Е., Залазаева Е.А. Особенности микрокристаллизации слюны и течения кариеса у детей со спастическими формами детского церебрального паралича // Стоматология детского возраста и профилактика. Т. XI. 2004. № 3 (42). С. 52–56.
4. Иванова Г.Г. Медико-технологическое решение проблем диагностики, прогнозирования и повышения резистентности твердых тканей зубов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 1997. 48 с.
5. Капустина Е.В., Гунаева С.А. Стоматологические заболевания у детей с хронической почечной недостаточностью. Уфа, 2007. 106 с.
6. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М., ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816 с.
7. Костина Н.В., Ардатская М.Д., Дмитриева Л.А. Состояние микробиоценоза полости рта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и возможность его коррекции // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. Т. XII. № 3(46). С. 58–63.
8. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. М., 2009. 236 с.
9. Мосеева М.В., Белова Е.В. Взаимосвязь кариеса с эрозивным гастродуоденитом и язвенной болезнью // Казанский медицинский журнал. 2011. №(92). С. 191–193.
10. Гунчев В.В. [и др.]. Профилактика стоматологических заболеваний: учебное пособие. Ижевск, 2008. 324 с.
11. Самохина В.И. Эпидемиологические аспекты стоматологического здоровья детей 6–12 лет, проживающих в крупном административно-хозяйственном центре Западной Сибири // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. № 1. С. 10–13.
12. Степаненко Р.С., Афанасьев В.В., Полякова М.А. Роль слюнных желез в гомеостазе организма // Российский стоматологический журнал. 2010. № 5. С. 26–27.
13. Соловых Е.А. Психологическая подготовка пациентов с нарушением слуха перед стоматологическим вмешательством. // Сборник тезисов XXIII Итоговой межвузовской научной конференции молодых ученых. М., 2001. С. 11–12.
14. Чуйкин С.В., Камиллов Ф.Х., Галеева Р.Р. Изучение физико-химических показателей ротовой жидкости у детей с детским церебральным параличом // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. XIII. № 2(49). С. 12–14.
15. Benjamini, Y., Hochberg, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // Journal of the Royal Statistical Society. Series B, 57. 1995. P. 289–300.
16. An Introduction to R [Электронный ресурс] // R Development Core Team. URL: <http://cran.r-project.org/doc/manuals/R-intro.html> (дата доступа 14.10.16.)

References

1. Afanas'eva L.R. *Otsenka klinicheskogo sostoyaniya i vozmozhnostey profilaktiki zabolevaniy tkaney periodonta u detey s narusheniem razvitiya intellekta* [Evaluation of the clinical condition and prevention of diseases of periodontal tissues in children with impaired development of intelligence] (PhD Tesis), Mn: GMI, 2000. 19 p.
2. Gruzdev M.P. *Znachenie kristallograficheskikh svoystv biosred v diagnostike i otsenke effektivnosti lecheniya zabolevaniy gepatopankreaticheskoy zony* [The Significance of crystallographic properties of biological media in the diagnosis and evaluation of treatment efficiency of diseases hepatopancreatitis zone] (PhD Tesis). Chelyabinsk, 2000. 30 p.
3. Danilova M.A., Kirko G.E., Zalazaeva E.A. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2004, vol. XI, no. 3(42), pp. 52–56.
4. Ivanova G.G. *Mediko-tehnologicheskoe reshenie problem diagnostiki, prognozirovaniya i povysheniya rezistentnosti tverdykh tkaney zubov* [Mediko-technological solution to the problems of diagnosis, prognosis and increase resistance of hard dental tissues] (PhD Tesis).Omsk, 1997. 48 p.
5. Kapustina E.V., Gunaeva S.A. *Stomatologicheskie zabolevaniya u detey s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu* [Dental disease in children with chronic renal failure]. Ufa, 2007, 106 p.
6. Kobzar' A.I. *Prikladnaya matematicheskaya statistika* [Applied mathematical statistics]. Moscow, FIZMATLIT, 2006. 816 p
7. Kostina N.V., Ardatskaya M.D., Dmitrieva L.A. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2013, vol. XII, no. 3(46), pp. 58–63.
8. Kuz'mina E.M. *Stomatologicheskaya zaboлеваemost' naseleniya Rossii* [Dental morbidity of the population of Russia]. Moscow, 2009. 236p.
9. Moseeva M.V., Belova E.V. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2011, no. (92), pp. 191–193.
10. Gunchev V.V. at al. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy: uchebnoe posobie* [Prevention of dental diseases: a textbook]. Izhevsk, 2008. 324 p.
11. Samokhina V.I. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2014, no. 1, pp.10–13.
12. Stepanenko R.S., Afanas'ev V.V., Polyakova M.A. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal*, 2010, no. 5, pp. 26–27.
13. Solovykh E.A. *Psikhologicheskaya podgotovka patsientov s narusheniem slukha pred stomatologicheskim vmeshatel'stvom* [The Psychological preparation of patients with hearing impairment before a dental intervention]. Abstracts of the XXIII Final inter-University scientific conference of young scientists. Moscow, 2001, pp. 11–12.
14. Chuykin S.V., Kamilov F.Kh., Galeeva R.R. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, 2014, vol. XIII, no 2(49), pp. 12–14.
15. Benjamini, Y., Hochberg, Y. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, 57. 1995. P. 289–300.
16. An Introduction to R [Elektronnyi resurs]. R Development Core Team. Available at: <http://cran.r-project.org/doc/manuals/R-intro.html> (accessed 14.10.16.)

