

ISSN 1609-1175

Тихоокеанский Медицинский Журнал

PACIFIC MEDICAL JOURNAL

2019, № 1

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1997 году
Выходит один раз в три месяца



Издательство
МЕДИЦИНА ДВ

Главный редактор

В.Б. Шуматов

Заместители главного редактора:

Е.В. Елисеева

В.М. Черток

Редакционная коллегия:

А.В. Адрианов (Владивосток), Н.Н. Беседнова (Владивосток), Б.И. Гельцер (Владивосток), А.В. Говорин (Чита), Ю.И. Гринштейн (Красноярск), В.И. Киселев (Барнаул), В.К. Козлов (Хабаровск), Р.С. Козлов (Смоленск), В.П. Колосов (Благовещенск), В.Р. Кучма (Москва), И.О. Маринкин (Новосибирск), В.А. Невзорова (Владивосток), Т.М. Обухова (Омск), Ю.И. Пиголкин (Москва), К.В. Стегний (Владивосток), В.А. Стоник (Владивосток), Л.В. Транковская (Владивосток), И.Е. Чазова (Москва), Б.А. Черняк (Иркутск), Т.А. Шуматова (Владивосток)

Редакционный совет:

А.С. Белевский (Москва), А.Д. Ботвинкин (Иркутск), П.Г. Горовой (Владивосток), И.М. Давидович (Хабаровск), В.А. Кожевников (Барнаул), В.Н. Лучанинова (С.-Петербург), В.Ю. Мареев (Москва), Е.В. Маркелова (Владивосток), Ю.М. Перельман (Благовещенск), А.В. Полевищikov (С.-Петербург), Б.Я. Рыжавский (Хабаровск), Л.М. Сомова (Владивосток), Ю.С. Хотимченко (Владивосток), Г.А. Чумакова (Барнаул)

Иностранные члены редакционного совета:

Atsushi Nakamura (Japan, Hiroshima), Jin Liang Hong (China, Beijing), Moon oh Riin (Republic of Korea, Seoul), Rzhetsky A. Yu. (USA, Chicago), Sorokin V.A. (Singapore, Singapore), Torchilin V.P. (USA, Boston), Yamamoto Masahary (Japan, Niigata), Yong Zhang (China, Harbin), Zhang Feng-Min (China, Harbin), Zhao Baoshang (China, Xi'an)

Ответственный секретарь М.В. Бектасова

Научный редактор О.Г. Полушин

Ответственный редактор номера Е.В. Елисеева

Тихоокеанский медицинский журнал, 2019, № 1 (75)

Январь–март 2019 г.

Решением президиума ВАК Минобрнауки России включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Учредители:

Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37), Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1), Департамент здравоохранения Приморского края (690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2)

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»:

690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4
Тел./факс: +7 (423) 245-56-49

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций
ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Издатель Тихоокеанский государственный медицинский университет
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2
Тел./факс: +7 (423) 242-97-78

Главный редактор В.Б. Шуматов
Зав. редакцией Е.П. Каргалова
Редактор И.М. Забавникова
Технический редактор Т.В. Петерсон
Корректор И.М. Луговая

Подписано в печать 11.02.2019 г.
Отпечатано 22.02.2019 г.
Печать офсетная. Формат 60×90/8
Усл. печ. л. 13. Заказ № 250.
Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии «Рея»
690062, Владивосток, ул. Днепровская,
426, тел.: +7 (423) 230-23-06

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgm.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://vgmu.ru>
Правила оформления статей и сведения об авторах публикаций находятся на сайтах <http://tmj-vgm.ru>, <http://vgmu.ru>

Передовые статьи

- Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М., Шуматов В.Б., Куделя Л.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Кудрявцева В.А., Хижняк Ю.Ю., Мусатов И.Б.
 Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (материалы совета экспертов ДФО от 13.06.2018 г., Владивосток)..... 5

Обзоры

- Нигматулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А.
 Обеспечение преемственности лекарственной терапии с помощью стандартного операционного протокола 13

Оригинальные исследования

- Колыхалов И.В., Гаврилова С.И.
 Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа..... 18
- Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Пономарева Е.В.
 «Меманталь» в лечении умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера..... 23
- Соляник Е.В., Шевченко Е.И., Ким А.Ю., Якухная Е.В.
 Особенности артериальной гипертензии в сочетании с хронической болезнью почек при использовании разных видов медикаментозной коррекции повышенного артериального давления..... 29
- Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А.
 Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации..... 33
- Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Пономарчук С.Г., Парфенова Е.А.
 Коррекция экспериментального остеопороза соком и шротом плодов шикши черной..... 37
- Каргалова Е.П., Коцюба А.Е., Черток В.М., Момот Л.Н., Храмова И.А.
 Влияние эстрадиола на временную организацию микроциркуляторного русла яичников крыс41
- Гладкова Е.В., Ромакина Н.А., Бабушкина И.В., Белова С.В., Персова Е.А.
 Роль нарушений ремоделирования гиалинового хряща в патогенезе ранних стадий остеоартроза коленных суставов 46
- Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпкина М.В.
 Клинико-экономический анализ применения препаратов эритропоэтина для терапии анемии у взрослых больных, получающих заместительную терапию терминальной хронической болезни почек 50

- Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н., Добровольская М.Б., Нестерова Ю.А.
 Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» в профилактике и лечении тромбозов в онкологической клинике..... 56

- Курнатов И.Г., Гельцер Б.И.
 Результаты исследования силы дыхательных мышц у больных с различными формами коморбидности ишемического инсульта.....61

- Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В.
 Взаимосвязи показателей ширины зубных дуг верхней челюсти с некоторыми линейными параметрами лицевого отдела черепа при мезокранном типе его строения 67

- Шутеева Т.В.
 Возможности лечения когнитивно-эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга 70

- Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А., Щелконогов В.А., Фарахова К.И., Федин А.И.
 Изучение мембранопротективного и антиоксидантного потенциалов цитиколина и этилметилгидроксипиридина при комбинированном применении 74

Методика

- Чуракова Ю.А., Антонова А.А.
 Применение лабораторного портативного устройства Crystallina для стандартизации преаналитического этапа кристаллографии ротовой жидкости.....81

Педагогика

- Гринько Е.Н., Омельченко А.С.
 Наставничество в формировании личности студента медицинского вуза 84

Наблюдения из практики

- Рябец М.В., Лантух А.В., Моисеенко В.И., Захаров Д.В., Костив Е.П.
 Клинический случай радиоиндуцированной менингиомы головного мозга 89

- Шапкина Л.А., Бочарникова Н.Н.
 Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа в детском возрасте91

- Парамзина Л.А., Мархаева Б.Б.
 Клинический случай врожденной миопатии (болезни Помпе) у ребенка 93

История медицины

- Моргошия Т.Ш.
 Памяти профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого – архиепископа и хирурга: к 140-летию со дня рождения 94
- Андреянов В.Ю., Нагирная Л.Н., Бектасова М.В., Шепарев А.А., Скварник В.В.
 Медико-санитарная помощь детскому населению Приморья в послевоенные годы (исторический экскурс)..... 98

Editorials

- Nevzorova V.A., Aydeev S.N., Kondrashova N.M., Shumatov V.B., Kudelya L.M., Sukhanova G.I., Kinyaykin M.F., Naumova I.V., Kudryavtseva V.A., Khizhnyak Yu.Yu., Musatov I.B.*
Argumentative issues of chronic obstructive pulmonary disease (materials of panel of experts, Far Eastern Federal District from 06/13/2018, Vladivostok) 5

Reviews

- Nigmatkulova M.D., Kleymenova E.B., Yashina L.P., Sychev D.A.*
Enhancing the continuity of medication therapy with the standard operating protocol 13

Original Researches

- Kolykhalov I.V., Gavrilova S.I.*
Prolonged alfoscerate effects in patients with the syndrome of amnesic mild cognitive impairment 18
- Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Ponomareva E.V.*
Memantal in the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease 23
- Solyanik E.V., Shevchenko E.I., Kim A.Y., Yakuhnaya E.V.*
Features of arterial hypertension combined with chronic kidney disease when using different types of drug correction of high blood pressure 29
- Sakhin V.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A.*
Anemia of chronic diseases – the key mechanisms of pathogenesis and the attempt of the classification 33
- Plaksen N.V., Ustinova L.V., Stepanov S.V., Ponomarchuk S.G., Parfenova E.A.*
Correction of experimental osteoporosis with juice and oil meal of *Empetrum nigrum* fruits 37
- Kargalova E.P., Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Momot L.N., Khranova I.A.*
The effect of estradiol on the temporary organization of the rat ovarian microvasculature 41
- Gladkova E.V., Romakina N.A., Babushkina I.V., Belova S.V., Persova E.A.*
The role of derangements in hyaline cartilage remodeling in pathogenesis of the early stages of knee osteoarthritis 46
- Krysanov I.S., Ermakova V.Yu., Vaskova L.B., Tiapkina M.V.*
Pharmacoeconomic evaluation of biosimilar recombinant alpha-epoetin in the treatment of anemia in hemodialysis patients with chronic kidney disease 50

- Somonova O.V., Elizarova A.L., Blindar V.N., Dobrovol'skaya M.B., Nesterova Yu.A.*
Low molecular weight heparin enixum in the prevention and treatment of thrombosis in oncology clinic 56

- Kurpatov I.G., Geltser B.I.*
Results of the study of the respiratory muscles strength in patients with various forms of ischemic stroke comorbidity 61

- Efimova E.Yu., Krayushkin A.I., Efimov Yu.V.*
Interrelations of the indicators of the width of the dental arches of the upper jaw with certain linear parameters of the facial section of the mesokranial skull type 67

- Shuteeva T.V.*
Opportunities for the treatment of cognitive-emotional disorders in patients with chronic ischemia of the brain 70

- Solovyeva E.Yu., Karneev A.N., Chekanov A.V., Baranova O.A., Shchelkonogov V.A., Farakhova K.I., Fedin A.I.*
The study of membrane-protective and antioxidant potentials of citicoline and ethylmethylhydroxypyridine with combined usage 74

Methods

- Churakova Yu.A., Antonova A.A.*
The use of laboratory portable device Crystallina to standardize a pre-analytical stage of crystallography in oral fluid 81

Pedagogics

- Grinko E.N., Omelchenko A.S.*
Mentoring in personality formation of a medical 84

Practice Observations

- Ryabets M.V., Lantuh A.V., Moiseenko V.I., Zakharov D.V., Kostiv E.P.*
Clinical case of a radiation-induced meningioma of the brain 89
- Shapkina L.A., Bocharnikova N.N.*
The autoimmune polyglandular syndrome type 1 in children 91
- Paramzina L.A., Markhaeva B.B.*
Clinical case of congenital myopathy (Pompe disease) in a child 93

Medical History

- Morgoshiia T.Sh.*
In memory of professor V.F. Voyno-Yasenetsky – archbishop and surgeon: To the 140th anniversary from the birthday 94
- Andreyanov V.Yu., Nagirnaya L.N., Bektasova M.V., Sheparev A.A., Skvarnik V.V.*
Health care for the children of Primorsky territory in the post-war years (historical digression) 98

© Невзорова В.А., Авдеев С.Н., Кондрашова Н.М., Шуматов В.Б., Куделя Л.М., Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Наумова И.В., Кудрявцева В.А., Хижняк Ю.Ю., Мусатов И.Б., 2019

УДК 616.24-007.271-036.12

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.5-12

Дискуссионные вопросы терапии хронической обструктивной болезни легких (материалы совета экспертов ДФО от 13.06.2018 г., Владивосток)

В.А. Невзорова¹, С.Н. Авдеев², Н.М. Кондрашова¹, В.Б. Шуматов¹, Л.М. Куделя³, Г.И. Суханова¹, М.Ф. Киняйкин¹, И.В. Наумова¹, В.А. Кудрявцева⁴, Ю.Ю. Хижняк⁵, И.Б. Мусатов⁶

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2),

³ Государственная Новосибирская областная клиническая больница (630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130), ⁴ Владивостокский клинико-диагностический центр (690001, г. Владивосток, ул. Светланская, 131),

⁵ Городская поликлиника № 4 Южно-Сахалинска (693020, г. Южно-Сахалинск, ул. Комсомольская, 200), ⁶ Спасская городская поликлиника (692245, г. Спасск-Дальний, ул. Ленинская, 29)

В статье отражены дискуссионные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), представляющей глобальную проблему современной медицины. По данным ВОЗ, ХОБЛ – третья лидирующая причина смерти в мире. Ежегодно от этого заболевания умирает около 2,8 млн человек, и за последние двадцать лет данная статистика не изменилась. В развитых странах наибольшие затраты для систем здравоохранения в лечении заболеваний дыхательных путей связаны с обострениями ХОБЛ, которые негативно влияют на течение этого заболевания, вызывая необратимое прогрессирующее снижение функции легких, ухудшение качества жизни, увеличивают частоту повторных госпитализаций и смертность. Таким образом, предотвращение обострений ХОБЛ имеет социальную и экономическую значимость и должно стать первостепенной задачей при лечении данного заболевания.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, противовоспалительная терапия, экстрамелкодисперсные ингаляционные глюкокортикостероиды

В июне 2018 г. во Владивостоке состоялся совет экспертов Дальневосточного федерального округа «Вопросы тройной терапии в лечении ХОБЛ. Комментарии к алгоритму» при участии главного внештатного эксперта-пульмонолога Министерства здравоохранения Российской Федерации Сергея Николаевича Авдеева. В результате прошедшей дискуссии актуализирована проблема борьбы с обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Внимание членов совета было обращено на то, что обострения ХОБЛ необратимо снижают дыхательную функцию, ухудшают качество жизни пациентов и увеличивают частоту госпитализаций и риск смерти, что, в свою очередь, служит причиной роста прямых и непрямых расходов здравоохранения. В ходе совета обсуждены показания для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при этом заболевании, особенно в составе свободной тройной комбинации, даны рекомендации для минимизации рисков пневмонии при назначении ИГКС, сделан акцент на преимуществах их экстрамелкодисперсных лекарственных форм. Данная работа стала продолжением дискуссии в свете выхода новых рекомендаций GOLD 2019.

ХОБЛ относится к заболеваниям, вносящим устойчивый вклад в смертность населения большинства стран мирового сообщества. Согласно данным ВОЗ

[2], из 56,4 млн смертей, произошедших в 2015 г., 3,2 % приходилось на долю ХОБЛ. Среди основных причин смерти она вышла на третье место, уступив только болезням системы кровообращения и онкологической патологии [1]. В Российской Федерации суммарный показатель смертности от болезней органов дыхания занимает 4-е место среди основных причин смерти, составляя 3,6 % в первом полугодии 2018 г. [4]. В ДФО удельный вес болезней органов дыхания достигает 4 %, что несколько выше, чем в целом по стране. Вклад ХОБЛ в структуру смертности от болезней органов дыхания, по предварительным данным субъектов ДФО за 9 месяцев 2018 г., колеблется от 13,6 % – в Магаданской до 49,3 % – в Сахалинской областях, составляя в среднем 31,3 %, что незначительно, но выше по сравнению с тем же периодом 2017 г. (30,7 %) [4]. В мире, в 2015 г. смертность от ХОБЛ равнялась 5 % (3,17 млн случаев), в 2016 г. заболеваемость ХОБЛ оценивалась в 251 млн человек [4].

Наиболее взвешенным подходом к снижению смертности от хронических неинфекционных заболеваний человека, в том числе и от ХОБЛ, считается разработка многоуровневого плана мероприятий, в котором борьба с факторами риска их возникновения занимает приоритетную позицию. По оценкам экспертов Американской респираторной ассоциации, в 80 % случаев ХОБЛ – результат курения [30]. Соответственно, борьба с курением, как наиболее доказанной причиной возникновения и прогрессирования ХОБЛ,

≥ 2 среднетяжелых обострений или одно обострение, приведшее к госпитализации	Группа С ДДХЛ	Группа D ДДХЛ или ДДБА+ДДХЛ (если САТ > 20) или ИГКС/ДДБФ (если эоз. ≥ 300 кл./мл)
Без обострений или одно среднетяжелое обострение, не приведшее к госпитализации	Группа А Бронходилататор	Группа В Длительно действующий бронходилататор (ДДБА или ДДХЛ)
	mMRC 0–1 САТ < 10	mMRC ≥ 2 САТ ≥ 10

Рис. 1. Схема выбора стартовой терапии ХОБЛ:

mMRC – modified Medical Research Council, САТ – COPD Assessment Test, эоз. – эозинофилы (приводится по Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. URL: <http://www.goldcopd.org>).

должна активно осуществляться, независимо от фазы и тяжести течения заболевания. Эффективное достижение целей антитабачной кампании должно снизить заболеваемость ХОБЛ на 25 % [14]. Использование вакцин от гриппа и пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ также направлено на снижение частоты инфекционных обострений, прогрессирования и смертности [13]. Наконец, важным в уменьшении риска прогрессирования и смертности от ХОБЛ признается разработка новых лекарственных препаратов и оптимизация использования уже имеющейся медикаментозной терапии – процесс, в который вовлечены исследовательские центры, ведущие эксперты в области пульмонологии и крупные фармацевтические компании. Новые медикаментозные опции в терапии ХОБЛ призваны улучшить прогноз, снизить риск обострений заболевания, улучшить качество жизни пациентов и сохранить адекватный баланс, минимизировав частоту побочных эффектов и возможность неблагоприятных взаимодействий при лечении часто встречающегося при ХОБЛ коморбидного фона.

Один из таких походов к лечению ХОБЛ – использование тройной терапии. Интерес к этой проблеме легко оценить по росту количества публикаций. До 2009 г. такие работы были единичными, с 2010 по 2014 гг. выходило по 6–7 статей соответствующей тематики в год. В 2015 г. было опубликовано 13, в 2016 г. – 25, в 2017 г. – 27, а за 11 месяцев 2018 г. – более 50 статей. Причина резко возросшего внимания к проблеме очевидна – в 2017 г. в странах Европейского Союза были зарегистрированы две фиксированные комбинации длительно действующего β₂-агониста (ДДБА), длительно действующего М-холинолитика (ДДХЛ) и ИГКС. Однако нельзя сказать, что концепция использования препаратов этих трех классов в комбинации нова. Так, в анализ данных, полученных в 318 клинических центрах в Великобритании за 2002–2010 гг., были включены 11 585 пациентов с ХОБЛ, с известной группой по классификации ABCD (GOLD 2011) и с исключенной сопутствующей бронхиальной астмой. 32 % из них получали тройную терапию ДДБА/ДДХЛ/ИГКС в виде свободной комбинации. При этом у 25 % пациентов эскалация терапии до тройной произошла в течение года от постановки диагноза, а более чем у 40 % – в течение двух лет, более

чем у 50 % – в течение трех лет, и уже в течение 8 лет от постановки диагноза тройную терапию получали почти 100 % пациентов. На каждом временном отрезке частота назначения подобного лечения была сопоставимой во всех группах GOLD: так, спустя три года от постановки диагноза тройную терапию получали 62 % пациентов группы А, 57 % пациентов группы В, 60 % пациентов группы С и 64 % пациентов группы D (p = 0,065) [8]. В другом британском исследовании, где были проанализированы данные 24957 человек, страдавших ХОБЛ, 23,2 % пациентов получали свободную тройную комбинацию, в том числе – пациенты групп А, В и С [22]. Казалось бы, широкий опыт применения и очевидная эффективность тройной комбинации должны сделать ее лечением первой линии. Однако увеличение объема терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов актуализировало вопрос о возникновении побочных эффектов.

ХОБЛ относится к заболеваниям воспалительного происхождения, и до ноября 2017 г. она определялась как «воспаление, вызывающее необратимое поражение малых дыхательных путей и легочной паренхимы». В настоящее время, несмотря на изъятие из определения собственно ХОБЛ, воспаление считается принципиальным компонентом патофизиологии и патобиологии, как в топических, так и в системных аспектах патогенеза этого заболевания, что, без сомнения, предполагает обсуждение возможности и необходимости использования противовоспалительной терапии.

В ноябре 2018 г. была опубликована новая версия международных рекомендаций GOLD 2019, содержащая концептуальные изменения в области алгоритма выбора медикаментозной терапии. Как и ранее, деление пациентов на группы ABCD лежит в основе выбора терапии, но, по новой версии, только стартовой (рис. 1).

Выбор лекарственного препарата для лиц, уже получающих терапию ХОБЛ, осуществляется в соответствии с предложенными алгоритмами. Оценку эффективности лечения следует проводить по динамике симптомов и обострений заболевания. Если на фоне приема лекарственных препаратов отмечается скудная симптоматика и отсутствие обострений, он может быть продолжен в том же объеме. В случае же интенсивной

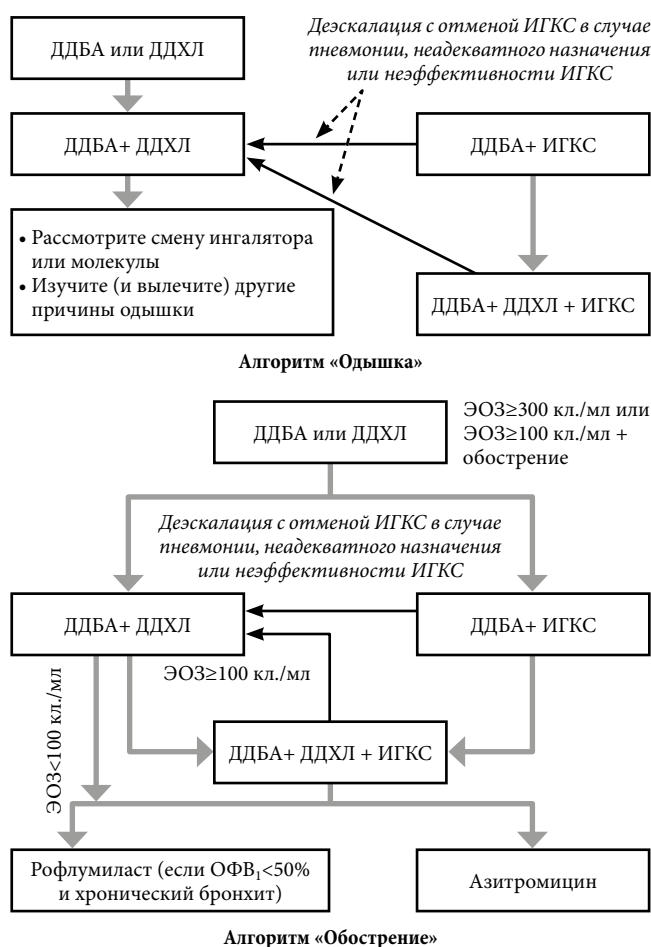


Рис. 2. Алгоритмы изменения существующей терапии ХОБЛ: ЭОЗ – эозинофилы, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

симптоматики и/или наличия обострений ХОБЛ изменение терапии осуществляется в соответствии с одним из двух предложенных алгоритмов. Если ведущим показателем недостаточной эффективности лечения служит одышка, то для его изменения используется алгоритм «Одышка». Если отмечаются обострения ХОБЛ, то используется алгоритм «Обострения», причем даже в тех случаях, когда у пациента, в том числе, присутствует одышка (рис. 2).