Требования к оформлению материалов, направляемых в редакцию журнала «Вятский медицинский вестник» для публикации

Подготовка материалов

Возможны два варианта направления рукописей в редакцию журнала:

- текст статьи, сопроводительное письмо и экспертное заключение на бумажном носителе вместе с электронным вариантом статьи на электронном либо оптическом носителе (флэш-карта или компакт-диск);

- электронный вариант статьи, сканы сопроводительного письма и экспертного заключения могут быть присланы в редакцию по электронной почте (sbpetrov@mail.ru, kf39@kirovgma.ru).

Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь сопроводительное письмо, заверенное печатью учреждения, в котором выполнена работа, и экспертное заключение о возможности опубликования.

В случае если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой.

Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии, либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

Не допускается направление статей, которые уже напечатаны в других изданиях или представлены для печати в другие издательства.

Сопроводительное письмо оформляется на имя главного редактора журнала по следующей форме:

1. Рекомендация учреждения, в котором выполнялась данная работа (за подписью проректора по науке либо руководителя учреждения);
2. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание и должность автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией;
3. Название учреждения, где работает автор;
4. Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса;
5. Телефон, факс, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
6. Фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность и место работы всех соавторов;
7. Полное название рукописи, направляемой в редакцию;
8. Количество страниц текста, количество таблиц и рисунков;
9. Дата отправления рукописи;
10. Авторы должны заверить редакцию в том, что материалы, представляемые в данной статье, не были опубликованы в другом печатном издании;
11. Подписи всех авторов.

В случае направления материалов статьи на электронный адрес редакции в прикрепленных файлах необходимо разместить **сканы сопроводительного письма и экспертного заключения о возможности публикации**.

Электронный вариант статьи готовится в программе Microsoft Word. Текст статьи печатается на одной стороне листа формата А4 шрифтом Times New Roman размером 14 пунктов с межстрочным интервалом 1. Ориентация книжная (портрет) с полями со всех сторон по 2,5 см и обязательной нумерацией страниц.

Объем рукописи обзора не должен превышать 15 страниц машинописного текста (не включая таблицы, иллюстрации и список литературы). Объем рукописи оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц машинописного текста (не включая таблицы, иллюстрации и список литературы). Отчеты о конференциях, краткие сообщения и рецензии на книги не должны занимать более 3 страниц машинописного текста. Обзоры, краткие сообщения, отчеты о конференциях и рецензии на новые книги структурируются по желанию авторов. Рукописи оригинальных статей должны иметь следующие разделы: «Введение», «Методы», «Результаты» и «Обсуждение результатов».

Требования к содержанию статьи

Заглавие работы должно быть по возможности кратким (не более 120 знаков), точно отражающим ее содержание. Следует избегать заглавий в форме вопросительных предложений, а также заглавий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Необходимо использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного со-

кращения в тексте. В разделе «Методы» рекомендуется представлять четкое описание следующих моментов: тип исследования; способ отбора участников исследования; методика проведения измерений; способы представления и обработки данных; этические принципы.

Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц СИ.

Титульная страница

На титульной странице указывается:

1. УДК
2. Заглавие статьи
3. Фамилии и инициалы каждого из авторов
4. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы
5. Резюме на русском языке
6. Ключевые слова
7. Резюме на английском языке
8. Ключевые слова на английском языке

Резюме (реферат)

Резюме представляет собой краткое, но вместе с тем максимально информативное содержание научной публикации. Объем его должен быть от 150 до 200 слов. В нем кратко излагаются предпосылки и цели исследования, основные методы, включая тип исследования, создание выборки и основные аналитические методы, основные результаты с их цифровым выражением и уровнями статистической значимости и основные выводы. Отмечаются новые и важные аспекты исследования. В обязанность авторов входит обеспечение точного соответствия резюме содержанию всей работы.