Согласно обновленной версии рекомендаций, место комбинации ДДБА/ДДХЛ ограничено следующими группами пациентов:

- стартовая терапия при развернутой симптоматике ХОБЛ (COPD Assessment Test ≥ 20) и частотой обострений за прошедший год не менее двух эпизодов, либо одного эпизода, потребовавшего госпитализации;
- эскалация терапии у пациентов, получающих монотерапию ДДБА или ДДХЛ и испытывающих на ее фоне симптомы или обострения ХОБЛ, при эозинофилии крови менее 100 кл./мл;
- деэскалация терапии у пациентов, получающих комбинации ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДХЛ/ИГКС, в случае развития ИГКС-ассоциированной пневмонии, неадекватного назначения или неэффективности ИГКС.

Комбинации ДДБА/ИГКС рекомендовано назначать следующим группам пациентов:

- стартовая терапия при симптомах ХОБЛ (COPD Assessment Test ≥ 10 или mMRC ≥ 2), эозинофилии крови 300 кл./мл и более и частотой обострений за прошедший год не менее двух эпизодов, либо одного эпизода, потребовавшего госпитализации;
- эскалация терапии у пациентов, получавших монотерапию ДДБА и ДДХЛ и испытывающих на ее фоне обострения ХОБЛ при эозинофилии крови более 100 кл./мл;
- терапия первого выбора у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей бронхиальной астмой.

Пациентам, получавшим комбинацию ДДБА/ДДХЛ и испытывающим обострения ХОБЛ при эозинофилии крови более 100 кл./мл, а также пациентам, получавшим комбинацию ДДБА/ИГКС и испытывающим симптомы или обострения ХОБЛ, рекомендовано назначение тройной терапии: ДДБА/ДДХЛ/ИГКС [7].

Вышеперечисленные рекомендации заставляют задуматься о пересмотре лечения ХОБЛ, в течение многих лет назначаемого пациентам и подкрепленного огромным опытом практического применения. Кроме того, произошедшее обновление GOLD в ряде позиций противоречит мнению экспертов Российского респираторного общества, разрабатывающих собственный алгоритм лечения ХОБЛ в рамках проекта создания Федеральных клинических рекомендаций по этому заболеванию [5].

Согласно расчетам, в странах Европейского Союза затраты на лечение ХОБЛ достигают 56 % от общих прямых затрат на болезни органов дыхания, а лечение обострений ХОБЛ – от 35 до 40 % от прямых затрат на это заболевание [3, 6]. При этом результаты клинических исследований демонстрируют зависимость риска обострений ХОБЛ от местного и системного воспаления, в отношении которого продемонстрирована эффективность ИГКС-содержащей терапии. Помимо этого, контроль местного и системного воспаления снижает скорость падения объема форсированного выдоха, риски сердечно-сосудистых осложнений и уменьшение индекса массы тела, связанного с ухудшением прогноза течения ХОБЛ [17, 27].

Очевидно, что лечение пациентов с ХОБЛ направлено на сохранение скорости воздушного потока, что требует назначения бронходилататоров в зависимости от выраженности симптомов заболевания, как в монотерапии, так и в комбинации двух бронходилататоров с разными механизмами действия (ДДБА и ДДХЛ). Комбинированная бронхорасширяющая терапия позволяет повысить эффективность действия с одновременным снижением риска нежелательных явлений, который ожидается при увеличении дозы препарата с одним механизмом действия при рассматриваемой эскалации монотерапии. У пациентов, требующих двойной бронходилатации и при этом имеющих риск

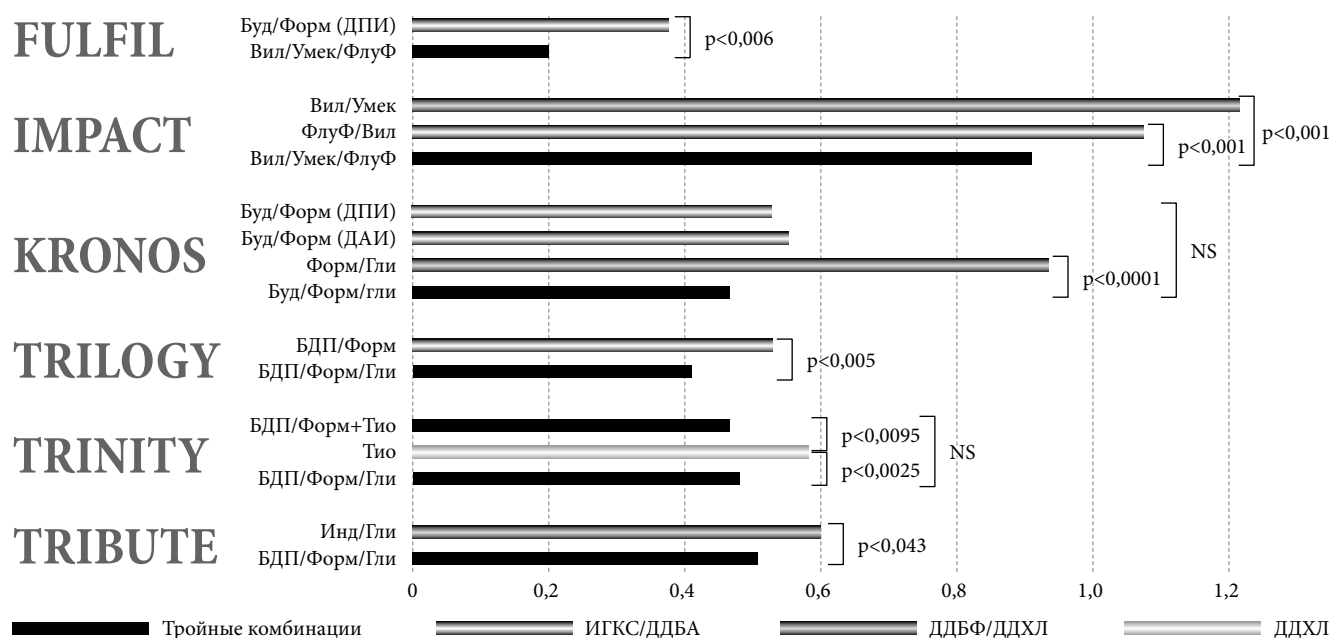


Рис. 3. Среднегодовая частота среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ в исследованиях тройных комбинаций:

Буд – будесонид, Форм – формотерола фумарат, Вил – вилантерол, Умек – умеклидиний, ФлуФ – флутиказона фуруат, БДП – беклометазона дипропионат, Гли – гликопирроний, Тио – тиотропий, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

обострения ХОБЛ, очевидным решением проблемы выглядит тройная терапия. Эксперты GOLD и Российского респираторного общества указывают на недостаток доказательной базы применения тройной терапии, однако для свободной тройной терапии существует большой пласт исследований реальной клинической практики. В 2016–2018 гг. появились и первые доказательства эффективности фиксированных тройных комбинаций, ожидаемо превосходящих все имеющиеся терапевтические опции. Так, в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано преимущество тройных комбинаций перед монотерапией ДДХЛ, комбинациями ДДБА/ИГКС и ДДБА/ДДХЛ, а также сравнимая эффективность со свободной тройной терапией. Сравнение тройной терапии ДДБА/ДДХЛ/ИГКС и комбинации ДДБА/ИГКС было проведено в четырех рандомизированных исследованиях.

Например, в исследовании FULFIL была продемонстрирована эффективность тройной терапии, включавшей флутиказона фуруат, вилантерол и умеклидиний, по сравнению с фиксированной комбинацией будесонида и формотерола фумарата. Фиксированная тройная комбинация обеспечила достоверное уменьшение таких симптомов ХОБЛ, как затруднение дыхания, кашель и отделение мокроты, чувство заложенности в грудной клетке, отмечаемое на всех визитах, начиная с 4-й, заканчивая 24-й неделей лечения. Кроме того, использование тройной терапии ХОБЛ по сравнению с комбинацией «будесонид/флутиказона фуруат» обеспечило достоверное снижение симптоматики ХОБЛ, оцениваемой по шкале COPD Assessment Test, и достоверное улучшение качества жизни, оцениваемого по опроснику SGRQ (рис. 3) [18].

В исследовании IMPACT вышеупомянутая комбинация флутиказона фуруата, вилантерола и умеклидиния сравнивалась уже с другой комбинацией ДДБА/ИГКС – вилантерол и флутиказона фуруат. Тройная терапия продемонстрировала достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, увеличение времени до первого тяжелого обострения, а также достоверное увеличение объема форсированного выдоха и качества жизни по шкале SGRQ (рис. 3) [18].

Сравнимые результаты были получены и для других тройных комбинаций, что позволяет говорить уже не о преимуществе отдельного препарата, а о класс-зависимом эффекте. В исследовании TRILOGY фиксированная комбинация беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония бромид продемонстрировала превосходство перед комбинацией беклометазона дипропионата и формотерола фумарата в отношении увеличения пребронходилатационного объема форсированного выдоха, улучшения показателей транзиторного индекса одышки и снижения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ (рис. 3) [25].

Результаты исследования KRONOS были опубликованы осенью 2018 г. Интересно, что в качестве ДДБА/ИГКС выступали два разных препарата: известная российским врачам фиксированная комбинация будесонида и формотерола фумарата в виде порошкового ингалятора и комбинация тех же действующих веществ в виде аэрозоля. Исследуемый препарат – фиксированная тройная комбинация будесонида, формотерола фумарата и гликопиррония – также продемонстрировал достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (рис. 3) [11].

В работах, сравнивавших эффективность тройной терапии по сравнению с комбинацией ДДБА/ДДХЛ, также были продемонстрированы преимущества тройных комбинаций, что в очередной раз ставит под сомнение необходимость ограничения использования ИГКС в терапии ХОБЛ.

В исследовании TRIBUTE комбинация беклометазона дипропионата, формотерола фумарата и гликопиррония показала преимущества перед комбинацией индакатерола и гликопиррония в отношении снижения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ. Необходимо отметить, что в исследование включались пациенты с выраженной симптоматикой, с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ниже 50 % от должного, имевшие не менее одного среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев до начала исследования. Анализ результатов показал преимущество тройной терапии перед комбинацией ДДБА/ДДХЛ у лиц с бронхитическим фенотипом ХОБЛ и не выявил такового при эмфизематозном фенотипе заболевания (рис. 3) [20].

В упомянутых выше исследованиях IMPACT и KRONOS присутствовали группы сравнения, принимавшие комбинацию ДДБА/ДДХЛ («вилантерол-умеклидиний» и «формотерола фумарат-гликопирроний», соответственно). В этих работах также были продемонстрированы преимущества тройных комбинаций перед двойной бронходилатирующей терапией в отношении снижения риска обострений ХОБЛ (рис. 3) [11, 18].

Говоря о терапии ХОБЛ, необходимо отметить, что даже наиболее эффективные препараты не помогут пациенту, если они не достигнут точки приложения. Проблема плохой техники ингаляции, низкой приверженности к лечению, различия ингаляторов по сложности применения и создаваемой ими легочной депозиции остаются краеугольным камнем ингаляционной терапии. Необходимость оценки приверженности терапии и техники ингаляции указывается как в международных, так и в российских рекомендациях [5, 13, 14], однако вопросы легочной депозиции, и в том числе периферической, в настоящее время остаются вне зоны внимания. Несмотря на то, что и современное определение ХОБЛ, и представления о ее патогенезе свидетельствуют о преимущественной роли малых дыхательных путей, этот факт не учитывается в алгоритмах выбора терапии. При этом существует обширная доказательная база, подтверждающая, что наибольшая легочная депозиция и наивысшая доля попадания в малые дыхательные пути характерны для ингаляционных препаратов со средним аэродинамическим размером частиц менее 2 мкм [7]. Завершая обсуждение применения ИГКС у пациентов с ХОБЛ, необходимо затронуть вопрос безопасности этих препаратов. Противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами, особенно в высоких дозах, ассоциирована как с местными (кандидоз ротоглотки, осиплость голоса, кашель),

так и системными (снижение выработки эндогенного кортизола, остеопороз, появление кожных кровоподтеков и кровоизлияний и т.д.) нежелательными явлениями [21]. При этом наиболее обсуждаемым нежелательным эффектом стало увеличение риска пневмоний на фоне приема ИГКС [10].

Действительно, многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали, что на фоне снижения местного иммунитета, вызванного противовоспалительным действием глюкокортикостероидов, у страдающих ХОБЛ может происходить активное размножение бактериальных агентов. Это способствует возникновению пневмонии – одного из опаснейших состояний для пациентов с ХОБЛ, приводящего к резкому снижению показателей воздушного потока и увеличивающего риск летальных исходов. Впрочем, риск летальных исходов, связанных с ИГКС-ассоциированной терапией, парадоксальным образом не увеличивался [12, 16]. Ситуация может быть объяснена необходимостью оценки при расчете риска и пользы частоты тяжелых и даже среднетяжелых обострений ХОБЛ, которые также могут приводить к летальным исходам или необратимому снижению объема форсированного выдоха. В качестве примера можно рассмотреть результаты исследования FORWARD, в которое включались лица со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 50 % от должного и историей хотя бы одного обострения ХОБЛ за 12 месяцев, предшествовавших исследованию (т.е. пациенты групп C и D по GOLD 2011, а в соответствии с актуальной классификацией относящиеся ко всем группам ABCD).

По данным post-hoc анализа исследования FORWARD, назначение комбинации беклометазона дипропионата и формотерола позволяло снизить частоту среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ на 28 % по сравнению с монотерапией формотеролом, при этом частота пневмонии увеличилась на 218 %. Однако необходимо изучить эти результаты более внимательно. При анализе абсолютных величин будет понятно, что разница в частоте обострений составила 30 пациентов и 125 случаев обострений (средняя частота – 0,804 на пациента в год в группе формотерола и 1,118 – в группе беклометазона дипропионата и формотерола), а разница в частоте пневмоний – 13 эпизодов (11 случаев пневмонии у пациентов группы формотерола и 24 случая – у пациентов группы ДДБА/ИГКС). Таким образом, для предотвращения одного случая пневмонии потребовалось бы достичь почти десять среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ с учетом того, что в исследование включались и пациенты с низким риском обострения заболевания.

Интересно, что в другом post-hoc анализе этого же исследования снижение частоты обострений на фоне терапии ДДБА/ИГКС воспроизводилось и в группе В (по GOLD 2014), и в подгруппе пациентов с низким риском обострений (т.е. имевших одно обострение за

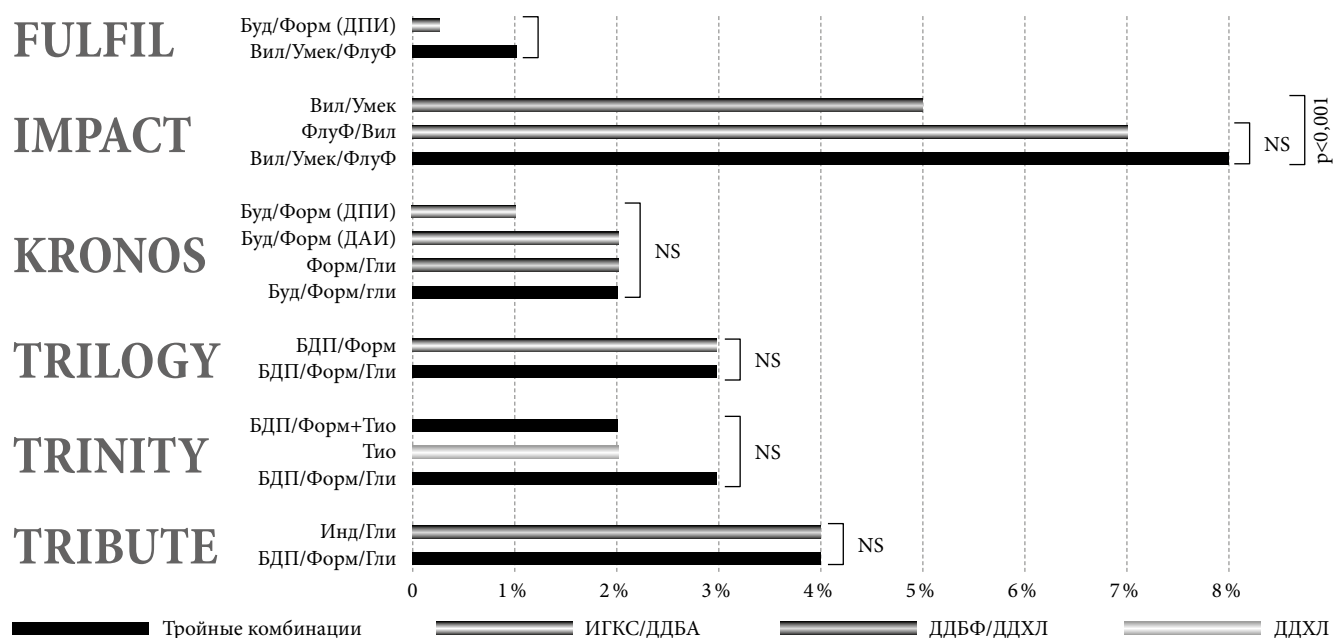


Рис. 4. Частота возникновения пневмонии в исследовании тройных комбинаций в течение 24 недель:

Буд – будесонид, Форм – формотерола фумарат, Вил – вилантерол, Умек – умеклидиний, ФлуФ – флутиказона фуруат, БДП – беклометазона дипропионат, Гли – гликопирроний, Тио – тиотропий, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

минувший год, не потребовавшее госпитализации), и также – в подгруппе пациентов, дополнительно получавших тиотропий. Частота обострений у лиц, получавших свободную тройную комбинацию беклометазона дипропионата и тиотропия, была на 29 % ниже, чем в группе свободной комбинации ДДБА и ДДХЛ – формотерола фумарата и тиотропия [24].

Однако недооценивать ИГКС-ассоциированный риск развития пневмонии нельзя. Несмотря на то, что, по данным рандомизированного анализа, он считается нежелательным явлением, специфическим для всей группы лекарственных средств [10], вероятно, разные препараты демонстрируют разную «тропность» к возникновению пневмонии. Так, по данным В. Lipworth et al. [30], критическим параметром, определяющим риск развития пневмонии, служит относительная липофильность молекулы ИГКС. Молекулы, имеющие относительно высокую степень липофильности (флутиказона пропионат и в особенности флутиказона фуруат), более активны в отношении риска развития пневмонии по сравнению с препаратами с более низкой липофильностью, в частности, с беклометазоном дипропионатом и будесонидом [19]. О том же говорит и новая версия GOLD, в которой утверждается, что флутиказона фуруат увеличивает риск развития пневмонии даже при низких дозах [13].

Сравнение риска развития пневмонии дает похожие результаты и при анализе исследований тройных комбинаций. Единственной комбинацией, при использовании которой риск возникновения пневмонии достоверно превышает таковой при использовании

Таблица
Сравнительные эквивалентные дозы ИГКС для базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA 2012)

Препарат*	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазон ДАИ неЭМД	200–500	>500–1000	>1000–2000
Беклометазон ДАИ ЭМД	100–250	>250–500	>500–1000
Будесонид ДАИ, ДПИ	200–400	>400–800	>800–1600
Флутиказон ДАИ, ДПИ	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазон ДПИ	200	≥400	≥800
Циклесонид ДАИ	80–160	>160–320	>320–1280

* ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, ЭМД – экстрамелкодисперсный.

комбинации ДДБА/ИГКС, стала комбинация, содержащая флутиказона фуруат, применяемый в максимально низкой из зарегистрированных доз (рис. 4).

Для снижения риска пневмонии при назначении ИГКС при ХОБЛ необходимо обращать внимание на адекватность дозы препарата и форму ингалируемого вещества. По данным исследования реальной практики, в которое были включены 14 788 пациентов с обструктивными болезнями легких (S. Sonnappa et al., 2017), риск пневмонии достоверно снижался при использовании экстрамелкодисперсных ингаляционных препаратов и при применении более низкой дозы ИГКС. Поскольку для экстрамелкодисперсных препаратов эквивалентная доза стероида будет достоверно ниже, чем при использовании препаратов со средним аэродинамическим размером частиц в пределах от 2 до 4 мкм (табл.), назначение препаратов с частицами менее 2 мкм будет иметь преимущества [26].

Завершая обзор основных показателей, определяющих выбор терапии ХОБЛ и вызывающих максимальное количество научных дискуссий, необходимо упомянуть эозинофилию крови или мокроты, которые, по мнению экспертов, должны считаться критериями эффективности лечения. Результаты исследований зачастую противоречат друг другу, часть определяет эозинофилию крови как основной предиктор эффективности терапии ХОБЛ, тогда как другая часть указывает на эозинофилию мокроты, как на параметр, позволяющий заранее предугадать, окажет ли ИГКС необходимое воздействие на риск обострений. Также нет точного ответа на вопросы: можно ли считать эозинофилию крови и мокроты взаимосвязанными параметрами и какой из них более точный предиктор риска обострений ХОБЛ?

В последних версиях рекомендаций было принято решение ориентироваться на эозинофилию крови, однако мнения экспертов относительно того, какой именно ее уровень будет пограничным для назначения ИГКС, расходятся. Так, в литературе встречаются указания на различные значения, как относительного (2 %, 3 %, 4 %, 6 % и т.д.), так и абсолютного (150, 200 и 300 кл./мл и т.д.) уровней эозинофилов [9, 15, 23, 28]. Последняя редакция GOLD предлагает ориентироваться на показатель 300 кл./мл для стартовой терапии, и на 100 кл./мл – для пациентов с обострениями на фоне уже получаемой ранее терапии. В то же время Российское респираторное общество представляет 300 кл./мл как унифицированный показатель. Экспертное сообщество указывает на необходимость дальнейшего изучения зависимости уровня эозинофилов крови (и мокроты) и эффективности ИГКС в составе ДДБА/ИГКС и тройной терапии ДДБА/ДДХЛ/ИГКС.

Совет экспертов Дальневосточного федерального округа не ставит перед собой цели опровергнуть мнение экспертов других профессиональных сообществ и предполагает дальнейшее развитие представлений о преимуществах и недостатках разных групп препаратов, расширение имеющейся доказательной базы и совершенствование алгоритмов выбора лечения ХОБЛ.

Заключение

1. Пациентам с ХОБЛ, и при этом имеющим частые неинфекционные обострения, высокий уровень эозинофилии крови и/или сопутствующую бронхиальную астму в комплексной терапии рекомендуется назначение ДДБА/ИГКС.
2. Для уменьшения частоты рисков, связанных с использованием ИГКС, в том числе пневмонии, рекомендуется назначать препараты с улучшенными фармакодинамическими свойствами:
 - экстрамелкодисперсные препараты,
 - ИГКС со слабым системным действием.
3. При ХОБЛ патологический процесс локализован, в основном, в малых дыхательных путях. В связи

с этим обосновано применение экстрамелкодисперсных препаратов. При назначении тройной ингаляционной терапии, в отсутствии экстрамелкодисперсной тройной фиксированной комбинации возможно рекомендовать пациентам с хронической обструктивной болезнью легких экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат/формотерол фумарат и тиотропия бромид [29].