Таблицы и иллюстрации

Таблицы нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их первого упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь заголовок, который позволит читателю понять, какие данные представлены в ней, без прочтения текста статьи. Боковик и графы таблицы также должны быть озаглавлены. Если используются аббревиатуры, то они расшифровываются в подтабличном примечании. Все разъяснения даются там же. Для сносок рекомендуется использовать звездочки в верхнем регистре (*). Таблицы не должны быть громоздкими и включать информацию, не относящуюся к целям и задачам исследования. При использовании таблиц из других источников необходимо привести источник информации. Рекомендуется представлять не более 5 небольших таблиц в одной статье.

Иллюстрации. Все графики, иллюстрации и фотографии должны быть представлены в электронном виде. Фотографии должны быть контрастными в формате JPEG. Графики, схемы и рисунки могут быть представлены в форматах Excel или JPEG. Если используются фотографии людей, то эти люди не должны быть узнаваемы или к таким фотографиям должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Все иллюстрации должны иметь заголовки и быть понятны без обращения к тексту статьи. В подписях под рисунками дается описание всех условных обозначений. Все иллюстрации нумеруются арабскими цифрами последовательно в порядке их упоминания в тексте. При использовании иллюстраций из других источников необходимо привести источник информации. Рекомендуется представлять не более 5 иллюстраций в одной статье.

Библиографические ссылки

Библиографические ссылки в тексте даются в квадратных скобках арабскими цифрами в соответствии со списком литературы, в котором цитируемые работы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. Для оригинальных статей количество источников не должно превышать 20, для обзорных статей не должно превышать 60.

Список литературы представляется в двух вариантах:

1. Русскоязычный вместе с зарубежными источниками в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008.
2. В транслитерации буквами латинского алфавита с переводом источников публикации на английский язык **в соответствии с требованиями SCOPUS**. При составлении списка литературы для зарубежных реферативных баз данных важно понимать, что чем больше ссылки на российские источники будут соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным, тем легче они будут восприниматься и учитываться системой. И чем лучше в ссылках будут представлены **авторы и названия журналов** (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS. На сайте издательства Emerald даны достаточно подробные рекоменда-

ции по составлению пристатейных списков литературы по стандарту Harvard (Harvard reference system) практически для всех видов публикаций – <http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/harvard.htm?part=2>, а также программные средства для их формирования. Необходимо помнить, что простая транслитерация заглавия статьи без его перевода не имеет смысла.

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BGN или BSI).

Примеры оформления списка литературы

- в соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008:

Список литературы

1. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. М. : Изд-во «БИНОМ», 2012. 104 с.
2. Бузинов Р.В., Гордиенко Т. А., Гудков А.Б., Бобун И.И., Агафонов В.М., Болтенков В.П. Динамика заболеваемости острыми кишечными инфекциями населения Архангельской области // Экология человека. 2011. № 9. С. 3–8.
3. Индивидуальная чувствительность человека к гелиогеофизическим факторам / Н.П. Верко, П.Е. Григорьев, М.А. Кокарева, И.И. Добрева // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». 2006. Т. 19(58), № 4. С. 41–46.
4. Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных [Электронный ресурс]: Разработан и опубликован в 1985 году Советом международных научных организаций. URL: <http://www.bio.msu.ru/112/ad080012.htm> (дата обращения: 05.10.2011).
5. О противодействии терроризму: Федер. закон Рос. Федерации от 6 марта 2006 г. № 35-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собр. Рос. Федерации 26 февр. 2006 г.: одобр. Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 1 марта 2006 г. // Рос. газ. – 2006. – 10 марта.
6. О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2007 году: информационный сборник статистических и аналитических материалов / под ред. А.И. Верещагина. М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 67 с.
7. Особенности функционирования организма зимовщиков при адаптации к условиям Антарктиды / Ю.П. Горго, В.Н. Ильин, Г.П. Милиневский, В.Е. Шевченко // Материалы международного симпозиума «Гелиогеофизические факторы и здоровье человека». Новосибирск: ООО «РИЦ», 2005. С. 54–55.
8. Приемопередающее устройство : пат. 2187888 Рос. Федерация. № 2000131736/09; заявл. 18.12.00; опубл. 20.08.02. Бюл. № 23 (II ч.) 3 с.
9. Тихомирова Е.В. Особенности клиники и лечения урогенитальных расстройств в перименопаузе : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 168 с.
10. Berner J., Furgal C. Impacts of a Warming Arctic // Arctic Climate Impact Assessment Scientific Report. Chapter 15. Cambridge University Press, 2005. P. 863–906.
11. Kudayeva I.V., Masnavieva L.B., Budarina L.A. Metallic mercury effect on the indices of oxidative stress in persons with neurological disorders // European Journal of Natural History. 2008. № 3. P. 54–55.
12. Stressfull life events: Their nature and effects / B. S. Dohrenwend & B. P. Dohrenwend (eds.). N. Y. : Wiley, 1974.