4. В настоящее время в терапии ХОБЛ широко используется свободная тройная комбинация, содержащая ИГКС, ДДБА и ДДАХ, что значительно уменьшает приверженность пациента к лечению.

Таким образом, можно констатировать, что здравоохранение Российской Федерации испытывает потребность в наличии препаратов, содержащих ИГКС, ДДБА и ДДАХ в виде фиксированных комбинаций, и особенно в виде дозированного аэрозольного ингалятора с экстрамелким размером частиц действующего вещества.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. ВОЗ. Информационный листок № 297. 2018. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (дата доступа: 03.11.2018).
2. ВОЗ. Информационный листок № 310. 2018 URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (дата доступа: 03.11.2018).
3. WHO. The top 10 causes of death. 2018. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (date of access: 03.11.2018).
4. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2014. № 2. С. 51–56.
5. Krysanov I.S. Analysis the cost of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation // Kachestvennaya Klinicheskaya praktika. 2014. No. 2. P. 51–56.
6. Росстат. Демографический ежегодник. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/smert.htm (дата обращения: 03.12.2018).
7. Rosstat. Demographic yearbook. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/smert.htm (date of access: 03.12.2018).
8. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество, 2018. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 03.12.2018).
9. Chronic obstructive pulmonary disease: Federal clinical guidelines. 2018. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (date of access: 03.12.2018).
10. Andersson F, Borg S, Jansson S.A. [et al.]. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // Respiratory Medicine. 2002. Vol. 96. P. 700–708.
11. Braidó F, Scichilone N., Lavorini F. [et al.]. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) // Asthma Research and Practice. 2016. No. 2. P. 12.

8. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. [et al.]. The inevitable drift to triple therapy in COPD: An analysis of prescribing pathways in the UK // *International Journal of COPD*. 2015. Vol. 10. P. 2207–2217.
9. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. [et al.]. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: Two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1, No. 3. P. 210–223.
10. EMA: PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (date of access: 11.11.2018).
11. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. [et al.]. Triple combination of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate using co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): A double-blind, parallel-group, randomised controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2018. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30327-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30327-8/fulltext) (date of access: 03.11.2018).
12. Festic E., Bansal V., Gupta E. [et al.]. Association of inhaled corticosteroids with incident pneumonia and mortality in COPD patients: Systematic review and meta-analysis // *COPD*. 2016. Vol. 13, No. 3. P. 312–326.
13. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (date of access: 03.11.2018).
14. GOLD 2017. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf> (date of access: 11.11.2018).
15. Hastie A.T., Martinez F.J., Curtis J.L. [et al.]. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: An analysis of the SPIROMICS cohort // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol. 5, No. 12. P. 956–967.
16. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. 3. CD010115. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010115.pub2> (date of access: 11.11.2018).
17. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer // *Clin. Transl. Med.* 2015. Vol. 4, No. 1. P. 68. doi: 10.1186/s40169-015-0068-z.
18. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. [et al.]. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, No. 18. P. 1671–1680.
19. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbar S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 3003–3009.
20. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. [et al.]. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. 2018. Vol. 391, No. 10125. P. 1076–1084.
21. Polosukhin V.V., Richmond B.W., Du R.H. [et al.]. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195, No. 8. P. 1010–1021.
22. Price D., West D., Brusselle G. [et al.]. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns // *International Journal of COPD*. 2014. No. 9. P. 889–905.
23. Siddiqui S.H., Pavord I.D., Barnes N.C. [et al.]. Blood eosinophils: a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 3669–3676.
24. Singh D., Nicolini G., Bindi E. [et al.]. Comparison of extra fine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate versus other double combinations on reduction of moderate/severe exacerbations // *BMC Pulm. Med.* 2014. doi: 10.1186/1471-2466-14-43 (date of access: 11.11.2018).
25. Singh D., Papi A., Corradi M. [et al.]. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. 2016. Vol. 388. P. 963–973.
26. Sonnappa S., Martin R., Israel E. [et al.]. Risk of pneumonia in obstructive lung disease: A real-life study comparing extra-fine and fine-particle inhaled corticosteroids // *PLoS One*. 2017. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178112> (date of access: 11.11.2018).
27. Stănescu D., Sanna A., Veriter C. [et al.]. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils // *Thorax*. 1996. Vol. 51, No. 3. P. 267–271.
28. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. [et al.]. Blood eosinophils and COPD exacerbations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193, No. 9. P. 965–974.
29. Vestbo J., Papi A., Corradi M. [et al.]. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial // *Lancet*. 2017. Vol. 389. P. 1919–1929.
30. WHO. URL: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)), <https://www.lung.org/assets/documents/research/copd-trend-report.pdf> (date of access: 03.11.2018).

Прступила в редакцию 11.01.2019.

ARGUMENTATIVE ISSUES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (MATERIALS OF PANEL OF EXPERTS, FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT FROM 06/13/2018, VLADIVOSTOK)

V.A. Nevzorova¹, S.N. Avdeev², N.M. Kondrashova¹, V.B. Shumatov¹, L.M. Kudelya³, G.I. Sukhanova¹, M.F. Kinyaykin¹, I.V. Naumova¹, V.A. Kudryavtseva⁴, Yu.Yu. Khizhnyak⁵, I.B. Musatov⁶

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation), ³ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital (130 Nemirovicha-Danchenko St. Novosibirsk 630087 Russian Federation), ⁴ Vladivostok Clinical and Diagnostic Center (131 Svetlanskaya St. Vladivostok 690001 Russian Federation), ⁵ Yuzhno-Sakhalinsk City Outpatient Clinic No. 4 (200 Komsomolskaya St. Yuzhno-Sakhalinsk 693020 Russian Federation), ⁶ Spassk City Outpatient Clinic (29 Leninskaya St. Spassk-Dalniy 692245 Russian Federation)

Summary: The article represents argumentative issues of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treatment which is a global problem of modern medicine. According to WHO data COPD is the third leading cause of death worldwide, annually about 2.8 million people die because of this disease, and over 20 years this statistics never changed. In developed countries the highest costs for health systems in the treatment of respiratory diseases are associated with COPD which affect the course of this disease causing an irreversible progressive decline in lung function, deteriorating quality of life, increasing the frequency of readmissions and mortality. Thus, the prevention of exacerbations of COPD is of social and economic importance and should be a priority in the treatment of this disease.

Keywords: exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, anti-inflammatory therapy, extra-micronised inhaled glucocorticosteroids

© Нигматкулова М.Д., Клейменова Е.Б., Яшина Л.П., Сычев Д.А., 2019

УДК 615.035:615.03/.7

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.13-17

Обеспечение преемственности лекарственной терапии с помощью стандартного операционного протокола

М.Д. Нигматкулова^{1,2}, Е.Б. Клейменова¹⁻³, Л.П. Яшина^{1,3}, Д.А. Сычев²

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России (117593, г. Москва, Севастопольский пр-т, 66), ² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (125284, г. Москва, ул. Поликарпова, 12/13),

³ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (119333, г. Москва, ул. Вавилова, 44/2)

Проанализированы данные литературы, касающиеся проблемы нарушения преемственности лекарственной терапии между разными этапами оказания медицинской помощи, а также ее влияния на частоту нежелательных лекарственных событий. Одним из действенных и экономичных способов совершенствования преемственности лечения считается стандартная процедура сверки лекарственных назначений, рекомендованная ВОЗ и внедренная в практическое здравоохранение многих стран. Рассмотрены результаты исследований, подтверждающие роль сверки лекарственных назначений в повышении безопасности пациентов: в уменьшении количества ошибок при назначении лекарственных средств, снижении риска предотвратимых нежелательных лекарственных событий и сокращении расходов на медицинскую помощь.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные события, сверка лекарственных назначений, список постоянно принимаемых лекарств, стандартный операционный протокол

Дефекты и ошибки лекарственной терапии относятся к распространенным и серьезным проблемам практического здравоохранения. Нежелательные лекарственные события (НЛС) занимают второе место по частоте после осложнений хирургических и других инвазивных вмешательств, составляя 15,1–19,3 % от всех внутрибольничных нежелательных событий [9, 22, 39]. Доля пациентов, у которых за время нахождения в стационаре развилось по крайней мере одно НЛС, составляет 1,6–41,4 % от числа госпитализированных, а общее число НЛС варьирует от 1,7 до 51,5 на 100 госпитализаций и от 4,4 до 7 на 100 пациенто-дней [5]. Тяжесть ущерба, нанесенного здоровью пациента в результате НЛС, чаще всего оценивают по классификации National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) – Национального координационного совета США по профилактике и отчетности о лекарственных ошибках (табл.) [31].

Согласно мета-анализу, объединившему данные по 46 626 госпитализациям взрослых пациентов из девяти

исследований, общая частота НЛС составила 19 %, из них 32,3 % случаев были предотвратимыми. На НЛС средней тяжести (категория Е по классификации NCC MERP) пришлось 56,9 %, на серьезные НЛС (категории F и G) – 27,7 %, на жизнеугрожающие и фатальные НЛС (категории H и I) – 3,7 % наблюдений [22].

НЛС в стационаре помимо прямого вреда здоровью пациента часто сопряжены со значительными финансовыми издержками, удлинением срока госпитализации и повышением смертности. Так, в США ретроспективный анализ национальной базы данных госпитализированных пациентов за 2008–2011 гг. показал, что развитие НЛС увеличивало стоимость госпитализации, в среднем, на 1851,43 доллара. Общая стоимость всех госпитализаций, связанных с НЛС, за 2011 г. составила 38,9 млрд долларов, из них 4,4 млрд было затрачено на лечение последствий НЛС. Развитие подобных событий приводило к увеличению продолжительности госпитализации на 1,89 койко-дня и росту смертности в 1,27 раза [32].

Доля предотвратимых НЛС, по данным разных исследований, составляет от 14,8 до 75 % [5, 8, 14, 22, 39]. В 87,5 % случаев они были результатом ошибки при назначении лекарственных препаратов (ЛП) [8]. До 60 % ошибок при этом происходили при поступлении в стационар, переводах между отделениями или при выписке [41]. По сведениям Института совершенствования здравоохранения США около 50 % всех ошибок при назначении ЛП в стационаре и 20 % всех НЛС можно считать следствием нарушения преемственности в передаче информации между этапами медицинской помощи [15]. От 10 до 67 % историй болезни имеют по крайней мере одно расхождение в фармакологическом анамнезе, собранном при поступлении пациента в стационар [42]. До 27 % ошибок в назначении лекарств на госпитальном этапе связано с неточным или неполным сбором фармакологического анамнеза

Таблица
Классификация NCC MERP тяжести последствий для здоровья пациента в результате НЛС [31]

Категория	Тяжесть вреда
Е	Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения
F	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или удлинения ее срока
G	Стойкий вред здоровью
H	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимационных мер
I	Смерть пациента

Нигматкулова Мария Дмитриевна – врач отдела управления качеством медицинской помощи ММЦ БР, аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО; e-mail: mnigmatkulova@gmail.com

[10, 36]. Наиболее частая ошибка – пропуск назначения препаратов, регулярно принимаемых пациентом на амбулаторном этапе [35]. Непреднамеренные расхождения в лекарственных назначениях служат одной из первопричин ошибок в назначениях ЛП и связанных с этим НЛС, как у госпитализированных, так и у пациентов, недавно выписанных из стационара [7, 17]. Под «непреднамеренным расхождением» понимают любое необъяснимое или недокументированное различие между сверяемыми перечнями лекарственных назначений [37].

Сверка лекарственных назначений (СЛН)

Для сокращения количества ошибок и несоответствий при назначении ЛП было изучено несколько подходов: расширенные чек-листы с разделами, относящимися к медикаментам, компьютеризированные системы ввода врачебных назначений (Computerized physician order entry – CPOE) с поддержкой принятия решений и др. Однако наибольшую практичность и эффективность в уменьшении частоты ошибок при назначении ЛП показала стандартизованная процедура СЛН.

Впервые подробное описание процесса сверки лекарственных назначений (medication reconciliation) встречается в публикации Р. Pronovost et al. за 2003 г. [33], хотя различные варианты этой процедуры от простого опроса пациента до участия фармацевтов в клинических обходах, практиковались давно (с целью проверки листов назначения ЛП и рекомендаций по их коррекции) [18, 20, 23].

Объединенная комиссия по аккредитации учреждений здравоохранения США (The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations) в 2005 г. определила процесс сверки лекарственных назначений как «национальную задачу по обеспечению безопасности пациентов» [16]. Ведущие организации, специализирующиеся на повышении качества медицинской помощи и безопасности пациентов, такие как Всемирная организация здравоохранения, Международная комиссия по аккредитации лечебных учреждений (The Joint Commission International), Институт совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement), Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute of Clinical Excellence) и Канадский институт

по безопасности пациентов (Canadian Patient Safety Institute) активно выступают за внедрение СЛН в клиническую практику [2, 4, 15, 17, 30]. В рамках проекта ВОЗ по обеспечению безопасности пациентов (High 5: Action on Patient Safety) был разработан стандартный операционный протокол по проведению сверки лекарственных назначений [44].

Сверка лекарственных назначений представляет собой процесс, при котором полный и точный список постоянно принимаемых пациентом лекарств сравнивается с текущими лекарственными назначениями в моменты наибольшего риска возникновения ошибок в передаче информации – при госпитализации, переводе из одного отделения в другое, выписке из стационара (рис. 1). Цель данного процесса – сокращение количества непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях между этапами медицинской помощи. Согласно разработанному ВОЗ протоколу, процесс СЛН состоит из четырех основных этапов: 1) составление списка постоянно принимаемых лекарств, 2) его проверки и подтверждения, 3) сверки с текущими назначениями и 4) передачи информации (рис. 2).

В список постоянно принимаемых лекарств должны войти все ЛП – как назначенные врачом, так и не назначенные, но принимаемые пациентом. По каждому препарату должна быть внесена подробная информация: название, доза, кратность и путь введения и указано, что и как на практике принимает пациент, а не как следует принимать. Основной источник информации – сам пациент, а также члены его семьи.

Информация о постоянно принимаемых ЛП должна быть проверена с использованием более чем одного источника. Такими источниками могут быть записи в амбулаторной карте, рецепты, выписки о предыдущих госпитализациях. Список должен быть доступен при любом назначении лекарственных препаратов.

Сверка лекарственных назначений может осуществляться:

- по проактивному сценарию, когда составление списка постоянно принимаемых ЛП, его проверка и сверка с новыми лекарственными назначениями происходит до формирования листа лекарственных назначений,
- по ретроактивному сценарию, когда составление списка, его проверка и сверка осуществляются после формирования листа лекарственных назначений.

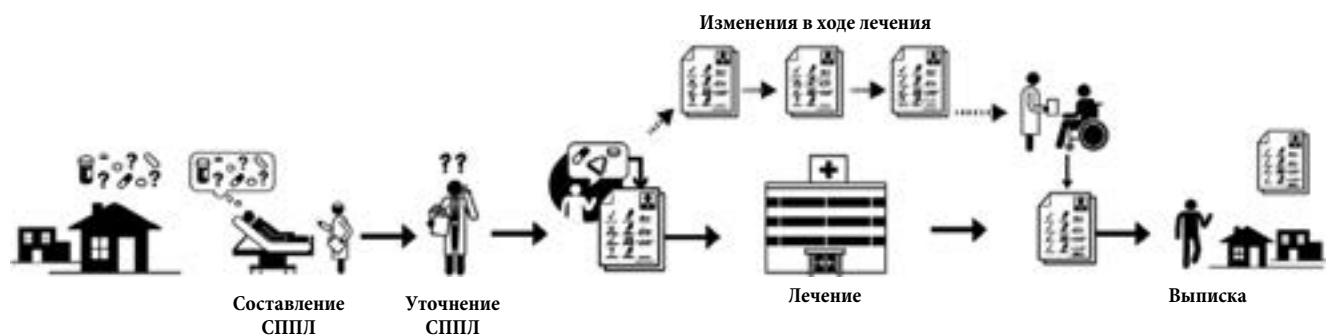


Рис. 1. Процесс обеспечения преемственности лекарственной терапии стационарного больного [44]:

СППЛ – список постоянно принимаемых лекарств.

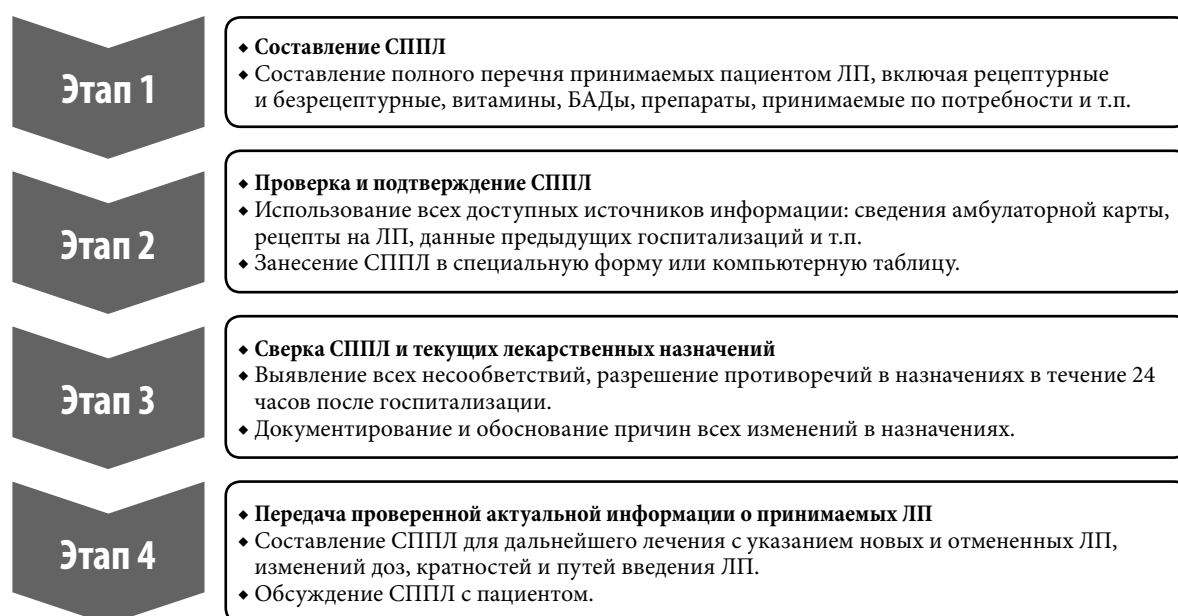


Рис. 2. Этапы сверки лекарственных назначений:

СППЛ – список постоянно принимаемых лекарств, БАД – биологически активная добавка.

После завершения эпизода оказания медицинской помощи необходимо составить список постоянно принимаемых лекарств для следующего этапа лечения (например, при выписке из стационара для амбулаторного этапа); данный список должен быть обсужден с пациентом.

Подходы к внедрению СЛН в клиническую практику

С начала 2000-х годов по настоящее время было предпринято множество оригинальных исследований, посвященных внедрению СЛН в клиническую практику. Наиболее частые подходы – это привлечение к проведению СЛН клинических фармакологов/фармацевтов и другого персонала аптеки больницы, а также подходы, основанные на информационных технологиях. Изучались также методы привлечения к процессу среднего медицинского персонала, студентов-медиков и др., организации обучения персонала, использования стандартных опросников и т.п.

В 2014 г. завершился большой исследовательский проект MARQUIS (Multi-Center Medication Reconciliation Quality Improvement Study) по внедрению сверки лекарственных назначений в клиническую практику при участии Общества госпитальной медицины США (Society of Hospital Medicine) и Агентства исследований и оценки качества медицинской помощи (Agency for Healthcare Research and Quality). По его итогам были разработаны практические рекомендации по внедрению процесса СЛН в клиническую практику [40].

Доказательства эффективности СЛН

Для оценки эффективности процесса СЛН в клинической практике в большинстве исследований в качестве основных показателей оценивалось количество непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях и связанные с ними предотвратимые НЛС. Согласно результатам рандомизированного

клинического исследования Y. Kwan et al. [21], при привлечении клинических фармакологов/фармацевтов к сверке по крайней мере одно непреднамеренное расхождение в лекарственных назначениях на этапе госпитализации наблюдалось у 20,3 % пациентов, которым проводилась СЛН, и у 40,2 % пациентов, которым СЛН не проводилась. Схожие данные получены и в рандомизированных исследованиях по анализу частоты расхождений в лекарственных назначениях при выписке из стационара: у 39 и 68,2 % пациентов, которым проводилась и не проводилась сверка, соответственно [11]. По результатам мета-анализа 13 исследований эффективности программ СЛН с привлечением фармацевтов/фармакологов, ее применение в клинической практике способно статистически достоверно уменьшить риск непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях на 66 % [28]. По результатам другого мета-анализа, включавшего десять рандомизированных клинических исследований, было отмечено снижение непреднамеренных расхождений на 42 % [6].

Аналогичные результаты были получены в исследованиях по эффективности СЛН с использованием информационных технологий. После интеграции электронного листа СЛН в компьютеризированную систему ввода врачебных назначений было отмечено достоверное снижение частоты непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях на 53 % по сравнению с предшествующим периодом [13]. В другом исследовании после внедрения формы СЛН в электронную медицинскую карту зафиксировано снижение частоты непреднамеренных расхождений с 90 до 47 % в хирургических и с 57 до 33 % – в терапевтических отделениях [29]. Мета-анализ 10 исследований по эффективности СЛН с использованием информационных технологий продемонстрировал снижение риска непреднамеренных расхождений на 45 % [26].

Особый интерес представляют работы, в которых продемонстрировано снижение частоты предотвратимых НЛС после внедрения процедуры СЛН: с 16 до 9,1 % [1], с 11 до 1 % [38] и на 43 % [3]. В недавнем мета-анализе в трех из 18 рандомизированных исследований показано, что частота предотвратимых событий при сверке фармацевтами снижалась на 27 %, однако из-за высокой гетерогенности результатов это снижение не было статистически значимым [6]. Аналогичный Кокрейновский обзор объединил 25 рандомизированных исследований [34], где в трех анализировалась частота предотвратимых НЛС, которая снижалась на 63 % при использовании различных методов СЛН, однако и в этом мета-анализе высокая гетерогенность также не позволила достичь статистической значимости различий. Аналогичные выводы авторы упомянутого обзора делают в отношении других клинических исходов – повторных госпитализаций и экстренных обращений за медицинской помощью.

Влияние СЛН на частоту повторных госпитализаций и повторных обращений за медицинской помощью после выписки из стационара в связи с развитием НЛС было изучено в целом ряде исследований, которые продемонстрировали разноречивые результаты. В некоторых работах показано, что внедрение СЛН приводило к сокращению повторных госпитализаций и обращений за экстренной помощью в течение 30 дней после выписки из стационара (10 % пациентов, которым проводилась СЛН, и 38,1 % пациентов, которым СЛН не проводилась [19]), к сокращению на 80 % повторных госпитализаций, связанных с дефектами медикаментозной терапии, и к сокращению на 47 % количества экстренных госпитализаций в течение последующих 12 месяцев [12]. В других исследованиях не обнаружено достоверного влияния СЛН на частоту последующих обращений за медицинской помощью и на длительность госпитализации [1, 24, 43].

В мета-анализе 2016 г. [27], объединившем 17 исследований (из них 8 рандомизированных) по эффективности СЛН с участием фармацевтов/фармакологов, продемонстрировано достоверное снижение частоты повторных госпитализаций на 19 %, обращений за экстренной медицинской помощью – на 28 % и повторных обращений за медицинской помощью в связи с НЛС – на 67 %, без влияния на смертность. Авторам другого мета-анализа по данным 7 исследований различного дизайна не удалось выявить статистически значимого снижения риска повторных госпитализаций после внедрения СЛН [25]. Исследований, в которых оценивалось влияние сверки лекарственных назначений не только на частоту предотвратимых НЛС, но и на их тяжесть, найти не удалось.

Заключение

Анализ литературы показывает, что СЛН – это перспективный инструмент для обеспечения безопасности и эффективности лекарственной терапии. Убедительно доказано ее влияние на сокращение количества непреднамеренных расхождений в лекарственных назначениях

и на частоту ошибок при применении ЛП. Одним из наиболее эффективных путей внедрения СЛН в клиническую практику можно назвать вовлечение в процесс клинических фармакологов/фармацевтов.

Влияние СЛН на клинические исходы (повторную госпитализацию, обращение за медицинской помощью по поводу НЛС) изучено недостаточно, требуются дальнейших исследований в амбулаторных и стационарных условиях, включающих большее количество пациентов, с большей длительностью наблюдения.

Подавляющее большинство работ по СЛН было проведено в странах Западной Европы и Северной Америки, но из-за разницы в структуре здравоохранения и систем страхования экстраполяция результатов этих исследований на клиническую практику в Российской Федерации представляет большую сложность, поэтому требуется проведение оригинальных исследований в условиях российской практической медицины.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Al-Hashar A., Al-Zakwani I., Eriksson T. [et al.]. Impact of medication reconciliation and review and counselling, on adverse drug events and healthcare resource use // *Int. J. Clin. Pharm.* 2018. Vol. 40, No. 5. P. 1154–1164.
2. Australian Commission on Safety and Quality in Healthcare. Medication reconciliation. URL: <http://www.safetyandquality.gov.au/our-work/medication-safety/medication-reconciliation> (date of access: 15.01.2019).
3. Boockvar K.S., Blum S., Kugler A. [et al.]. Effect of admission medication reconciliation on adverse drug events from admission medication changes // *Arch. Intern. Med.* 2011. Vol. 171, No. 9. P. 860–861.
4. Canadian Council on Health Services Accreditation. Required Organizational Practices (ROP) Handbook 2017. Version 2. URL: <https://accreditation.ca/required-organizational-practices/> (date of access: 23.01.2019).
5. Cano F.G., Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review // *Cad. Saúde Pública.* 2009. Vol. 25, Suppl. 3. P. S360–S372.
6. Cheema E., Alhomoud F.K., Kinsara A. [et al.]. The impact of pharmacists-led medicines reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No. 3. P. e0193510.
7. Cornish P.L., Knowles S.R., Marchesano R. [et al.]. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission // *Arch Intern Med.* 2005. Vol. 165, No. 4. P. 424–429.
8. De Boer M., Boeker E.B., Ramrattan M.A. [et al.]. Adverse drug events in surgical patients: an observational multicentre study // *Int. J. Clin. Pharm.* 2013. Vol. 35. P. 744–752.
9. De Vries E.N., Ramrattan M.A., Smorenburg S.M. [et al.]. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review // *Qual. Saf. Health Care.* 2008. Vol. 17, No. 3. P. 216–223.
10. Dobranzkil S., Hammond I., Khan G., Holdsworth H. The nature of hospital prescribing errors // *Br. J. Clin. Govern.* 2002. Vol. 7. P. 187–193.
11. Eggink R.N., Lenderink A.W., Widdershoven J.W. [et al.]. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure // *Pharm. World Sci.* 2010. Vol. 32. P. 759–766.
12. Gillespie U., Alassaad A., Henrohn D. [et al.]. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. P. 894–900.
13. Hron J.D., Manzi S., Dionne R. [et al.]. Electronic medication reconciliation and medication errors // *Int. J. Qual. Health Care.* 2015. Vol. 27, No. 4. P. 314–319.

14. Hug B.L., Witkowski D.J., Sox C.M. [et al.]. Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention // *J. Gen. Intern. Med.* 2010. Vol. 25. P. 31–38.
15. Institute for Healthcare Improvement. Medication Reconciliation Review. IHI, 2004. 5 p. URL: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/MedicationReconciliationReview.aspx> (date of access: 15.01.2019)
16. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Hospital: 2019 National Patient Safety Goals URL: https://www.jointcommission.org/hap_2017_npsgs/ (date of access: 23.01.2019).
17. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Using medication reconciliation to prevent errors. // *Jt Comm. J. Qual. Patient Saf.* 2006. Vol. 32, No. 4. P. 230–232.
18. Kaushal R., Bates D.W., Abramson E.L. [et al.]. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008. Vol. 65. P. 1254–1260.
19. Koehler B.E., Richter K.M., Youngblood L. [et al.]. Reduction of 30-day post-discharge hospital readmission or emergency department (ED) visit rates in high-risk elderly medical patients through delivery of a targeted care bundle // *J. Hosp. Med.* 2009. Vol. 4, No. 4. P. 211–218.
20. Kucukarslan S.N., Peters M., Mlynarek M., Nafziger D.A. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. P. 2014–2018.
21. Kwan Y., Fernandes O.A., Nagge J.J. [et al.]. Pharmacist medication assessments in a surgical preadmission clinic // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 1034–1040.
22. Laatikainen O., Miettinen J., Sneek S. [et al.]. The prevalence of medication-related adverse events in inpatients – a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 73, No. 12. P. 1539–1549.
23. Leape L.L., Cullen D.J., Clapp M.D. [et al.]. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit // *JAMA.* 1999. Vol. 282. P. 267–270.
24. Lisby M., Thomsen A., Nielsen L.P. [et al.]. The effect of systematic medication review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2010. Vol. 106, No. 5. P. 422–427.
25. McNab D., Bowie P., Ross A. [et al.]. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pharmacist led medication reconciliation in the community after hospital discharge // *BMJ Qual. Saf.* 2018. Vol. 27. P. 308–320.
26. Mekonnen A.B., Abebe T.B., McLachlan A.J., Brien J.E. Impact of electronic medication reconciliation interventions on medication discrepancies at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med. Inform. Decis. Making.* 2016. Vol. 16. P. 112.
27. Mekonnen A.B., McLachlan A.J., Brien J.A. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. e010003.
28. Mekonnen A.B., McLachlan A.J., Brien J.A. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Pharmacy Therap.* 2016. Vol. 41, No. 2. P. 128–144.
29. Murphy E.M., Oxencis C.J., Klauck J.A. [et al.]. Medication reconciliation at an academic medical center: implementation of a comprehensive program from admission to discharge // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009. Vol. 66, No. 23. P. 2126–2131.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/chapter/1-Recommendations#medicines-reconciliation> (date of access: 23.01.2019).
31. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. – 1996, Revised: February 20, 2001. URL: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexColor2001-06-12.pdf> (date of access: 15.01.2019).
32. Poudel D.R., Acharya P., Ghimire S. [et al.]. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2017. Vol. 26, No. 6. P. 635–641.
33. Pronovost P., Weast B., Schwarz M. [et al.]. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors // *J. Crit. Care.* 2003. Vol. 18. P. 201–205.
34. Redmond P., Grimes T.C., McDonnell R. [et al.]. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018. Iss. 8, Art. No. CD010791.
35. Rodriguez V.B., Delgado S.E., Iglesias P.I., Bermejo V.T. Prevalence and risk factors for medication reconciliation errors during hospital admission in elderly patients // *Int. J. Clin. Pharm.* 2016. Vol. 38, No. 5. P. 1164–1171.
36. Santell J.P. Reconciliation failures lead to medication errors // *Jt Comm. J. Qual. Patient Saf.* 2006. Vol. 32, No. 4. P. 225–229.
37. Schnipper J.L., Hamann C., Ndumele C.D. [et al.]. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse drug events // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, No. 8. P. 771–780.
38. Schnipper J.L., Kirwin J.L., Cotugno M.C. [et al.]. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166, No. 5. P. 565–571.
39. Schwendimann R., Blatter C., Dhaini S. [et al.]. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events – a scoping review // *BMC Health Services Research.* 2018. Vol. 18. P. 521.
40. Society for Hospital Medicine. MARQUIS Implementation Manual. A guide for Medication Reconciliation Quality Improvement. SHM, 2014. 208 p.
41. Sullivan C., Gleason K.M., Rooney D. [et al.]. Medication reconciliation in the acute care setting: opportunity and challenge for nursing // *J. Nurse Care Qual.* 2005. Vol. 20, No. 2. P. 95–98.
42. Tam V.C., Knowles S.R., Cornish P.L. [et al.]. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review // *CMAJ.* 2005. Vol. 173. P. 510–515.
43. Walker P.C., Bernstein S.J., Jones J.N. [et al.]. Impact of a pharmacist-facilitated hospital discharge program: a quasi-experimental study // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, No. 21. P. 2003–2010.
44. WHO Collaborating Centre for Patient Safety. The High 5th Project – Standard Operating Protocol for Medication Reconciliation. Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. WHO, 2014. 36 p. URL: <https://www.who.int/patientsafety/implementation/solutions/high5s/h5s-sop.pdf> (date of access: 23.01.2019).

Поступила в редакцию: 21.01.2019.

ENHANCING THE CONTINUITY OF MEDICATION THERAPY WITH THE STANDARD OPERATING PROTOCOL

M.D. Nigmatkulova^{1,2}, E.B. Kleymenova¹⁻³, L.P. Yashina^{1,3}, D.A. Sychev²

¹ General Medical Center of the Bank of Russia (66 Sevastopolsky Ave. Moscow 117593 Russian Federation), ² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (12/12 Polikarpova St. Moscow 125284 Russian Federation), ³ Federal Research Center "Computer Science and Control" (44/2 Vavilova St. Moscow 119333 Russian Federation)

Summary: The paper presents a review of publications on the problem of medication therapy continuity during patient's transfer between levels of healthcare and an impact of its failure on adverse drug events rate. One of the most efficient and cost-effective approach of improving drug therapy continuity is standardization of the medication reconciliation procedure which is recommended by the World Health Organization and implemented in many countries. The evidence of the medication reconciliation efficiency in improving the patient safety, reducing the risk of prescribing errors, preventable adverse drug events and financial burden on health care is discussed.

Keywords: adverse drug events, medication reconciliation, medication list, standard operating protocol

© Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., 2019

УДК 616.894–053.8–085.214.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.18–22

Пролонгированные эффекты холина альфосцерата у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа

И.В. Колыхалов, С.И. Гаврилова

Научный центр психического здоровья (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34)

Цель исследования: оценить немедленные и отсроченные эффекты трехмесячной курсовой терапии препаратом «Церетон» (холин альфосцерат) у пациентов с амнестическим синдромом мягкого когнитивного снижения (MCI – mild cognitive impairment). **Материал и методы.** 50 пациентам с MCI проведена трехмесячная курсовая терапия «Церетоном» в дозе 1200 мг/сутки. 15 больных в течение года повторно получили аналогичный курс лечения. С помощью батареи нейропсихологических тестов оценивались непосредственные и отсроченные эффекты. **Результаты исследования.** Статистически значимое улучшение в результате однократного курса лечения установлено по большинству психометрических параметров. Хотя через 7–9 месяцев после окончания лечения показатели большинства тестов, достигнутые к завершению курса терапии ухудшались, уровень когнитивного функционирования пациентов оставался на более высоком уровне по сравнению с началом лечения. При проведении повторного курса пациенты с синдромом MCI вновь достигли того же уровня когнитивного функционирования, который отмечался после первого курса терапии. **Обсуждение полученных данных.** При курсовом лечении «Церетоном» был получен значимый терапевтический эффект в отношении когнитивного функционирования пациентов с MCI. Эти результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований этого препарата в рамках проспективных терапевтических программ для определения его потенциала в реализации превентивных терапевтических стратегий у лиц с высоким риском болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение, болезнь Альцгеймера, терапия, церетон

Численность пожилого населения во всем мире резко возрастет. В 2017 г. доля людей в возрасте 60 лет и старше составила 13 % мирового населения, это около 962 млн человек. Прогнозируется, что размер пожилой популяции будет неуклонно расти до 1,4 млрд к 2030 г., 2,1 млрд – к 2050 г. и в конечном итоге – до 3,1 млрд человек к 2100 г. (World Population Prospects: The 2017 Revision). Это неизбежно приведет к увеличению количества лиц с когнитивными нарушениями и слабоумием. Болезнь Альцгеймера (БА) признается мировым научным сообществом главной причиной слабоумия в неуклонно «стареющем» мире. Следует признать, что определенные успехи в изучении нейробиологических основ и патогенетических механизмов БА так и не помогли установить, как причины страдания (за исключением очень небольшой доли генетически обусловленных форм), так и реальные терапевтические мишени и средства борьбы с этой болезнью.

Каскад нейробиологических событий, приводящих к развитию деменции, обусловленной БА (или точнее к развитию деменции альцгеймеровского типа) начинается задолго до появления симптомов болезни или объективно измеряемого снижения памяти и других когнитивных функций. В этой связи чрезвычайно актуальна задача создания новой концептуальной клинко-биологической модели синдрома, определяющего преддементную стадию развития БА, что позволит решить проблему разделения лиц (преимущественно пожилого и старческого возраста) на уже пораженных нейродегенеративным процессом альцгеймеровского

типа, и на тех, кто имеет только повышенный риск деменции, и соответственно, применить к ним принципиально различные превентивные стратегии. Очень важным направлением научно-аналитических исследований последнего пятилетия стала разработка критериев диагностики БА на преддементной стадии ее развития, сформулированных в диагностических рекомендациях NIA-AA [11].

Наиболее ранним проявлением деменции считают синдром мягкого когнитивного снижения – MCI (mild cognitive impairment). Этот синдром представляет собой состояние, переходное между физиологическим ослаблением познавательных функций, обусловленных старением, и начальной (доклинической) стадией деменции [6]. Синдром характеризуется пограничным расстройством когнитивных функций и, в том числе, памяти, однако степень их проявления не позволяет поставить диагноз деменции или БА. Данные о переходе преддементных состояний в деменцию очень вариативны, частота перехода от MCI к деменции колеблется от 5 до 17 % в год [10].

Принимая во внимание мультифакториальную модель нейродегенерации альцгеймеровского типа, требуется радикальный пересмотр концепции превентивной терапии «альцгеймеровской» деменции. Результаты многочисленных клинических исследований, предпринимавшихся в течение последних двух десятилетий и направленных на разные терапевтические цели (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антиоксиданты, эстрогены, нестероидные противовоспалительные средства, витамины, кардиотропные препараты, статины и др.), оказались негативными [8]. Ни в одном из них не было получено значимого подтверждения

превентивного эффекта, т.е. возможности предупредить или значительно замедлить развитие деменции.

В этих условиях представляется целесообразным переход к новым превентивным терапевтическим стратегиям, направленным не столько на отдельные механизмы патологического процесса или его последствия, сколько на усиление эндогенной системы защиты и восстановления мозга с помощью медикаментозных средств с мультимодальной (нейропротективной, нейрометаболической и нейротрофической) активностью.

Церетон (холина альфосцерат) может быть отнесен к нейропротективным препаратам с мультимодальными свойствами. Это полусинтетический дериват лецитина, который в условиях парентерального или перорального применения проникает через гематоэнцефалический барьер, усиливает церебральный фосфолипидный метаболизм и увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что холина альфосцерат улучшает обучение и память у экспериментальных животных через механизмы синаптической передачи, а также уменьшает возраст-зависимые структурные изменения в лобной коре и гиппокампе крыс [15]. Кроме того, препарат усиливает фосфолипидный и глицеролипидный синтез, тем самым позитивно отражаясь на функциональном состоянии клеточных мембран [5, 13]. Наряду с этим холина альфосцерат положительно влияет на увеличение массы тела рибосом и митохондрий, а также на регуляцию процесса фосфорилирования в нейронах, и тем самым – на состояние их цитоскелета [7].

К настоящему времени проведен целый ряд клинических испытаний препарата при деменциях позднего возраста и в том числе при БА [12]. Дизайны и продолжительность курсов в этих испытаниях различались, но результаты всех исследований привели к однозначному выводу о позитивном влиянии препарата на когнитивные и аффективные расстройства у больных с мягкой и умеренной деменцией [4]. Эффективность холина альфосцерата изучалась и в работах отечественных авторов при хронической недостаточности мозгового кровообращения, в восстановительном периоде инсульта, при метаболическом синдроме и др. [2, 3].

Основываясь на данных о фармакологических эффектах холина альфосцерата и доказательствах его эффективности при лечении когнитивных расстройств как при БА, так и при деменции и когнитивных нарушениях иной этиологии, мы предположили, что этот препарат может стать одним из лекарственных средств мультимодального нейропротективного действия, которые целесообразно изучить для применения в рамках новых терапевтических стратегий, направленных на предупреждение или замедление развития деменции, обусловленной БА. Для этого было необходимо изучить возможные отсроченные эффекты холина альфосцерата у лиц из группы риска, т.е. у пожилых пациентов с амнестическим типом синдрома МСІ,

который в большей части случаев представляет собой додементную (симптоматическую) стадию БА.

Цель исследования: оценить немедленные и отсроченные эффекты трехмесячной курсовой терапии препаратом «Церетон» (холина альфосцерат) у пациентов с анамнестическим синдромом МСІ.

В соответствии с целью исследования были определены следующие задачи:

1. Оценить эффективность и безопасность курсовой терапии «Церетоном».
2. Выяснить наличие отсроченного эффекта (через 7–9 месяцев после завершения курсовой терапии).
3. Проанализировать эффективность двух курсов терапии «Церетоном» в течение года.
4. Определить вероятность длительной (в течение года) стабилизации когнитивного функционирования пациентов, леченных «Церетоном».

Материал и методы

В исследовании участвовала группа пожилых лиц (50 человек), состоявшая из 40 женщин и 10 мужчин, в возрасте от 52 до 82 лет (средний возраст 68,8 года), состояние которых соответствовало критериям диагностики синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа – аМСІ (amnesic mild cognitive impairment). Все пациенты принимали «Церетон» в капсулах по 400 мг три раза в день (1200 мг в сутки) в течение трех месяцев, в том числе 15 человек получили два курса такой терапии в течение года. Для оценки эффективности лечения пациенты трижды (перед курсом лечения и на 45-й и 90-й дни) тестировались по следующим шкалам:

- 1) MMSE (Mini-Mental State Examination) – мини-тест оценки когнитивных функций;
- 2) FAB (Frontal Assessment Battery: Motor series, Selective attention) – батарея лобной дисфункции;
- 3) MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) – оценка звуковых и категориальных ассоциаций;
- 4) тест рисования часов;
- 5) BNT (Boston Naming Test) – Бостонский тест называния;
- 6) тест запоминания 10 слов;
- 7) тест отсроченного воспроизведения 10 слов.

Пациенты, пролеченные дважды в течение года, дополнительно были обследованы по той же схеме.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6. Для описания выборочного распределения количественных признаков, распределенных по отличному от нормального закона распределения, использовалась медиана (Me) и верхний (Q_{25}) и нижний квартили (Q_{75}) – интерквартильный размах. Для сопоставления двух групп по количественным признакам использовались непараметрические методы статистического анализа – критерий Вилкоксона для связанных групп с оценкой уровня статистической значимости (при $p \leq 0,05$).

Проведение данного исследования соответствовало Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотру от 2000 г. и этическим стандартам локального этического комитета ФГБНУ НЦПЗ – учреждения, в котором была выполнена работа.

Результаты исследования

Значимое улучшение когнитивного функционирования пациентов было установлено по всем использовавшимся психометрическим шкалам, кроме батареи лобной дисфункции и теста рисования часов, которые были исходно представлены максимальными оценками, что свидетельствовало о сохранности соответствующих функций у контингента обследованных. Медиана оценок по шкале MMSE значимо возросла к 45-му дню лечения и достигла максимального показателя к моменту завершения терапии. Анализ среднегрупповой терапевтической динамики (изменение медианы оценок) по Бостонскому тесту называния показал ее статистически значимое увеличение по сравнению с исходной оценкой как к 45-му, так и к 90-му дням лечения. По данным оценки теста «Вербальные ассоциации» было выявлено значимое увеличение показателей к 45-му и 90-му дням. При анализе динамики оценок по тесту «Категориальные ассоциации» также установлено значимое повышение их медианы оценок на 45-й и 90-й дни терапии по сравнению с исходными показателями (табл. 1).

Анализ терапевтической динамики по тесту «Воспроизведение 10 слов» показал статистически значимое увеличение показателей непосредственного и отсроченного воспроизведения уже к 45-му дню терапии (на 1 балл). К моменту завершения курса лечения медиана оценки прямого воспроизведения 10 слов незначительно уменьшилась, но ее показатели остались на статистически значимо более высоком уровне по сравнению с оценкой до начала терапии. Показатели отсроченного воспроизведения 10 слов к 90-му дню лечения улучшились на 2 балла по сравнению с исходной оценкой (табл. 1).

15 пациентов с синдромом aMCI, как сказано выше, прошли на протяжении года повторный курс терапии. Медиана интервала между окончанием первого и началом второго курса лечения составила 8,5 месяца, что позволило выяснить, сохраняется ли терапевтический эффект, достигнутый к окончанию первого курса лечения.