В транслитерации:

References

Статьи из журналов:

- Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – OilIndustry*, 2008, no.11, pp. 54–57.
- Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl.Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243.
- Petrov, S.B., Sheshunov I.V., *Vjatskij medicinskij vestnik*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 1098–1101
- Petrov, S.B., Sheshunov I.V., *The Medical Newsletter of Vyatka*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 1098–1101
- Petrov, S.B., Sheshunov I.V., *Vjatskij medicinskij vestnik - The Medical Newsletter of Vyatka*, 2013, vol. 9, no. 6, pp.1098–1101

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «Novye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblastinanochastits, nanostrukturi nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednepravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [От катастрофы к возрождению: причины и последствия разрушения СССР]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanii metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: IvanovskiiGos. Univ., 2009.

Ссылка на интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 614.71/.73

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Петров С.Б., Шешунов И.В.

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

В работе приведены материалы исследования по изучению эффективности применения искусственных нейронных сетей в медико-экологических исследованиях. Изучались следующие виды нейросетевых моделей: на основе многослойного перцептрона (МСП), радиально-базисной функции (РБФ) и обобщенно-регрессионной сети (ОРНС). В качестве контрольной группы использовались линейные модели. Всего было получено и проанализировано 92 нейросетевых модели, из них 20 ОРНС, 30 РБФ, 31 МСП и 11 линейных моделей. Оценка эффективности нейросетевых моделей производилась по следующим параметрам: производительность модели, величина ошибки на тестовой выборке, отношение стандартных отклонений (SD) ошибки прогноза и исходных данных, а также корреляции Пирсона между наблюдаемыми и предсказанными моделью показателями. Установлено, что линейные модели обладают невысокой эффективностью в прогнозировании уровня распространенной заболеваемости. Среди изученных нейросетевых моделей наилучшим качеством прогноза обладают модели на основе обобщенно-регрессионных нейронных сетей, а также на основе сетей, использующих радиально-базисные функции. Показатели качества прогнозирования в нейросетевых моделях каждого вида (ОРНС, РБФ и МСП) довольно вариабельны, что требует тщательного отбора наиболее эффективных сетей.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, эффективность нейросетевых моделей, качество прогноза, медико-экологические исследования.

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THE USE ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN MEDICAL AND ENVIRONMENTAL RESEARCH

Petrov S.B., Sheshunov I. V.

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

In a scientific article contains material studies on the effectiveness of the use of artificial neural networks in medical and environmental research. We studied the following types of neural network models: based on multilayer perceptron (MLP), radial basis function (RBF) and generalized regression network (GRNS). The control group used the linear model. Were received and analyzed 92 neural network models, 20 of them GRNS, 30 RBF, 31 MLP and 11 linear models. Evaluating the effectiveness of neural network models based on the following parameters: performance model, the magnitude of the error on the test sample, the ratio of the standard deviation (SD) of the prediction error and the original data, as well as the Pearson correlation between the observed and predicted by the model parameters. Found that linear models have a low level of efficiency in predicting the spread of disease. Among the studied neural network models have the highest quality prediction model based on generalized regression neural networks, and especially - based networks using radial basis functions. Quality indicators in predicting neural network models of each species (GRNS, RBF and MLP) are variable enough that requires careful selection of the most effective networks.

Key words: artificial neural networks, effectiveness of neural network models, quality prediction, medical and environmental research.

Введение

Оценка и прогнозирование риска здоровью населения в связи с воздействием химических загрязнителей атмосферного воздуха городской среды является важной задачей мониторинга здоровья городского населения. Современные методы оценки и прогнозирования риска здоровью населения основаны на установлении причинно-следственных связей в системе «экологические факторы среды обитания – здоровье населения» [4, 5].

...

Список литературы

1....

References

1...