При сравнении показателей когнитивного функционирования между окончанием 1-го и началом 2-го курса терапии (табл. 2) оказалось, что медианы оценок по шести когнитивным тестам ухудшились. Однако только по трем тестам (MMSE, звуковые и категориальные ассоциации) отмечено значимое снижение, а по остальным тестам ухудшение оценок было клинически незначимым. Таким образом, хотя и было констатировано отсутствие значимого

Таблица 1

Динамика показателей когнитивного функционирования у пациентов с синдромом aMCI при терапии «Церетоном»

Когнитивный тест	0 день		45 день		p	90 день		p
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅		Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	
MMSE, баллы	28	27–29	29	28–29	0,00024	30	29–30	0,00030
FAB, баллы	15	15–15	15	15–15	0,10881	15	15–15	0,17971
Тест рисования часов, баллы	10	9–10	10	10–10	0,05311	10	10–10	0,06298
Запоминание 10 слов, абс.	6,3	6,0–7,3	7,3	6,0–8,0	0,00011	7	6,0–8,3	0,00766
Воспроизведение 10 слов, абс.	5,0	4,0–8,0	6,0	4,0–8,0	0,00952	7	5–9	0,00024
Вербальные ассоциации, баллы	14	12–16	17	14–19	0,00017	19	14–20	0,00002
Категориальные ассоциации, баллы	17	14–20	20	16–20	0,00006	20	17–20	0,00024
BNT, баллы	50	49–52	52	51–53	0,00004	54	52–55	0,00001

Таблица 2

Динамика показателей когнитивного функционирования у пациентов с синдромом aMCI на 1-м и 2-м курсах терапии «Церетоном»

Когнитивный тест	1-й курс				2-й курс				p ¹	p ²	p ³	p ⁴
	начало		окончание		начало		окончание					
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅				
MMSE, баллы	27	26–28	30	30–30	29	27–29	30	29–30	0,0067	0,0496	0,5394	0,0033
FAB, баллы	15	13–15	15	15–15	15	15–15	15	14–15	0,3613	0,0934	1,0000	0,0592
Тест рисования часов, баллы	9	9–10	10	10–10	10	10–10	10	10–10	1,0000	0,0180	1,0000	0,0180
Запоминание 10 слов, абс.	6,7	6,0–7,0	7,7	6,3–8,3	7,0	6,0–7,7	7,3	6,7–8,3	0,2348	0,4630	0,4000	0,0413
Воспроизведение 10 слов, абс.	6,0	5,0–8,0	7,5	7,0–9,0	6,0	5,0–9,0	8,0	6,0–9,0	0,3268	0,2411	0,8000	0,0381
Вербальные ассоциации, баллы	13	12–16	18	16–19	15	12–17	20	16–20	0,0277	0,4101	0,0303	0,0076
Категориальные ассоциации, баллы	16	14–16	20	18–20	17	15–20	20	16–20	0,0244	0,0869	1,0000	0,0027
BNT, баллы	49	47–50	53	51–54	50	49–52	54	52–55	0,0869	0,1681	0,5333	0,0021

¹ Окончание 1-го и начало 2-го курса.

² Начало 1-го и 2-го курсов.

³ Окончание 1-го и 2-го курсов.

⁴ Начало 1-го и окончание 2-го курсов.

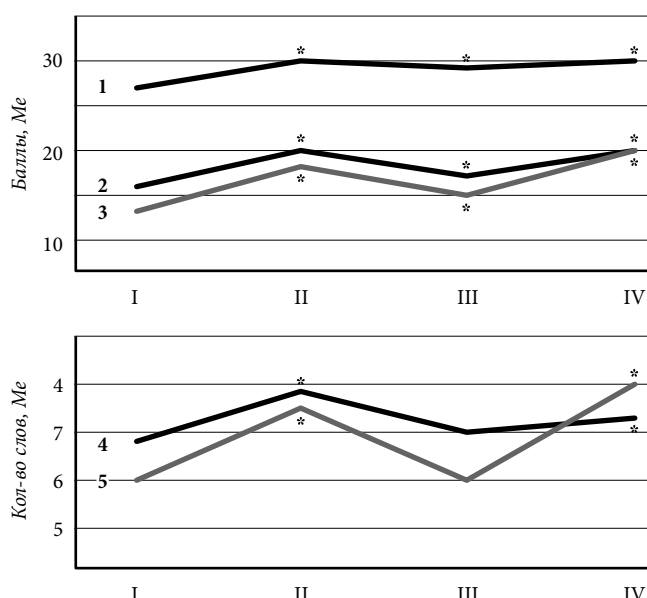


Рис. Динамика показателей когнитивного функционирования пациентов с синдромом аМСИ:

1 – MMSE, 2 – категориальные ассоциации, 3 – вербальные ассоциации, 4 – запоминание 10 слов, 5 – воспроизведение 10 слов; I – 1-й курс 0-й день; II – 1-й курс 90-й день; III – 2-й курс 0-й день; IV – 2-й курс 90-й день; * различия значимы по сравнению с оценкой до начала 1-го курса терапии.

долговременного (в среднем на период 8,5 месяца) терапевтического эффекта в отношении когнитивного функционирования пациентов с аМСИ после окончания трехмесячного курса терапии «Церетоном», однако средние оценки по большинству тестов оказались к началу 2-го курса терапии выше исходных показателей (т.е. к началу 1-го курса), а по двум тестам (MMSE и тест рисования часов) даже значимо превышали исходный уровень.

Тем не менее достигнутый к окончанию 1-го курса лечения терапевтический эффект оказался нестойким: когнитивное функционирование пациентов с аМСИ через 7–9 месяцев ухудшилось по большинству тестов. Однако при сравнении показателей когнитивного функционирования к началу 1-го и 2-го курсов терапии (разделенных временным промежутком в 10–12 месяцев) установлено, что даже по прошествии столь длительного времени состояние когнитивных функций оставалось на более высоком уровне по сравнению с исходным, а по отдельным тестам улучшение показателей даже достигало статистической значимости (рис.).

Кроме того, при сравнении показателей когнитивного функционирования к началу 1-го и к окончанию 2-го курса терапии оказалось, что по большинству когнитивных тестов даже через год после начала лечения наблюдалось статистически значимое улучшение исходных оценок, за исключением «Батарей лобной дисфункции», которая оказалась нерелевантной по отношению к пациентам с аМСИ (табл. 2).

Вместе с тем сравнительный анализ тестовых оценок к окончанию 1-го и 2-го курсов лечения показал, что в результате повторного курса пациенты с аМСИ

вновь достигали того же уровня когнитивного функционирования, который отмечался после 1-го курса, что свидетельствует о целесообразности повторения терапии «Церетоном» (желательно с полугодовым интервалом).

Ни у одного из больных, участвовавших в исследовании, при приеме препарата не наблюдалось негативных явлений.

Обсуждение полученных данных

За последние 25 лет, понятие синдрома МСИ эволюционировало от широкого определения набора симптомов, связанных с памятью и мышлением между нормальным старением и деменцией, до классификации этого симптомокомплекса в зависимости от типа нарушения высших корковых функций. При этом терапия легких когнитивных нарушений позднего возраста до сих пор мало изучена. В 2013 г. американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям провела оценку фармакологических и нефармакологических вмешательств для лечения когнитивных нарушений и нашла доказательства пользы терапии как додементных когнитивных нарушений, так и мягкой и умеренной деменций, обусловленной БА.

До настоящего времени выполнено мало исследований по применению холина альфосцерата при легких когнитивных изменениях. Результаты данного исследования показали, что курсовое лечение «Церетоном», несомненно, позволяет получить высокий терапевтический эффект в отношении когнитивного функционирования у пациентов с аМСИ. Препарат отличается хорошей переносимостью и безопасностью. Хотя достигнутый в результате курсового лечения эффект за 7–9 месяцев заметно убывает, уровень когнитивного функционирования пациентов даже после одного курса терапии длительно (около года) остается стабильным по сравнению с исходными показателями. При проведении повторного курса пациенты с аМСИ вновь достигают того же уровня когнитивного функционирования, который отмечался после первого курса приема препарата.

В ходе ранее проведенных клинических исследований установлена значимая эффективность холина альфосцерата у лиц с сосудистой деменцией, БА и возрастным когнитивным снижением [2–4, 9, 14]. При терапии холина альфосцератом у пациентов с МСИ наблюдалась тенденция укорочения латентности Р300 (электрофизиологический индикатор функционального состояния центральной нервной системы), тогда как при когнитивных нарушениях у пожилых латентность Р300 удлинялась, и эти изменения имели линейную зависимость от возраста [9]. Применение холина альфосцерата внутримышечно у больных МСИ сосудистого генеза показало, что даже терапия короткими курсами сопровождается положительной динамикой [3]. В свете ограниченных терапевтических результатов, полученных в последние десятилетия при лечении

БА ингибиторами холинэстеразы (ИХЭ) и в связи с наличием у этих препаратов нежелательных явлений, исследовали эффекты холина альфосцерата в ряде контролируемых исследований в рамках монотерапии и в сочетании с ИХЭ. Так, Е. Traini et al. [14] показали, что комбинированная терапия холина альфосцератом и донепезилом оказывает более существенное влияние на когнитивные функции, чем монотерапия ИХЭ у больных БА с сопутствующей сосудистой патологией. В других исследованиях получено подтверждение терапевтического эффекта холина альфосцерата изучением его биохимических эффектов, а именно – влияние препарата на метаболизм сфинголипидов [1, 4]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований холина альфосцерата в рамках проспективных терапевтических программ для определения его потенциала в реализации превентивных терапевтических стратегий у пациентов с высоким риском БА, в частности, у пожилых лиц с синдромом МСИ амнестического типа.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Алесенко А.В., Гаврилова С.И., Гутнер У.А. [и др.]. Исследование эффективности «Церетона» при мягком когнитивном снижении амнестического типа на основе тестирования маркеров липидной природы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 6. С. 21–27. Alesenko A.V., Gavrilova S.I., Gutner U.A. [et al.]. Detection of effective treatment of amnesic mild cognitive impairment with cereton by testing of lipids markers // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2017. No. 6. P. 21–27.
- Бадалян О.Л., Погосян А.С., Савенков А.А. [и др.]. Применение препаратов «Нейрокс» и «Церетон» в комплексном лечении цереброваскулярных заболеваний // Русский мед. журнал. 2011. Т. 19, № 12. С. 764–767. Badalyan O.L., Pogosyan A.S., Savenkov A.A. [et al.]. The use of Neurox and Cereton in the complex therapy of cerebrovascular diseases // Russky Meditsinsky Zhurnal. 2011. Vol. 19, No. 12. P. 764–767.
- Батышева Т.Н., Нестерова О.С., Отческая О.В. [и др.]. Применение «Церетона» у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза // Трудный пациент. 2009. № 4–5. С. 10–12. Batysheva T.N., Nesterova O.S., Otcheskaya O.V. [et al.]. Use of Cereton in patients with mild cognitive impairment of vascular genesis // Difficult patient. 2009. No. 4–5. P. 10–12.
- Гаврилова С.И., Алесенко А.В., Колыхалов И.В. [и др.]. Клинико-биологические эффекты церетона (альфосцерата холина) при лечении синдрома мягкого когнитивного снижения амнестического типа // Психиатрия. 2017. № 1. С. 5–15. Gavrilova S.I., Alesenko A.V., Kolyhalov I.V. [et al.]. Clinical and biological effects of cereton (choline alfoscerate) in the treatment of mild cognitive impairment of the amnesic type // Psychiatry. 2017. No. 1. P. 5–15.
- Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A. [et al.]. Chronic alpha-glycerilphosphorylcholine increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures // Pharmacol. Toxicol. 1994. Vol. 74. P. 95–100.
- Bachurin S.O., Gavrilova S.I., Samsonova A. [et al.]. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention // Pharmacol. Res. 2018. Vol. 129. P. 216–226.
- Ban T.A., Pansarasa R.M., Borra S. [et al.]. Choline alfoscerate in elderly patients with cognitive decline due to dementing illness // New Trends of Clinical Neuropharmacology. 1991. Vol. 5. P. 1–35.
- Fink H.A., Jutkowitz E., McCarten J.R. [et al.]. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: A systematic review // Ann. Intern. Med. 2018. Vol. 168, No. 1. P. 39–51.
- Han S.H., Jeong H.B., Park K.Y. [et al.]. P300 latency changes in patients with mild cognitive impairment after taking choline alfoscerate: A preliminary study // eNeurological Sci. 2018. Vol. 11. P. 5–8.
- Jongsiriyanyong S., Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: A review article // Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement. 2018. Vol. 33, No. 8. P. 500–507.
- Khachaturian Z.S., Khachaturian A.S., Thies W. The draft “National Plan” to address Alzheimer’s disease – National Alzheimer’s Project Act (NAPA) // Alzheimers Dement. 2012. Vol. 8, No. 3. P. 234–236.
- Scapicchio P.L. Revisiting choline alfoscerate profile: A new, perspective, role in dementia? // Int. J. Neurosci. 2013. Vol. 123. P. 444–449.
- Sigala S., Imperato A., Rizzonelli P. [et al.]. L-alpha-glycerilphosphorylcholine antagonizes scopolamine-induced amnesia and enhances hippocampal cholinergic transmission in the rat // Eur. J. Pharmacol. 1992. Vol. 21. P. 351–358.
- Traini E., Bramanti V., Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glyceril-phosphoryl-choline) an old choline- containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent // Curr. Alzheimer. Res. 2013. Vol. 10, No. 10. P. 1070–1079.
- Tomassoni D., Catalani A., Cinque C. [et al.]. Effects of cholinergic enhancing drugs on cholinergic transporters in the brain and peripheral blood lymphocytes of spontaneously hypertensive rats // Curr. Alzheimer. Res. 2012. Vol. 9. P. 120–127.

Поступила в редакцию 27.11.2018.

PROLONGED ALFOSCERATE EFFECTS IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF AMNESTIC MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

I.V. Kolykhalov, S.I. Gavrilova
Mental Health Research Center (34 Kashirskoye Shosse St. Moscow 115522 Russian Federation)

Objective: The objective is to assess immediate and delayed effects of three-months course therapy with a drug ‘Cereton’ (Choline alfoscerate) in patients with anamnestic syndrome of mild cognitive impairment (MCI).

Methods: 50 patients with MCI got a three-month course therapy with Cereton (Choline alfoscerate), dosage 1200 mg/day. 15 patients during a year repeated similar course of therapy. Neuropsychological tests were used to evaluate immediate and delayed effects.

Results: Statistically significant improvement is defined according to the majority of psychometric parameters as a result of single course. Though in 7–9 months after the end of therapy the final results of majority of tests worsened, the level of patients’ cognitive functioning remained at higher level as compared to the beginning of the therapy. Getting the refresher course of treatment patients with MCI reached the same level of cognitive functioning which was after the first course of therapy.

Conclusions: With course treatment with Cereton, a significant therapeutic effect was obtained in relation to the cognitive functioning of patients with MCI. The results indicate the promise of further studies of this drug in the framework of prospective therapeutic programs to determine its therapeutic potential in the implementation of preventive therapeutic strategies in individuals with a high risk of Alzheimer’s disease.

Keywords: mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease, therapy, Cereton

© Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Пономарева Е.В., 2019

УДК 616.894–053.8–085.214.31

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.23–28

«Мемантал» в лечении умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера

С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Е.В. Пономарева

Научный центр психического здоровья (115522 г. Москва, Каширское шоссе, 34)

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности полугодовой терапии с использованием препарата «Мемантал» у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера (БА), а также оценка влияния такого терапевтического подхода на уровень нагрузки на членов семей, осуществляющих уход и надзор за больными в домашних условиях. **Материал и методы.** Работа выполнена на группе из 30 пациентов с умеренной и тяжелой БА в возрасте от 55 до 84 лет. Проведен курс терапии «Меманталом» в течение 6 месяцев. Лечение начиналось с дозы 5 мг с последующим увеличением на 5 мг до достижения терапевтической дозы 20 мг/сутки, 1 раз утром. Оценка эффективности терапии проводилась до начала лечения и к окончанию 3-го и 6-го месяцев (шкалы MMSE, ADAS-Cog, NPI). Оценка нагрузки на лиц, ухаживающих за больными в домашних условиях, выполнялась по шкале RUD. **Результаты исследования.** Положительный эффект к окончанию курса терапии был достигнут в 63,3 % наблюдений. Значимое улучшение когнитивного функционирования пациентов по сравнению с исходным уровнем (шкалы MMSE и ADAS-Cog) наблюдалось уже к окончанию первого месяца. На протяжении последующих трех месяцев отмечалось незначительное нарастание позитивного эффекта в отношении когнитивного функционирования. Динамика показателей соответствующих пунктов шкалы NPI/NH подтвердила, что применение «Мемантала» способствует достоверному снижению стрессовой нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами. **Обсуждение полученных данных.** Исследование показало, что применение «Мемантала» в условиях полугодовой терапии у пациентов с БА на стадии умеренной и тяжелой деменции улучшает не только когнитивное и повседневное функционирование, но и ведет к редукции широкого спектра некогнитивных психических расстройств и тем самым способствует улучшению качества жизни.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, мемантин, мемантал

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется постепенной утратой памяти и других когнитивных функций (речи, праксиса, гнозиса, собственно мышления), а также способности выполнять повседневные виды деятельности вплоть до полного их распада. БА является наиболее частой причиной деменции в пожилом и старческом возрасте. Из-за старения населения численность мировой популяции лиц с БА неуклонно растет, в связи с чем это заболевание было признано ВОЗ одной из главных медико-социальных проблем современного мира. Ожидается, что рост численности таких больных станет в ближайшем будущем непосильным бременем не только для семей самих пациентов, но и для общества в целом. Многие авторы публикаций на эту тему именуют БА «молчаливой эпидемией» [12].

Клинические рекомендации по лечению БА, разработанные ведущими специалистами США и европейских стран, определили перечень лекарственных средств и последовательность их назначения по мере прогрессирования заболевания. В соответствии с этими рекомендациями препаратами выбора на стадии мягкой и умеренной деменции служат ингибиторы холинэстеразы донепезил, ривастигмин или галантамин, а на стадии умеренной и тяжелой БА – мемантин [9].

К настоящему времени, к сожалению, отсутствуют радикальные средства лечения и профилактики БА, поэтому наиболее реалистической целью ее терапии

считается замедление прогрессирования деменции и предупреждение появления (или редуцирование) связанных с ней поведенческих и психотических симптомов (бредовых, депрессивных, тревожных расстройств, агрессивного поведения, нарушения цикла сон-бодрствование и др.). Именно эти так называемые некогнитивные симптомы приводят к возрастанию уровня стресса и физической нагрузки среди ухаживающих лиц, а также повышают риск госпитализации больных или помещения их в учреждения, обеспечивающие пожизненный уход. Установлено, что не менее половины больных в экономически развитых странах и до 90 % пациентов в странах со средним и низким доходом не получают рекомендованные средства терапии БА, причина этого, как в низком уровне диагностики деменции, так и в отсутствии необходимой инфраструктуры для лечения таких больных. Кроме того, ограничения в применении средств патогенетической терапии в долгосрочной перспективе как за рубежом, так и в России в значительной мере связаны с затратностью лечения. В частности, об этом свидетельствуют данные Ю.Б. Белоусова и др. [1]: в отечественном здравоохранении препараты с доказанной эффективностью (ингибиторы холинэстеразы и мемантин) получают не более 1,6 % пациентов с БА или другой деменцией. Внедрение в клиническую практику более дешевых, но высококачественных дженериков, может внести весомые изменения в крайне неблагоприятную ситуацию с лечением БА в отечественном здравоохранении. Помимо терапевтического эффекта, способствующего улучшению качества жизни и самих пациентов, и членов их семей, долгосрочная терапия

деменции позволяет существенно сократить прямые и косвенные расходы в связи с деменцией, как для семей больных, так и для отечественного здравоохранения и общества в целом [2, 5].

Необходимость обеспечения домашнего ухода за больным с умеренной или тяжелой деменцией вынуждает по крайней мере одного из членов семьи оставить работу либо перейти на сокращенный график работы или же прибегнуть к найму сиделки, что увеличивает так называемые косвенные затраты семьи. В связи с этим широкое внедрение методов терапии, способной не только улучшить состояние больного, но и уменьшить моральное, физическое и материальное «бремя» ухаживающих лиц и семей в целом можно назвать чрезвычайно актуальной задачей.

Мемантин – низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов, который физиологически активирует их в процессе нейрональной передачи сигнала (например, при обучении) и одновременно блокирует обусловленную нейродегенеративным процессом патологическую активацию этих рецепторов. Данные ряда доклинических исследований, выполненных на моделях нейродегенерации таких структур, как холинергическое базальное ядро Мейнерта, показали наличие у мемантина, помимо симптоматического, также и нейропротективного эффекта. Эти структуры весьма важны для реализации обучения, и именно они в наибольшей мере поражаются при БА уже на ранних стадиях заболевания. К настоящему времени накоплены многочисленные доказательства терапевтической эффективности мемантина при умеренной и тяжелой БА, свидетельствующие о способности такой терапии повысить функциональные возможности больного в повседневной жизни, а также существенно уменьшить нагрузку на обслуживающий персонал или членов семей, осуществляющих уход за пациентами в домашних условиях [7, 11, 15].

В целом ряде исследований последнего десятилетия была установлена экономическая эффективность долговременной терапии с использованием мемантина у больных с умеренной и тяжелой БА [2, 5, 14]. Как известно, в России большинство пациентов попадает в поле зрения служб здравоохранения только на стадии умеренной или даже тяжелой деменции. В этой связи можно было бы ожидать, что в соответствии с клиническими рекомендациями значительная часть таких больных должна лечиться мемантином. Однако, по данным Е.Б. Любова [5], в действительности доля лиц с БА, которые получают мемантин, оказалась ничтожно малой. Возможным объяснением такой ситуации может служить как отсутствие достоверной и доступной для врачей и родственников больных информации о пользе такой терапии даже на продвинутых стадиях деменции, так и чрезмерная для населения России затратность лечения оригинальным мемантином, который до недавнего времени оставался единственным препаратом, доступным для лечения.

«Меманталь» – один из зарегистрированных в России генерических препаратов мемантина. Его

клиническая эффективность при лечении БА впервые была установлена В.А. Куташевым и А.С. Самсоновым [4]. В работах О.Ю. Ширияева и др. [6] получены убедительные доказательства терапевтической эквивалентности «Меманталь» оригинальному мемантину при аналогичной продолжительности терапии. Фармакоэкономический анализ, проведенный авторами, показал стоимостное преимущество «Меманталь» по сравнению с акатинолом мемантином. По данным авторов, среднегодовая стоимость лечения этим препаратом при аналогичной продолжительности терапии вдвое ниже стоимости лечения оригинальным мемантином. Опыт клинического применения «Меманталь» у лиц с умеренной и тяжелой БА в рамках трехмесячного курса, проанализированный сотрудниками отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ, также свидетельствует о его эффективности в отношении как собственно когнитивного, так и повседневного функционирования пролеченных, а также о его возможности редуцировать имевшиеся у больных поведенческие и психотические симптомы БА [3].

Цель настоящей работы: анализ эффективности и безопасности полугодовой терапии с использованием препарата «Меманталь» у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией, обусловленной БА, а также оценка влияния такого терапевтического подхода на уровень нагрузки на членов семей, осуществляющих уход и надзор за больными в домашних условиях.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на группе из 30 пациентов с умеренной и тяжелой БА в возрасте от 55 до 84 лет (медиана возраста 74 года), обратившихся за помощью в отделение болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ. Умеренная степень деменции была диагностирована в 15, тяжелая – в 15 случаях. Лечение начиналось с периода постепенного титрования дозы препарата: вслед за начальной дозой (5 мг) еженедельно дозировка повышается на 5 мг. Терапевтическая доза «Меманталь» составляла 20 мг, препарат принимался внутрь, один раз утром в одно и то же время, независимо от приема пищи. Продолжительность курса – 6 месяцев.

Для данного клинического исследования пациенты должны были удовлетворять следующим критериям включения:

- подписанное письменное информированное согласие на участие в исследовании, возможность и желание находиться под наблюдением исследователя в течение предусмотренного времени;
- для женщин – состояние постменопаузы или отсутствие способности к зачатию по другим причинам (гистерэктомия, стерилизация и др.);
- оценка по шкале Хачински 4 балла и менее;
- оценка по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) в диапазоне от 6 до 18 баллов на момент скринингового визита;

- наличие нейровизуализационных признаков, соответствующих диагнозу БА по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии;
- постоянно проживающий совместно с пациентом родственник или другой попечитель, который осуществляет наблюдение и ухаживает за больным, в том числе контролирует прием препарата.

Критерии исключения:

- отказ от согласия – пациент в любое время может прекратить свое участие в исследовании по любой причине;
- ограничения в возможности приема препарата внутрь;
- наличие сопутствующих нестабильных соматических заболеваний: любые состояния, которые непосредственно угрожают жизни больного, злокачественные новообразования, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, угрожающие аритмии или неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный или нестабильный сахарный диабет или другие эндокринопатии в стадии декомпенсации, декомпенсированная сердечная, легочная, печеночная или почечная недостаточность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сифилис или другая инфекция, судороги в анамнезе;
- клинически значимые другие неврологические или психические заболевания: эпилепсия, рассеянный склероз, опухоль головного мозга, нейроинфекции, болезнь Паркинсона и другие первично-дегенеративные и дисметаболические поражения головного мозга, нормотензивная гидроцефалия, алкоголизм и другие пристрастия к употреблению психоактивных веществ, шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, униполярное аффективное расстройство и другие психотические состояния;
- грубый двигательный или сенсорный дефект, а также другие нарушения, которые затрудняли бы оценку первичных или вторичных параметров эффективности терапии: параличи или глубокие парезы конечностей любой этиологии, грубые нарушения зрения или слуха, соматической чувствительности, изменения сознания или поведения, выраженные галлюцинаторные расстройства, а также любые другие нарушения, которые не позволяют провести запланированные исследования в полном объеме;
- одновременное проведение иной когнитивной терапии, которая способна исказить результаты исследования или неблагоприятно взаимодействовать с исследуемым препаратом;
- наличие брадикардии (частота сердечных сокращений менее 50).

Все 30 пациентов, принявших участие в исследовании, на протяжении не менее 14 дней до начала лечения и на протяжении всего периода исследования не принимали никаких препаратов, оказывающих модулирующее действие на состояние когнитивных функций, в том числе ингибиторов холинэстеразы, антагонистов NMDA-рецепторов, пептидных препаратов,

антиоксидантов, ноотропов, нейролептиков и антидепрессантов с выраженными антихолинергическими эффектами, а также лекарственных средств, изменяющих абсорбцию препарата «Меманталь» или урежающих частоту сердечных сокращений.

У большинства пациентов отмечались хронические соматические заболевания. Так, 18 из них страдали гипертонической болезнью, у 6 выявлена ишемическая болезнь сердца, у 4 – хронический пиелонефрит, у 3 – артрозо-артрит различных суставов, у 3 – гиперплазия и аденома простаты и у 2 – сахарный диабет. Соматическое состояние всех больных к началу терапии было компенсированным.

Анализировались эффекты препарата до начала лечения, к окончанию 3-го и 6-го месяцев терапии. Для оценки терапевтической динамики когнитивного функционирования использовались краткая шкала оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination) и шкала CGI (Clinical Global Impression) [10] и шкалы оценки когнитивных нарушений при БА (ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale) [13]. Выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась по нейропсихиатрическому опроснику NPI (Neuropsychiatric Inventory) [8]. Для определения нагрузки на лиц, ухаживающих за больными, применялся опросник RUD (Resource Utilization in Dementia). Оценка нагрузки по этой шкале выполнялась до начала лечения и к окончанию 6-го месяца терапии.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 6. Вычисляли среднюю арифметическую (M) и ее стандартное отклонение (s). Для описания выборочного распределения количественных признаков, распределенных по отличному от нормального закону распределения, использовалась медиана (Me) и верхний (Q_{25}) и нижний квартили (Q_{75}). Для сопоставления двух групп по количественным признакам применялись непараметрические методы статистического

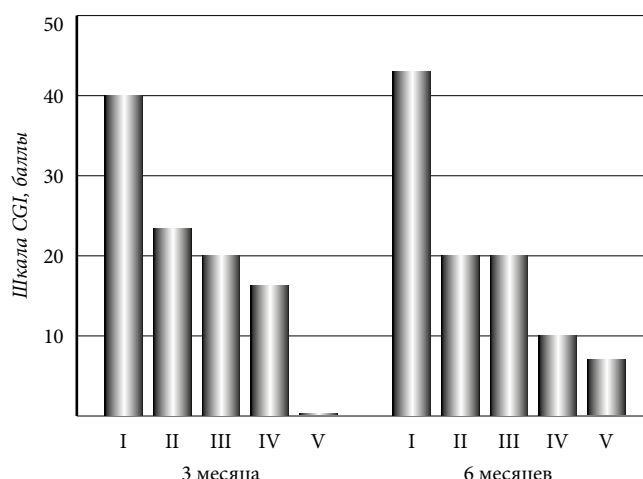


Рис. 1. Эффективность терапии «Меманталем» по общему клиническому впечатлению:

I – умеренное улучшение, II – минимальное улучшение, III – без изменений, IV – минимальное ухудшение, V – умеренное ухудшение.

Таблица 1

Терапевтическая динамика когнитивного функционирования при терапии «Меманталем»

Шкала	Показатель, баллы					
	0 день		3 мес.		6 мес.	
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅
MMSE	12,0	11,0–14,0	14,0*	13,0–17,0	14,5*	11,0–16,5
ADAS-Cog	43,0	38,0–48,0	41,0*	31,0–46,0	40,5*	34,0–45,0

* Различия статистически значимы по сравнению с оценкой до начала терапии (0 день).

исследования был отмечен у 63,3 % от общего числа включенных в исследование больных, при этом у 43,3 % улучшение было оценено как умеренно выраженное. У 20 % пациентов изменений состояния не наблюдалось, а у 16,7 % больных состояние ухудшилось (рис. 1).

Значимое улучшение когнитивного функционирования пациентов по сравнению с исходным уровнем (шкалы MMSE и ADAS-Cog) наблюдалось уже к окончанию первого месяца терапии «Меманталем». На протяжении последующих трех месяцев отмечалось незначительное нарастание позитивного эффекта в отношении когнитивного функционирования (табл. 1).

Таблица 2

Тяжесть некогнитивных психических расстройств по шкале NPI/NH к началу и после окончания терапии «Меманталем»

Расстройство	Тяжесть по шкале NPI/NH, баллы				
	0 день		6 месяцев		P
	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	Me	Q ₂₅ –Q ₇₅	
Бредовые расстройства	6,0	4–8	3,5	3–4	0,17971
Галлюцинации	3,0	2–4	1,0	0–3	0,17971
Ажитация/агрессия	4,0	3–4	1,0	0–2	0,01171
Депрессия	2,5	1–4	1,0	0–1	0,00768
Тревога	4,0	4–4	1,0	0–1	0,00221
Апатия	4,0	4–6	3,0	1–4	0,01790
Раздражительность	4,0	3–9	1,0	0–3	0,00506
Аберрантное моторное поведение	12,0	8–12	12,0	7–12	0,87892
Расстройство сна	4,0	2–4	1,5	3–6	0,10832
Суммарная оценка	15,0	9–21	6,0	1–14	0,00018
Стрессовая нагрузка*	7,0	5,5–11	2,5	1–5	0,00013

* На лицо, ухаживающее за больным.

анализа – критерий Вилкоксона для связанных групп с оценкой уровня статистической значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

В соответствии с общим клиническим впечатлением, о характере изменений состояния больных (шкала CGI) положительный эффект на момент завершения

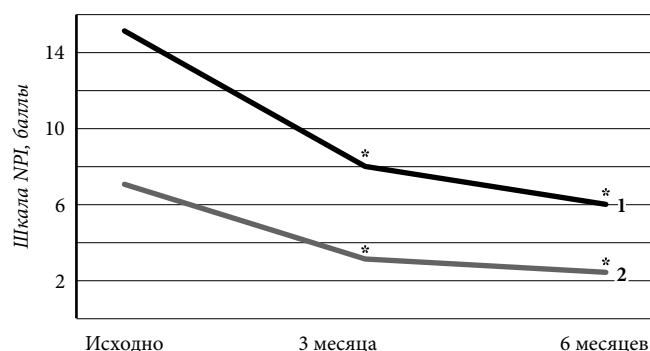


Рис. 2. Редукция поведенческих и психических расстройств у пациентов с БА и стрессовой нагрузки на ухаживающих:

1 – суммарная оценка по шкале, 2 – стрессовая нагрузка на ухаживающего; * различия достоверны по сравнению с исходной оценкой.

за пациентами (табл. 2).

Анализ отдельных некогнитивных признаков, представленных в шкале NPI показал, что к окончанию терапии достоверная положительная динамика отмечена как по суммарному показателю, так и по большинству симптомов. Значимая положительная динамика в процессе терапии «Меманталем» наблюдалась в отношении депрессии, тревоги, апатии, агрессии

за пациентами (табл. 2).

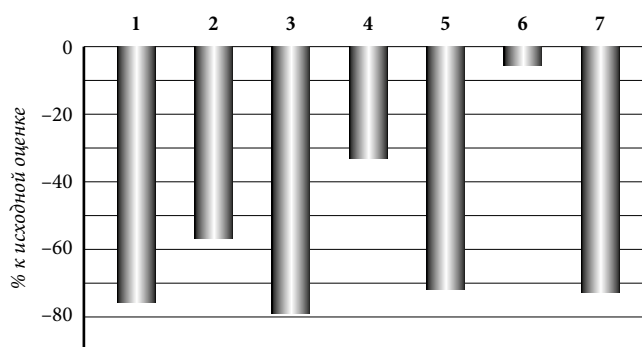


Рис. 3. Редукция некогнитивных психических расстройств к окончанию терапии «Меманталем»:

1 – агрессия, 2 – депрессия, 3 – тревога, 4 – апатия, 5 – раздражительность, 6 – аберрантное моторное поведение, 7 – расстройства сна.

Таблица 3

Распределение времени, затрачиваемого на уход за больным до начала терапии и к моменту ее окончания

Процедура	Затраченное время (М±s), часы		Уменьшение времени, %
	до лечения	через 6 мес.	
Уход ^а	3,0±1,7	2,9±2,2	3,3
Обслуживание ^б	3,0±1,5	2,5±1,4	16,7
Присмотр ^в	2,5±2,3	1,7±2,9*	32,0
Общее время:	8,5±4,6	7,1±4,9*	16,5

^а Прием пищи, одевание, туалет, личная гигиена, купание и прогулки.

^б Покупка и приготовление еды, уборка, стирка, поездки, прием лекарств.

^в Избегание опасных действий.

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

и раздражительности. Не отмечено значимой положительной динамики только в отношении расстройств сна и поведения в ночное время, а также выраженности бредовых и галлюцинаторных симптомов и аберрантного моторного поведения (рис. 3). Незначимая редукция таких симптомов скорее всего была связана с их малой частотой в данной выборке.

Уход за больными, включенными в настоящее исследование, осуществляли супруги пациентов (19 человек) и дети (9 человек) в возрасте от 25 до 84 лет. Еще за двумя пациентами ухаживали платные сиделки. Совместно с больными проживали 26 человек и 4 человека регулярно посещали пациентов не реже 3–4 раз в неделю. Среднегрупповой показатель (по шкале RUD) продолжительности времени, которое ухаживающие тратили на уход и присмотр за своими пациентами до начала лечения, составил 8,5 часа в день. К окончанию курса этот показатель сократился на 16,5 %. Время, затрачиваемое собственно на присмотр за больным, значимо уменьшилось (на 0,8 часа), а время, затрачиваемое на уход и обслуживание пациентов, изменилось недостоверно (табл. 3).

Терапия «Меманталем» положительно влияла и на возможность лиц, ухаживающих за пациентами с БА, посещать свои рабочие места. 16 человек (53,3 %) из ухаживающих к моменту начала терапии продолжали работать. При средней продолжительности рабочей недели 40 часов, до начала терапии «Меманталем» из-за необходимости ухода за больными они были вынуждены пропускать 0,8 полных рабочих дня и 0,9 неполных рабочих дня в месяц. К окончанию курса пропуск полных рабочих дней уменьшился до 0,53, а неполных – до 0,3 дней, причем сокращение пропусков неполных рабочих дней было статистически значимо ($p=0,00179$).

Нежелательные явления в период терапии «Меманталем» отмечены у двух пациентов. У женщины, страдавшей хроническим пиелонефритом на четвертом месяце терапии произошло обострение воспалительного процесса, которое купировалось через 10 дней после назначения соответствующего лечения.

У другого пациента в начале 5-го месяца курса развился острый холецистит, в связи с чем было проведено хирургическое вмешательство (холецистэктомия). Послеоперационный период осложнился гипостатической пневмонией, лечение которой потребовало назначения антибиотиков и продолжалось 14 дней. После выписки из общесоматического стационара психическое состояние больного заметно ухудшилось. Оба нежелательных явления не были непосредственно связаны с лечением «Меманталем».

Обсуждение полученных данных

Лечение пациентов с БА предполагает комплексный подход при назначении медикаментозной терапии, которая должна быть направлена не только на когнитивные расстройства, но и на коррекцию сопутствующих поведенческих и психотических нарушений. «Меманталь» – один из препаратов базисной антидементной терапии БА на этапе умеренной и тяжелой деменции. Проведенное исследование показало его положительный эффект в отношении когнитивных функций по шкалам MMSE и ADAS-Cog, что было также установлено у большей части пролеченных пациентов (63,3 %) оценкой по шкале CGI. Полученные результаты подтверждают данные предшествующих клинических исследований «Мемантала» в психиатрической практике [3, 4, 6].

Помимо улучшения показателей когнитивного и повседневного функционирования больных в исследовании было отмечено положительное влияние «Мемантала» в отношении широкого спектра не-когнитивных психических расстройств. Значимая положительная динамика в процессе терапии наблюдалась преимущественно в отношении депрессии, тревоги, апатии, агрессии и раздражительности. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследований, в которых также была доказана эффективность мемантина не только в отношении когнитивных функций, но и поведенческих расстройств у пациентов с БА [11]. Исследователи также отмечали наибольшее влияние мемантина на симптомы агрессии и раздражительности, которые на фоне терапии становились менее выраженными, или отмечалась задержка их появления по мере утяжеления деменции.

Важной задачей исследования было оценить, может ли применение «Мемантала» облегчить бремя ухода за больными, страдающими умеренной и тяжелой деменцией, которая сопровождается большой стрессовой нагрузкой на лиц, ухаживающих за ними. Анализ динамики показателей соответствующих пунктов шкалы NPI подтвердил, что применение изучаемого препарата способствовало достоверному снижению нагрузки подобного рода.

Таким образом, полученные результаты клинического исследования свидетельствуют о достоверной

эффективности и безопасности длительного применения «Мемантала» в дозе 20 мг/сутки для лечения умеренной и тяжелой БА. Это позволяет не только сохранить когнитивное функционирование пациентов на уровне, предшествовавшем началу терапии, но и дает возможность достоверно уменьшить проявления когнитивного дефицита и длительно поддерживать возможности физического самообслуживания. В то же время лечение «Меманталем» приводит к уменьшению выраженности у больных БА поведенческих и психотических симптомов деменции и снижает стрессовую нагрузку на лиц, осуществляющих уход за этими пациентами.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. [и др.]. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России // Качественная клиническая практика. 2009. № 1. С. 3–28.
Belousov Yu.B., Zyryanov S.K., Belousov D.Yu. [et al.]. Clinical and economic aspects of the therapy of Alzheimer's disease in Russia // Good clinical practice. 2009. No. 1. P. 3–28.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Герасимов Н.П. [и др.]. Новая форма специализированной помощи пожилым больным с деменцией: эпидемиологические и фармако-экономические аспекты // Журнал социальной и клинической психиатрии. 2008. № 2. С. 36–40.
Gavrilova S.I., Kalyn Ya.B., Gherasimov N.P. [et al.]. A new form of specialized care for elderly people with dementia (organizational and pharmacoeconomic issues) // Journal of Social and Clinical Psychiatry. 2008. No. 2. P. 36–40.
3. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Кулик А.С. [и др.]. Опыт клинического применения препарата «Меманталь» у пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 2. С. 52–57.
Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Kulik A.S. [et al.]. Clinical experience of the use of Memantal in patients with moderate and severe Alzheimer's disease // Journal of Neurology and Psychiatry by S.S. Korsakov. 2016. Vol. 116, No. 2. P. 52–57.
4. Куташев В.А., Самсонов А.С. Комплаентность и качество терапии болезни Альцгеймера при приеме «Мемантала» // РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2014. № 11. С. 1603–1607.
Kudashev V.A., Samsonov A.S. Compliance and quality of treatment of Alzheimer's disease by Memantal // Russian Medical Journal. Neurology. Psychiatry. 2014. No. 11. P. 1603–1607.
5. Любов Е.Б. Фармакоэкономический прогноз длительной терапии акатинолом (мемантином) болезни Альцгеймера // Журнал социальной и клинической психиатрии. 2011. № 3. С. 84–88.
Lubov E.B. Pharmacoeconomic prognosis for long-term treatment of Alzheimer patients with akatinol (memantine) // Journal of Social and Clinical Psychiatry. 2011. No. 3. P. 84–88.
6. Ширияев О.Ю., Шаповалов Д.Л., Полозова Т.М. [и др.]. Сравнение эффективности и безопасности «Мемантала» и оригинального препарата мемантин при легкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 10. С. 61–66.
Shiryaev O.Yu., Shapovalov D.L., Polozova T.M. [et al.]. A comparison of the efficacy and safety of Memantal and original memantine in the treatment of mild and moderate dementia in Alzheimer's disease // Journal of Neurology and Psychiatry by S.S. Korsakov. 2015. Vol. 115, No. 10. P. 61–66.
7. Bullock R. Efficacy and safety of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: The evidence to date // Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2006. Vol. 20, No. 1. P. 23–29.
8. Cummings J.L., Mega M., Gray K. [et al.]. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia // Neurology. 1994. Vol. 44, No. 12. P. 2308–2314.
9. Farlow M.R., Cummings J.L. Effective pharmacologic management of Alzheimer disease // American Journal of Medicine. 2007. Vol. 120. P. 388–397.
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State. A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of Psychiatry Research. 1975. No. 12. P. 189–198.
11. Grossberg G.T., Pejović V., Miller M.L., Graham S.M. Therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2009. Vol. 27, No. 2. P. 164–172.
12. Mahoney R., Regan C., Katona C. Anxiety and depression in family caregivers of people with Alzheimer disease: the LASER-AD study // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2005. Vol. 13. P. 795–801.
13. Mohs R.C., Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) // Psychopharmacology Bulletin. 1988. Vol. 24, No. 2. P. 627–628.
14. Plosker G.L., Lyseng-Williamson K.A. Memantine: A pharmacoeconomic review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease // Pharmacoeconomics. 2005. Vol. 23, No. 2. P. 193–206.
15. Reisberg B., Doody R., Stöfler A. [et al.]. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease // New England Journal of Medicine. 2003. Vol. 348. P. 1333–1341.

Поступила в редакцию 28.11.2018.

MEMANTAL IN THE TREATMENT OF MODERATE AND SEVERE ALZHEIMER'S DISEASE

S.I. Gavrilova, I.V. Kolykhalov, E.V. Ponomareva
Mental Health Research Center (34 Kashirskoye Shosse St. Moscow 115522 Russian Federation)

Objective: The study objective is to analyze the effectiveness and safety of semi-annual therapy with the use of drug Memantal in patients with moderate and severe dementia cause by Alzheimer's disease.

Methods: The study was performed on a group of 30 patients with moderate and severe Alzheimer's disease aged from 55 to 84 y.o. A course of therapy with Memantal was given during 6 months. Treatment began with a dose of 5 mg, followed by an increase of 5 mg to achieve a therapeutic dose of 20 mg/day, 1 time in the morning. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out before the start of treatment and by the end of the 3rd and 6th months (MMSE, ADAS-Cog, NPI). The assessment of the impact on caregivers at home was performed according to RUD.

Results: A positive effect was achieved in 63.3 % of cases by the end of the course of therapy. A significant improvement in the cognitive functioning of patients compared to the baseline (MMSE and ADAS-Cog) was observed by the end of the first month of the study. Over the next three months, there was a slight increase in the positive effect on cognitive functioning. The dynamics of the indicators of the corresponding points of the NPI/NH scale confirmed that the use of Memantal contributes to a significant reduction in the stress load on caregivers.
Conclusions: The study showed that the use of Memantal in the conditions of semi-annual therapy in patients with Alzheimer's disease at the stage of moderate and severe dementia improves not only cognitive and daily functioning, but also leads to the reduction of a wide range of non-cognitive mental disorders and thereby improves the quality of life of patients.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, Memantin, Memantal

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 23–28.

© Соляник Е.В., Шевченко Е.И., Ким А.Ю., Якухная Е.В., 2019

УДК 616.12–008.331.1–06:616.61–002.2–085

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.29–32

Особенности артериальной гипертензии в сочетании с хронической болезнью почек при использовании разных видов медикаментозной коррекции повышенного артериального давления

Е.В. Соляник, Е.И. Шевченко, А.Ю. Ким, Е.В. Якухная

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Цель исследования: анализ популяционных особенностей артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) с оценкой фармакоэпидемиологических аспектов антигипертензивной терапии (АГТ). **Материал и методы.** Проспективное исследование, включающее анкетирование 443 человек с установленной АГ из различных населенных пунктов Приморского края. Средний возраст пациентов 56,5 года. Степень почечной дисфункции определялась с использованием формулы расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI. Для оценки результатов использовались возможности программы Rewiew Manager 5.3. **Результаты исследования.** ХБП различной степени тяжести была обнаружена во всех наблюдениях. У 391 пациента (88,3 %) было выявлено снижение СКФ 2–5 стадий. Наиболее часто определялись стадии ХБП 2 и 3а стадий – у 316 человек (71,3 % от общего числа). Сравнение приверженности врачей к лечению АГ в исследовании ПИФАГОР IV и в данной работе не продемонстрировало особых различий. Выявлены некоторые региональные особенности кардиореальных взаимодействий у пациентов с АГ, в частности, определен более высокий уровень распространенности ХБП 2 и 3а стадий и меньшая распространенность незначительной почечной дисфункции. Приоритетными комбинациями АГТ были сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретика, антагонистов рецепторов ангиотензина II и диуретика, реже всего применялись β-адреноблокаторы. **Обсуждение полученных данных.** К региональным особенностям АГ можно отнести более высокую распространенность ХБП поздних стадий, что обусловлено различиями в среднем возрасте пациентов, и, несомненно, климатическими и социально-демографическими факторами. Реальная клиническая практика медикаментозного лечения пациентов с АГ в сочетании с ХБП соответствует общепринятым стандартам как в выборе лекарственных средств, так и в схемах их применения. Диагностика ХБП по уровню креатинина в биохимическом анализе крови с использованием определенных формул и калькуляторов и коррекция схем терапии с учетом почечной дисфункции повышает антигипертензивную эффективность медикаментозного лечения и оказывает нефропротективное действие.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, антигипертензивная терапия

В современном обществе артериальная гипертензия (АГ) выявляется у 30–45 % взрослого населения развитых стран. Это один из ведущих факторов смертности от основных сердечно-сосудистых заболеваний, доля которых в структуре общей смертности составляет 20–50 %. В России, как и во всем мире, артериальная гипертензия остается одной из самых значимых медицинских и социальных проблем [8]. В отечественной популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47 %, тогда как среди женщин составляет примерно 40 % [6]. Осложнения АГ начинают проявляться с уровня артериального давления 115/75 мм рт. ст., а патология почек рассматривается в ряду типичных вариантов поражения органов-мишеней, куда также относятся сердце, сосуды и мозг [7]. Латентно протекающая почечная дисфункция при АГ служит предметом оживленных дискуссий. Данное состояние может длиться десятилетиями, постепенно усугубляясь и перерастая в явную патологию, проявляющуюся клиническими маркерами хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности.

Анализ структуры заболеваемости ХБП за последние несколько лет показывает, что среди факторов развития почечной недостаточности повышение артериального давления находится на втором месте после сахарного диабета [11]. Сообщается о высокой распространенности маркеров ХБП не только среди пациентов с АГ, но и у лиц с прегипертензией [9]. Адекватная антигипертензивная терапия (АГТ) снижает вероятность развития сосудистых и почечных осложнений, замедляет прогрессирование уже существующей патологии, поэтому своевременное выявление нарушений почечных функций и назначение корригирующего лечения – одна из первостепенных задач практической медицины [7].

В клинической практике степень почечной дисфункции определяется на основании показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывается по специальным формулам на основе концентрации креатинина в крови и некоторых анатомо-физиологических показателей (рост, вес, возраст) [2]. Облегчает расчет использование специальных калькуляторов. Основные применяемые методики – формулы CKD-EPI, где СКФ рассчитывается по уровню креатинина, цистатина С, а также по обоим показателям одновременно. Наиболее современным и точным

Таблица 1

Клиническая характеристика 443 пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Показатель
Возраст (М±s), лет	56,5±1,5
Кол-во мужчин, абс. (%)	235 (53)
Кол-во женщин, абс. (%)	208 (47)
Длительность АГ (М±s), лет	9,6±2,3
Частота дислипидемии, %	64,1
Курение, %	34,4
Индекс массы тела (М±s), кг/м ²	29,2±0,9

методом считаются уравнения СКД-EPI. Уровень СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² расценивается как начальное, ниже 60 мл/мин/1,73 м² – как существенное снижение, которое связано с резким повышением риска терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений [3].

Цель настоящей работы: анализ популяционных особенностей АГ в сочетании с ХБП с оценкой фармакоэпидемиологических аспектов АГТ.

Материал и методы

В исследование вошли 443 пациента с установленной АГ, проживавших на территории Приморского края России. Обследуемым было предложено ответить на вопросы специально разработанной анкеты с указанием параметров, необходимых для оценки популяционных особенностей АГ. В каждом случае было получено информированное согласие на участие в исследовании в формате, предусмотренном в медицинской организации.

Исследование проводилось как проспективное среди лиц, поступавших в стационарные отделения или обращавшихся за помощью в амбулаторные поликлинические медицинские организации. По ряду показателей рассчитывались средние арифметические (М) и квадратические отклонения (s). Работа выполнялась с ноября 2016 г. по август 2018 г. включительно (табл. 1).

Стадия ХБП устанавливалась на основании показателей СКФ, рассчитанных по формуле СКД-EPI. Среди общей выборки была выделена группа пациентов, получавших АГТ под контролем врача-терапевта: 167 человек (73 мужчины и 94 женщины). Для сравнения показателей использовались возможности статистической и проспективной программы Rewiew Manager 5.3, в которую были помещены опубликованные данные исследований ПИФАГОР IV и ЭССЕ-РФ, сходные по дизайну с настоящим исследованием.

Исследование ЭССЕ-РФ проводилось с 2012 по 2014 гг., координаторы: Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева, Ю.В. Жернакова и др. В него были включены 15 570 человек: 63,98 % составили женщины и 36,02 % – мужчины, средний возраст обследуемых – 47,08±11,60 года [5]. Исследование ПИФАГОР IV проходило

Таблица 2

Распространенность ХБП у 443 пациентов с АГ

Стадия ХБП	Собственные данные	ЭССЕ-РФ (15570 человек)		ОШ*	
		абс.	%	Ме	95% ДИ
1	52	11439	79,1	0,05	0,04–0,06
2	180	3959	18,4	2,01	1,65–2,43
3а	136	159	0,9	42,94	33,26–55,42
3б	65	12	0,1	222,94	119,43–416,18
4	9	9	0,1	35,85	14,16–90,77
5	1	112	0,9	0,31	0,04–2,24

* ОШ – отношение шансов (по Mantel-Haenszel), Ме – медиана, ДИ – доверительный интервал.

с февраля по июль 2013 г., координаторы: М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов, Л.Л. Штейнберг и др. В него вошли 2533 пациента с установленной АГ, средний возраст – 59,2 года [3].

Результаты исследования

АГ I стадии выявлена у 84 (18,9 %), II стадии – у 143 (32,3 %), III стадии – у 216 (48,8 %) опрошенных. ХБП различной степени тяжести была обнаружена у всех лиц с установленной АГ. У 391 пациента (88,3 %) было выявлено снижение СКФ 2–5 стадий, в их числе 197 мужчин (44,5 %) и 194 женщины (43,8 %). Чаще диагностировались 2 и 3а стадии ХБП: доля таких пациентов составила 71,3 % (316 человек). При сравнении особенностей распространения ХБП, по данным собственного исследования, выявлено преобладание более высоких стадий, чем в ЭССЕ-РФ (табл. 2).

Основу медикаментозных назначений пациентам с АГ составили пять классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Преимущественно назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые в качестве базовой терапии АГ использовались у 45 пациентов, несколько реже – диуретики и антагонисты рецепторов ангиотензина II – у 39 и 30 обследованных, соответственно. 29 человек в составе базовой медикаментозной терапии получали антагонисты кальция (рис. 1).

Приоритетными комбинациями АГТ в данном исследовании было сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. Также часто использовались антагонисты рецепторов ангиотензина II в сочетании с диуретиками. В комбинированной терапии АГ реже всего применялись β-адреноблокаторы (рис. 2).

Сравнение данных собственного исследования и ПИФАГОР IV не продемонстрировало значительных различий в приверженности региональных и европейских врачей к назначению разных схем АГТ (табл. 3).

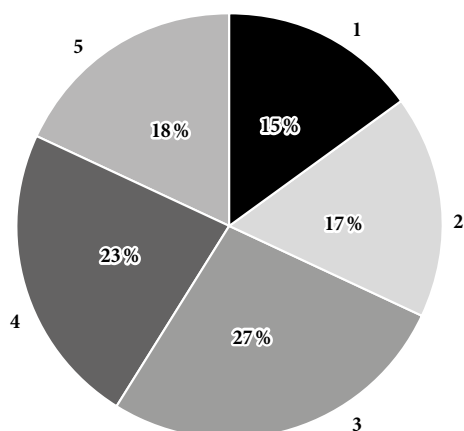


Рис. 1. Структура АГТ:

1 – β-адреноблокаторы, 2 – блокаторы кальциевых каналов, 3 – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 4 – диуретики, 5 – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

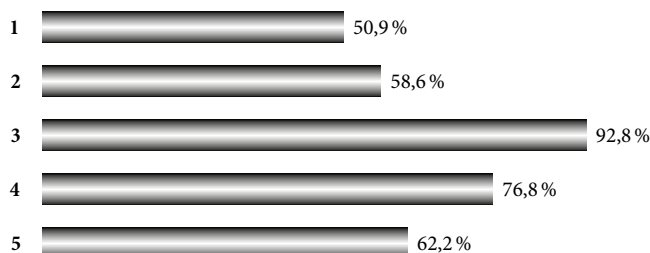


Рис. 2. Частота назначения различных классов

антигипертензивных препаратов при комбинированной АГТ: 1 – β-адреноблокаторы, 2 – блокаторы кальциевых каналов, 3 – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 4 – диуретики, 5 – антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Обсуждение полученных данных

Один из критериев постановки диагноза ХБП – СКФ, которая в норме должна быть выше 90 мл/мин/1,73 м² [2]. СКФ – это количество крови, очищаемой почками, за определенный период времени, основной показатель для оценки функции почек и стадии почечной недостаточности. Она определяется по скорости очищения крови (клиренсу) от определенных веществ, выводящихся почками, не подвергающихся секреции и реабсорбции в канальцах (чаще всего это креатинин, инулин, мочевины). В случае сохранной или повышенной СКФ, а также при ее начальном снижении диагноз ХБП обосновывается признаками повреждения почек (альбуминурия 30 мг/сутки и более или отношение «альбумин/креатинин» в моче 30 мг/г и более, изменение осадка мочи, структурные и морфологические изменения) [4, 10, 12]. При СКФ 60 мл/мин/1,73 м² и менее диагноз ХБП может быть поставлен даже при отсутствии других маркеров повреждения почек. Специальные формулы позволяют оценить СКФ на основе лишь определения уровня креатинина в биохимическом анализе крови. Поэтому они наиболее удобны для амбулаторной практики. Снижение СКФ может отмечаться еще при нормальных значениях креатинина в сыворотке крови.

Таблица 3

Сравнение частоты назначения различных классов АГТ у 167 пациентов с АГ

Препараты*	Собственные данные	ПИФАГОР IV (2553 человека)		ОШ*	
	абс.	абс.	%	Me	95 % ДИ
β-блокаторы	85	85	2,1	30,10	20,74–43,68
АК	98	1718	36,3	0,69	0,50–0,95
АРА II	104	1585	30,5	1,01	0,73–1,39
Диуретики	128	1869	22,3	1,20	0,83–1,74
иАПФ	155	2395	8,8	0,85	0,46–1,57

* АК – антагонисты кальция, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

** ОШ – отношение шансов (по Mantel-Haenszel), Me – медиана, ДИ – доверительный интервал.

В представленном исследовании выявлены некоторые особенности кардиореальных взаимодействий у пациентов с АГ, в частности в модели фиксированного эффекта Mantel-Haenszel определен более высокий уровень распространенности ХБП 2 и 3а стадий по сравнению с данными эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (табл. 2).

Незначительная почечная дисфункция или ХБП 1 стадии чаще встречалась у пациентов, включенных в ЭССЕ-РФ, чем в нашем исследовании (табл. 2). Это может быть связано со средним возрастом пациентов, который в последней ситуации был на 9 лет выше. Кроме того, значительная распространенность почечной дисфункции при АГ может быть связана с климатическими и социально-демографическими особенностями региона, что служит поводом для дальнейшего изучения этих параметров с учетом геопопуляционного фактора.

Выявленные в ходе исследования фармакоэпидемиологические особенности медикаментозных программ коррекции повышенного артериального давления не показали достоверных различий между реальной клинической практикой в модели фиксированного эффекта по Mantel-Haenszel с данными исследования ПИФАГОР IV (табл. 3). Поэтому считать более высокую распространенность поздних стадий ХБП в собственном исследовании обусловленной недостаточной медикаментозной коррекцией или выбором препарата без нефропротективного действия нецелесообразно.

Фармакоэпидемиологические аспекты настоящего исследования продемонстрировали достаточно высокую приверженность к группам препаратов, рекомендованных российскими и европейскими экспертами. В частности, в строгом соответствии с отечественными рекомендациями [1], приоритетными оказались блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, которые назначались подавляющему большинству пациентов.

Таким образом, к популяционным особенностям АГ можно отнести более высокую распространенность ХБП поздних стадий, что обусловлено различиями в среднем возрасте пациентов, и, несомненно, региональными климатическими и социально-демографическими факторами. Реальная клиническая практика медикаментозного лечения пациентов с АГ в сочетании с ХБП соответствует общепринятым стандартам как в выборе лекарственных средств, так и в схемах применяемой терапии. Диагностика ХБП по уровню креатинина в биохимическом анализе крови с использованием определенных формул и калькуляторов и коррекция схем терапии с учетом почечной дисфункции повышают антигипертензивную эффективность медикаментозного лечения и оказывают нефропротективное действие.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Артериальная гипертония у взрослых: клинические рекомендации. М.: Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, 2016. 70 с.
2. Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines. Moscow: Russian Medical Society for Arterial Hypertension, 2016. 70 p.
3. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19. № 1. С. 22–206.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney inter., Suppl. 2013. Vol. 3. P. 1–150.
5. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. [и др.]. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV // Системные гипертензии. 2015. Т. 12, № 3. С. 11–18.
6. Leonova M.V., Belousov Yu.B., Steinberg L.L. [et al.]. The results of pharmacoepidemiologic study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension // Systemic hypertension. 2015. Vol. 12, No. 3. P. 11–18.
7. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Шалягин Ю.Д. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах // Нефрология. 2013. № 4. С. 58–62.
8. Nagaitseva S.S., Shvetsov M.Y., Shalyagin Y.D. Risk factors for elevation of albuminuria as an early marker of chronic kidney disease in different age groups. // Nephrology. 2013. No. 4. P. 58–62.
9. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. [и др.]. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Системные гипертензии, 2015. Т. 12, №3. С. 19–24.
10. Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A., Zhernakova Yu.V. [et al.]. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study) // Systemic Hypertension. 2015. Vol. 12, No. 3. P. 19–24.
11. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 136 № 6. С. 4–11.
12. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF // Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014. Vol. 13, No. 6. P. 4–11.
13. Соляник Е.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И. [и др.]. Фармакоэпидемиологический анализ потребления органических нитратов в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторного и стационарного типа // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008. № 10. С. 21–25.
14. Solyanik E.V., Eliseeva E.V., Geltser B.I. [et al.]. Pharmacoepidemiological analysis of the consumption of organic nitrates in medical institutions of outpatient and inpatient type // Problems of Standardization in Health Care. 2008. No. 10. P. 21–25.
15. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. [и др.]. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4–12.
16. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. [et al.]. Prevalence of DF of cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension // Cardiology. 2014. No. 10. P. 4–12.
17. Crews D.C., Piantinga L.C., Miller E.R. [et al.]. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. // Hypertension. 2010. Vol. 55, No. 5. P. 1102–1109.
18. Klausen K.P., Scharling H., Jensen G. et al. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death // Hypertension. 2005. Vol. 46, No. 1. P. 33–37.
19. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P. [et al.]. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. // The New England Journal of Medicine. 2004. Vol. 319, No. 19. P. 1941–1951.
20. Schmieder R.E., Schrader J., Zidek W. [et al.]. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? // Clin. Res. Cardiol. 2007. Vol. 96, No. 5. P. 247–257.

Поступила в редакцию 30.11.2018.

FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WHEN USING DIFFERENT TYPES OF DRUG CORRECTION OF HIGH BLOOD PRESSURE

E.V. Solyanik, E.I. Shevchenko, A.Y. Kim, E.V. Yakuhnaya
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: The study objective is to analyze the population features of arterial hypertension (AH) combined with chronic kidney disease (CKD) with the assessment of pharmacological and epidemiological aspects of antihypertensive therapy (AHT).

Methods: Prospective study including questionnaire survey of 443 patients with diagnosed AH from different locations of Primorsky territory. Average age of patients is 56.5. The stage of renal dysfunction was determined with the calculation formula of glomerular filtration rate (GFR) according to CKD-EPI. To evaluate results we used Rewiew Manager 5.3.

Results: CKD of different severity was detected in all surveys. 391 patients (88.3%) showed a decline of GFR of 2–5 stages. Stages 2 and 3a were detected most frequently – in 316 patients (71.3% of the total number). Comparison between physicians' adherence to therapy of AH in the study PIFAGOR IV and in this work did not show any significant differences. Some regional features of cardiorenal interactions in patients with AH were identified, in particular, a higher level of CKD 2 and 3a stages and a lower prevalence of minor renal dysfunction were determined. The priority combinations of AHT were combinations of inhibitors of angiotensin transforming enzyme and diuretic, angiotensin-2 receptor antagonist and diuretic; beta-adrenergic blocking agent were used most rarely.

Conclusions: Regional features of AH include a higher prevalence of CKD of late stages and caused by differences in average age of patients and by climatic, social and demographical factors. Clinical practice of drug therapy of patients with AH combined with CKD meets common standards both in drug choice and dosing schedule. Diagnosis of CKD by the level of creatinine in the biochemical blood test using certain formulas and calculators and the correction of treatment regimens based on renal dysfunction increases the antihypertensive efficacy of drug treatment and has a nephroprotective effect.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, antihypertensive therapy

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 29–32.

© Сахин В.Т., Крюков Е.В., Рукавицын О.А., 2019

УДК 616.155.194–02:661–002–036.12

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.33–37

Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации

В.Т. Сахин¹, Е.В. Крюков², О.А. Рукавицын²

¹ 1586 Военный клинический госпиталь (142110, г. Подольск, ул. Маштакова, 4), ² Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко (105229, г. Москва, Госпитальная площадь, 3)

Цель исследования: определить роль цитокинов, гепцидина и растворимого рецептора трансферрина (soluble Transferrin Receptor – sTfR) в патогенезе анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями и предложить рабочий вариант патогенетической классификации анемий хронических заболеваний. **Материал и методы.** Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественного новообразования. У 41 человека диагностирована анемия (1-я группа), еще в 22 случаях признаков малокровия найдено не было (2-я группа). Выполнен сравнительный анализ показателей обмена железа, С-реактивного белка (СРБ), гепцидина, sTfR, а также интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). **Результаты исследования.** У пациентов с анемией в сравнении со 2-й группой в сыворотке периферической крови определены более низкие уровни железа, общей железосвязывающей способности, коэффициента насыщения трансферрина железом и более высокие концентрации СРБ, гепцидина, sTfR, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α. **Обсуждение полученных данных.** На основе корреляционного анализа продемонстрирован многокомпонентный генез анемии при злокачественных новообразованиях. Предлагается рабочий вариант классификации анемии хронических заболеваний на основании ведущего патогенетического фактора: 1) преимущественного дефицита железа, 2) нарушения регуляторных механизмов эритропоэза, 3) недостаточной продукции эритропоэтина.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, анемия, обмен железа, цитокины

Анемия – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и, в большинстве случаев, – количества эритроцитов в единице объема периферической крови вследствие нарушения образования эритроцитов или их повышенного расхода. Нарушения эритроцитарного равновесия в сторону уменьшения или увеличения количества циркулирующих красных кровяных телец называются, соответственно, анемиями и полицитемиями. В функциональном отношении анемии правильнее определять как уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови, так как их клинические проявления связаны в основном с нарушением главной функции эритроцитов – переноса кислорода из альвеолярного воздуха в ткани с помощью молекул гемоглобина. Анемия может возникать во все периоды жизни человека. Частота и распространенность различных видов анемий неодинакова, наиболее распространена железодефицитная анемия. В ряде случаев анемический синдром – ведущий в клинической картине заболевания и в значительной степени определяющий его прогноз, в то время как в других случаях умеренно выраженная анемия практически не влияет на состояние больного.

Анемия хронических заболеваний, которая также называется анемией хронического воспаления, занимает второе место в мире по распространенности после железодефицитной анемии, будучи самой частой анемией среди госпитализированных пациентов [1, 11, 15]. В разных исследованиях приводится различная частота возникновения этого серьезного осложнения

(от 30 до 90 %), однако можно предположить, что этот показатель может достигать 100 %, если заболевание и сопутствующее ему лечение будут продолжаться достаточно долго. Также установлено увеличение частоты данного вида анемии с возрастом [15].

Об анемии хронических заболеваний можно думать при наличии у пациента длительно текущего инфекционно-воспалительного, опухолевого или аутоиммунного процесса. Патогенез такой анемии имеет сложный и мультифакторный характер, в основе которого лежит нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, а также гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкинов), нарушения в метаболизме железа [7, 9]. Анемия существенноотяжеляет течение патологических процессов, с которыми сочетается, а также способствует снижению работоспособности, функциональной активности, когнитивной функции и выживаемости [1, 3, 14]. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, а также успех терапии других заболеваний. Анемия, развивающаяся у лиц со злокачественными новообразованиями, считается одним из частных случаев анемии хронических заболеваний, имеет сложный, многокомпонентный патогенез, существенно снижает эффективность лечения и выживаемость пациентов [1–3]. Патогенез анемического синдрома при онкопатологии включает в себя такие факторы, как острую или хроническую кровопотерю вследствие повреждения опухолью окружающих тканей, метастатическую инфильтрацию костного мозга с угнетением эритропоэза, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, гемолиз, почечную недостаточность

[1, 11]. Также имеются немногочисленные исследования, в которых показано значение дефицита железа и повышенного образования провоспалительных цитокинов в патогенезе анемии при злокачественных новообразованиях [4, 14, 15]. Недостаточно изученным остается значение в механизме развития анемии у лиц с онкопатологией таких соединений как растворимый рецептор трансферрина (soluble Transferrin Receptor – sTfR) и гепцидин – основной циркулирующий в крови регулятор всасывания и распределения железа в тканях [10]. Понимание патогенеза анемии хронических заболеваний, а также выделение ее ведущей причины в каждом конкретном случае может способствовать более эффективной коррекции гематологических нарушений, в том числе и методами таргетной терапии, направленной на блокирование эффектов провоспалительных цитокинов и гепцидина.

Цель исследования – определить роль цитокинов, гепцидина и sTfR в патогенезе анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями и предложить рабочий вариант патогенетической классификации анемий хронических заболеваний.

Материал и методы

Обследованы 63 пациента со II–IV стадией злокачественного новообразования, лечившиеся в 1586 Военном клиническом госпитале Минобороны России с 2016 по 2017 гг. Распределение по нозологии: 13 – рак желудка, 1 – рак пищевода, 3 – рак 12-перстной кишки, 1 – меланома, 12 – рак толстой кишки, 10 – рак прямой кишки, 9 – рак молочной железы, 3 – рак яичников, 2 – злокачественные опухоли без выявленной первичной локализации, 7 – рак легкого, 2 – рак поджелудочной железы. В 46 случаях злокачественная опухоль была диагностирована впервые, у 11 пациентов верифицирован рецидив после комбинированного лечения, у 6 пациентов – рецидив после хирургического вмешательства. Анемия была диагностирована у 41 пациента: 34 мужчин и 7 женщин, средний возраст 67,1 года (1-я группа). В 22 случаях признаков малокровия не найдено: 17 мужчин и 5 женщин, средний возраст 60,2 года (2-я группа).

В периферической крови обследуемых определяли число эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, содержание гемоглобина и гематокрит, уровни сывороточного железа, общей железосвязывающей способности, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), коэффициента насыщения трансферрина железом, концентрации интерлейкинов (ИЛ) 6 и 10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), гепцидина и sTfR.

Для исследуемых показателей рассчитывали среднее арифметическое (М), среднее стандартное отклонение (s) и межквартильный интервал (Q_{25} – Q_{75}). Достоверность различий

между выборками определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки наличия и силы взаимосвязи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимым признавали уровень $p \leq 0,05$. Для обработки результатов исследований была создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2013 с последующей статистической обработкой в программе Statistica 10.

Результаты исследования

Все обследованные не имели статистически значимых различий по количеству лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови. Концентрация гемоглобина у представителей 1-й группы соответствовала анемии легкой степени тяжести (табл. 1). У пациентов с анемией определены более низкие уровни железа, общей железосвязывающей способности и насыщения трансферрина железом и более высокое содержание в крови СРБ, гепцидина и sTfR. Концентрации ферритина и трансферрина между группами наблюдения не продемонстрировали статистически значимых различий (табл. 2). При анемии также определялись более высокие уровни цитокинов в сыворотке периферической крови (табл. 3).

Для ИЛ-6 определена отрицательная корреляционная связь умеренной силы с количеством эритроцитов в периферической крови и уровнем гемоглобина,

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатель	1-я группа		2-я группа		p
	М	Q_{25} – Q_{75}	М	Q_{25} – Q_{75}	
Лейкоциты, 10^9 /л	10,2	6,6–12,9	7,5	6,1–8,7	>0,05
Эритроциты, 10^{12} /л	3,6	3,2–4,0	4,6	4,3–5,1	<0,05
Гемоглобин, г/л	96,5	87,0–109,0	135,7	125,0–151,5	<0,05
Тромбоциты, 10^9 /л	369,9	239,0–493,0	322,8	259,5–349,5	>0,05

Таблица 2

Показатели обмена железа и СРБ в периферической крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатель*	1-я группа		2-я группа		p
	М	Q_{25} – Q_{75}	М	Q_{25} – Q_{75}	
Железо, мкмоль/л	5,5	2,9–7,7	10,9	7,9–14,7	<0,05
ОЖСС	50,2	39,0–60,0	64,2	55,5–73,0	<0,05
КНТ, %	11,4	5,1–14,3	17,7	12,5–23,7	<0,05
Ферритин, мкг/л	308,2	38,8–559,9	188,3	36,1–303,4	>0,05
Трансферрин, г/л	2,2	1,6–2,7	2,3	1,7–2,6	>0,05
Гепцидин, нг/мл	47,8	50,0–57,8	33,6	21,1–50,0	<0,05
sTfR, нмоль/л	30,7	16,4–63,3	17,3	14,9–19,2	<0,05
СРБ, мг/л	103,7	32,1–155,0	34,5	9,3–65,7	<0,05

* ОЖСС – общая железосвязывающая способность крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови у пациентов со злокачественными новообразованиями

Показатель	1-я группа		2-я группа		Р
	М	Q ₂₅ -Q ₇₅	М	Q ₂₅ -Q ₇₅	
ИЛ-6, пг/мл	41,5	3,8–31,1	7,1	0–9,3	<0,05
ИЛ-10, пг/мл	18,3	4,5–24,4	0,9	0,3–5,1	<0,05
ФНО-α, пг/мл	58,6	36,1–81,1	8,2	1,3–13,6	<0,05

Таблица 4

Статистически значимые корреляционные связи (r) между концентрациями цитокинов, гепцидина и sTfR и показателями периферической крови

Концентрация	Количество клеток крови и уровень гемоглобина			
	эритроциты	лейкоциты	тромбоциты	гемоглобин
ИЛ-6	–0,58	–0,42	–	–0,57
ИЛ-10	–	–	–	–0,64
ФНО-α	–	–	–0,64	–0,65
Гепцидин	–0,57	–	–	–
sTfR	–	–	–	0,57

а также прямая слабая связь с количеством лейкоцитов. Для ИЛ-10 умеренная отрицательная корреляционная связь установлена с уровнем гемоглобина, а по отношению к количеству всех трех пулов клеток крови констатируется слабая связь. Концентрация ФНО-α понижалась по мере увеличения уровня гемоглобина и количества тромбоцитов. Также определена отрицательная связь умеренной силы между концентрацией гепцидина и количеством эритроцитов. Что же касается sTfR, то его концентрация была значимо связана только с уровнем гемоглобина (табл. 4).

Содержание гепцидина в сыворотке крови продемонстрировало умеренную связь с концентрацией ИЛ-6, и слабую связь – с концентрациями ИЛ-10 и ФНО-α. Корреляция умеренной силы существовала между уровнями sTfR и ИЛ-10, sTfR и ФНО-α, и слабая – между уровнями sTfR и ИЛ-6. Для ИЛ-6 установлена связь умеренной силы с общей железосвязывающей способностью крови и уровнем ферритина и сильная связь – с уровнями трансферритина и СРБ. В отношении ИЛ-10 существовала обратная умеренная связь с уровнями железа и трансферрина и коэффициентом насыщения трансферрина железом. Сильная обратная связь для этого цитокина установлена с общей

железосвязывающей способностью крови. Содержание ИЛ-10 также напрямую было связано с уровнями ферритина и СРБ. Отрицательная корреляционная связь умеренной силы установлена для содержания ФНО-α и трансферрина в сыворотке крови (табл. 5).

Обсуждение полученных данных

Уменьшение содержания железа и коэффициента насыщения трансферрина железом в сочетании с повышенной концентрацией ферритина в крови пациентов 1-й группы свидетельствовали о функциональном дефиците этого макроэлемента. Повышение концентрации гепцидина и sTfR у лиц с анемией подтверждает их важную роль в патогенезе заболевания. Отрицательная взаимосвязь между уровнями гепцидина, количеством эритроцитов и содержанием гемоглобина обнаруживает супрессорное влияние этого пептидного соединения на выработку клеток эритронона и согласуется с результатами ранее выполненных исследований о механизме действия гепцидина [7]. Отрицательная взаимосвязь между концентрациями sTfR и гемоглобина в сочетании с более высоким уровнем sTfR у больных анемией свидетельствует о компенсаторном характере выявленных изменений и может считаться следствием развивающегося дефицита железа [11].

У пациентов с анемией в сравнении с представителями 2-й группы в сыворотке крови обнаружена более высокая концентрация провоспалительных (ИЛ-6, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. Отрицательная взаимосвязь между концентрациями цитокинов, количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина подтверждает влияние первых на кроветворение. Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 повышается у лиц с анемией в ответ на воспаление, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между ним и острофазовыми показателями (ферритин, СРБ). ФНО-α способствует уменьшению уровня гемоглобина и количества эритроцитов за счет прямого угнетения эритропоэза и нарушения синтеза эритропоэтина [13]. На основании ранее выполненных исследований можно предположить что ИЛ-6 – наиболее важный цитокин, опосредующий патогенез анемии хронических заболеваний. Будучи индуктором транскрипции ферритина он также угнетает эритропоэз через другие пути, не участвующие в абсорбции и усвоении железа [12].

Отрицательная взаимосвязь между концентрацией провоспалительных цитокинов и уровнями

Таблица 5

Статистически значимые корреляционные связи (r) между концентрациями цитокинов и показателями обмена железа в сыворотке крови

Концентрация цитокинов	Уровни показателей обмена железа*							
	Гепцидин	sTfR	Железо	ОЖСС	КНТ	Ферритин	Трансферрин	СРБ
ИЛ-6	0,58	–	–	–0,56	–	0,56	–0,72	0,86
ИЛ-10	–	0,58	–0,63	–0,71	–0,67	0,55	–0,70	0,65
ФНО-α	–	–0,53	–	–	–	–	–0,50	–

* ОЖСС – общая железосвязывающая способность крови, КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом.

железа, общей железосвязывающей способности крови, коэффициента насыщения трансферрина железом и трансферрина свидетельствует о негативном влиянии ИЛ-6 и ФНО- α на обмен железа. Отрицательная корреляция между концентрацией ИЛ-10 и уровнями железа, коэффициента насыщения трансферрина железом, трансферрина и общей железосвязывающей способности крови подтверждает участие этого цитокина в обмене железа с компенсаторным увеличением его концентрации в ответ на угнетение этого процесса. Корреляция между уровнем гепцидина и концентрациями цитокинов говорит в пользу их влияния на обмен железа в том числе и посредством регуляции синтеза гепцидина. Прямая связь между концентрациями ИЛ-6 и гепцидина подтверждает стимулирующее влияние этого цитокина на синтез основного регулятора обмена железа. Корреляция между содержанием в сыворотке крови гепцидина и ИЛ-10 указывает на повышение концентрации провоспалительного цитокина в ответ на высокий уровень гепцидина. Схожие результаты были продемонстрированы и Р. Huang et al. [8]. Интересной представляется отрицательная корреляционная связь между содержанием ФНО- α и гепцидина. Несмотря на свою провоспалительную роль ФНО- α оказывает негативное влияние на синтез гепцидина и может считаться своего рода антагонистом ИЛ-6 [13].

Внедрение в последние годы в клиническую практику стандартизации и протокольности обследования и лечения пациентов требует строгого соответствия диагноза Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Однако эта классификация уже не соответствует современным представлениям об анемиях.

Предложенные разными авторами классификации анемий (их более 40) с практической точки зрения не очень удобны и предполагают анализ сразу нескольких характеристик анемического процесса. Для принятия максимально быстрого, клинически значимого решения используется универсальная классификация анемий, где они подразделяются на три основные группы: 1) «дефицитные» анемии, связанные с недостатком железа (включая постгеморрагические) или витамина В₁₂ (иногда фолиевой кислоты); 2) анемии хронических заболеваний (сопровождают длительно текущие онкологические, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные болезни); 3) «гематологические» анемии (включая анемии у больных гемобластомами, гемолитические и другие анемии, связанные с нарушением эритропоэтической функции костного мозга).

Описанные нами взаимосвязи свидетельствуют о сложном, многокомпонентном патогенезе анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями. Эти нарушения можно считать частым случаем анемий хронических заболеваний. В их формировании принимают участие и развивающийся дефицит железа, и нарушения эритропоэза. На основании анализа ранее выполненных исследований также возможно определить третий важный фактор патогенеза анемий хронических заболеваний: уменьшение синтеза

и биологической активности эритропоэтина [6]. В связи с этим мы предлагаем рабочий вариант классификации анемий хронических заболеваний, построенной на основании ведущего патогенетического фактора:

1. Анемия хронических заболеваний с преимущественным дефицитом железа.
2. Анемия хронических заболеваний с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза.
3. Анемия хронических заболеваний с недостаточной продукцией эритропоэтина.

Данная классификация в дальнейшем позволит упростить подход к индивидуальному лечению. Однако для уточнения, как патогенеза, так и классификации анемий хронических заболеваний требуются дальнейшие исследования [5].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Анемии / под ред. О.А. Рукавицына. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
Anemia / O.A. Rukavitsin [ed.]. 2nd revised edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 256 p.
2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 143–149.
Hematology: National national guidelines / O.A. Rukavitsin [ed.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 143–149.
3. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. [и др.]. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкогематология. 2018. Т. 13, № 1. С. 45–53.
Sakhin V.T., Madjanova E.R., Kryukov E.V. Anemia of chronic diseases: Features of pathogenesis and possibilities of therapeutic correction (review of the literature and the results of our research) // Oncohematology. 2018. Vol. 13, No. 1. P. 45–53.
4. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. [и др.]. Патогенетические особенности анемии у больных с солидными опухолями // Клиническая онкогематология. 2017. Т. 10, № 4. С. 514–519.
Sakhin V.T., Madjanova E.R., Kryukov E.V. [et al.]. Pathogenetic features of anemia in patients with solid tumors // Clinical Oncohematology. 2017. Vol. 10, No. 4. P. 514–519.
5. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Тюрина Н.Г. Учебник по гематологии. М.: Практическая медицина, 2018. 336 с.
Stuklov N.I., Kozinets G.I., Tyurina N.G. Hematology Tutorial. Moscow: Practical Medicine, 2018. 336 p.
6. De Lurdes Agostinho Cabrita A., Pinho A., Malho A. [et al.]. Risk factors for high erythropoiesis stimulating agent resistance index in pre-dialysis chronic kidney disease patients, stages 4 and 5 // International Urology and Nephrology. 2011. Vol. 43. P. 835–840.
7. Ganz T., Nemeth E. Hpcidin and iron homeostasis // Biochimica et Biophysica Acta. 2012. Vol. 1823. P. 1434–1443.
8. Huang P., Wang J., Lin X. [et al.]. Effects of IL-10 on iron metabolism in LPS-induced inflammatory mice via modulating hepcidin expression // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017. Vol. 21. P. 3469–3475.
9. McCranor B., Kim M., Cruz N. [et al.]. Interleukin-6 directly impairs the erythroid development of human TF-1 erythroleukemic cells // Blood Cells Mol. Dis. 2014. Vol. 52. P. 126–133.
10. Park S. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients // Oncotarget. 2015. Vol. 6. P. 42803–42812.
11. Poggiali E., Migone De Amicis M., Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases // EJIM. 2014. Vol. 25. P. 12–17.
12. Raj D. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2009. Vol. 38. P. 382–388.

13. Shanmugam N.K., Ellenbogen S., Trebicka E. [et al.]. Tumor necrosis factor α inhibits expression of the iron regulating hormone hepcidin in murine models of innate colitis // PLoS One. 2012 Vol. 7. e38136. doi: 10.1371/journal.pone.0038136.
14. Steinmetz T., Totzke U., Schweigert M. [et al.]. A prospective observational study of anaemia management in cancer patients - results from the German Cancer Anaemia Registry // European Journal of Cancer Care. 2011. Vol. 20, No. 4. P. 493–502.
15. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease // Biochimica et Biophysica Acta. 2009. Vol. 1790, No. 7. P. 682–693.

Поступила в редакцию 28.12.2018.

ANEMIA OF CHRONIC DISEASES – THE KEY MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND THE ATTEMPT OF THE CLASSIFICATION

V.T. Sakhin¹, E.V. Kryukov², O.A. Rukavitsyn²

¹ 1586 Military hospital (4 Mashtakova St. Podolsk 142110 Russian Federation), ² Main Military Clinical Hospital n.a. N. Burdenko (3 Gospitalnaya Sq. Moscow 105229 Russian Federation)

Objective: The study objective is to determine the role of cytokines, hepcidin and soluble transferrin receptor (sTfR) in anemia pathogenesis in patients with malignant neoplasms and to suggest

a working version of the pathogenetic classification of anemia of chronic diseases.

Methods: 63 patients with stage II–IV of a malignant neoplasm were examined. Anemia (1st group) was diagnosed in 41 people, in 22 cases no signs of anemia were found (2nd group). A comparative analysis of the metabolism of iron, C-reactive protein (CRP), hepcidin, sTfR, as well as interleukins (IL) 6 and 10 and tumor necrosis factor α (TNF α) was performed.

Results: Patients with anemia compared with group 2 in the serum of peripheral blood showed lower levels of iron, total iron binding capacity, transferrin saturation coefficient with iron, and higher concentrations of CRP, hepcidin, sTfR, IL6, IL10 and TNF α .

Conclusions: Based on the correlation analysis, a multicomponent genesis of anemia in malignant tumors was demonstrated. A working version of the classification of anemia of chronic diseases based on the leading pathogenetic factor is proposed: 1) primary iron deficiency, 2) disruption of the regulatory mechanisms of erythropoiesis, 3) insufficient erythropoietin production.

Keywords: cancer, anemia, iron metabolism, cytokines

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 33–37.

© Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В., Пономарчук С.Г., Парфенова Е.А., 2019

УДК 616.71–007.234–085.322:582.688.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.37–40

Коррекция экспериментального остеопороза соком и шротом плодов шикши черной

Н.В. Плаксен, Л.В. Устинова, С.В. Степанов, С.Г. Пономарчук, Е.А. Парфенова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Цель исследования состояла в экспериментальном подтверждении профилактической эффективности сока и шрота из плодов шикши черной (*Empetrum nigrum*) при глюкокортикоидном остеопорозе. **Материал и методы.** У животных моделировали стероидный остеопороз путем внутрижелудочного введения суспензии преднизолона в суточной дозе 5 мг/кг в течение 30 дней. Крысам опытных групп вводили внутрижелудочно сок (1мл/200 г) и шрот шикши (1,4 г/кг) за час до еды. Определяли уровни кальция и фосфора в сыворотке крови на 10-е и 30-е сутки, готовили гистологические срезы бедренной кости крысы и проводили анализ костной ткани. **Результаты исследования.** В результате эксперимента наблюдалась эффективная динамика кальций-фосфорного обмена при введении животным сока шикши через 10 и 30 дней и при введении шрота шикши – через 30 дней эксперимента. Гистологические исследования подтвердили действие сока и шрота на костную ткань. **Обсуждение полученных данных.** Выявлена положительная динамика минерального обмена и регенеративных процессов в костной ткани. К концу эксперимента в контроле наблюдалось подавление процессов остеосинтеза, в то время как костная резорбция усилилась. В опытных группах появились остеобласты и происходило восстановление.

Ключевые слова: крысы, метаболическая остеопатия, системные глюкокортикоиды, кальций-фосфорный обмен

Поиск эффективных средств профилактики остеопороза – актуальная проблема современной медицины. Заболевания костной ткани, связанные с нарушением ее метаболизма, выделяются в группу метаболических остеопатий. Наиболее распространенной формой среди них считается остеопороз [2]. Этиология заболеваний опорно-двигательного аппарата многофакторна и включает в себя патологию внутренних органов, генетические, гормональные причины, нарушения кровоснабжения и обмена веществ, плохое питание, вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), гиподинамию, длительную терапию системными глюкокортикоидами [7]. Кроме того, согласно экспериментальным и клиническим данным, одним из факторов риска остеоартроза,

остеопороза и других заболеваний опорно-двигательного аппарата, независимо от пола и возраста, служит дефицит или нарушение обмена кальция, бора, кремния и магния [3, 6, 9, 10].

В период обозначенного Министерством здравоохранения перехода к превентивной медицине необходимо расширить предложение лекарственных препаратов на основе растительных средств, которые бы позволили успешнее реализовывать поставленные задачи. В качестве перспективного источника микро- и макроэлементов для исследования нами было выбрано растение шикша черная (*Empetrum nigrum*) семейства Вересковые. Шикша (водяника) – нефармакопейное растение, произрастающее во многих регионах России. На протяжении длительного времени ее плоды использовались в народной медицине

Плаксен Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии фармацевтического ф-та ТГМУ; e-mail: natalya.plaksen@mail.ru

для лечения многочисленных заболеваний. Из литературных источников известно, что плоды шикши черной обладают церебропротективным действием. Некоторые исследователи отмечают, что препараты шикши эффективны при гипертонической болезни, быстрой утомляемости, нарушении памяти и сна, при эпилепсии, рассеянном склерозе [1]. Данных о влиянии шикши черной на остеопороз в доступной нам литературе не обнаружено. В связи с этим актуальным представляется изучение химического состава сырья шикши черной и разработка на его основе фитопрепаратов, направленных на профилактику остеопороза. Использование в медицине не только сока, но и шрота плодов обеспечивает замкнутый цикл производства фитопрепаратов и снижает себестоимость продукта.

Цель исследования состояла в экспериментальном подтверждении профилактической эффективности сока и шрота из плодов шикши черной при глюкокортикоидном остеопорозе.

Материал и методы

Использовали свежие плоды шикши черной, заготовленные в период технической зрелости. Из отсортированных плодов непосредственно перед экспериментом отжимали сок на ручном винтовом прессе с дифференциальной головкой. Полученный влажный шрот применяли для дальнейшего исследования. Содержание кальция в соке и шроте шикши определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре Varian (Spectr AA, модель 50B). Обработка и оформление результатов измерений проходили согласно ГОСТ 33462–2015 [4].

Эксперимент выполнен на 76 крысах-самцах линии Вистар массой 200–230 г. Животных содержали в стандартных условиях согласно правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах (Страсбург, 1986) на базе вивария ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае». Крысы были разделены на четыре группы:

1-я группа – интактные животные (10 особей).

2-я группа – контроль: модель стероидного остеопороза (22 особи).

3-я группа – опыт: модель стероидного остеопороза на фоне введения сока из плодов шикши (22 особи).

4-я группа – опыт: модель стероидного остеопороза на фоне применения шрота из плодов шикши (22 особи).

У животных 2–4-й групп моделировали стероидный остеопороз по методике Л.Е. Зиганшиной и др. [5] путем внутрижелудочного введения суспензии преднизолона («Гедеон Рихтер», Румыния). Суточная доза препарата (5 мг/кг) была снижена с целью увеличения выживаемости животных и повышения воспроизводимости исследуемых характеристик, и увеличения длительности эксперимента, что приблизило моделируемую ситуацию к клиническим условиям [6]. Крысам 3-й группы дополнительно вводили сок шикши через

зонд в дозе 1 мл/200 г, крысам 4-й группы – влажный шрот в дозе 1,4 г/кг за час до кормления индивидуально. Суспензию преднизолона, сок и шрот вводили животным ежедневно до момента выведения их из опыта для морфологических исследований на 10-й, 20-й и 30-й дни по 5 особей из 2-й, 3-й и 4-й групп.

На 10-е и 30-е сутки анализировали концентрацию кальция и фосфора в сыворотке крови из хвостовой вены. Уровни кальция и фосфора определяли на биохимическом анализаторе Chemistry Analyzer BS-299 (MINDRAY) фотометрическим методом. Гистологические исследования проведены на кафедре патологической анатомии, судебной медицины и права ТГМУ. Исследуемый материал (бедренные кости крыс), фиксировали в 10% нейтральном формалине, декальцинацию проводили в растворе Decalcifer в течение 10 дней, проводку – в аппарате Gemini AS. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m) и достоверности различий (p).

Результаты исследования

В соке шикши определено содержание кальция $81,0 \pm 7,9$ мг/кг, в шроте – $121,6 \pm 10,4$ мг/кг. Массовая концентрация кальция не выходит за пределы границы диапазона измерений [4].

С учетом того, что минеральная часть кости в основном состоит из гидроксипатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, у животных с глюкокортикоид-индуцированным остеопорозом возникали нарушения кальций-фосфорного обмена. На фоне введения суспензии преднизолона в сыворотке крови животных 2-й группы происходило достоверное снижение концентрации кальция и повышение содержания фосфора на 10-й и 30-й дни эксперимента по сравнению с 1-й группой. В 3-й группе, получавшей сок шикши, содержание кальция и фосфора в крови в течение всего эксперимента не изменялась по сравнению с результатами исследования крови интактных животных. В 4-й опытной группе через 10 дней содержание кальция и фосфора достоверно не отличалось от результатов исследования крови контрольной группы, и только на 30-й день эксперимента наблюдали повышение содержания кальция и снижение уровня фосфора. При сравнении 3-й и 4-й: достоверное понижение уровня кальция при повышенном уровне фосфора на 10-й день эксперимента в группе животных, получавших шрот, нивелировалось через 30 дней (табл.).

При гистологическом исследовании у животных 2-й контрольной группы через 10 дней приема преднизолона зарегистрированы признаки начинающего остеопороза: зрелая пластинчатая кость с незначительным истончением костных трабекул, фокусы периостеоцитарной резорбции с цепочками остеокластов, остециты расположены относительно равномерно.

Таблица

Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови животных с экспериментальным глюкокортикоидным остеопорозом на фоне приема сока и шрота шикши ($M \pm m$)

Группа	Кальций, ммоль/л		Фосфор, ммоль/л	
	через 10 дней	через 30 дней	через 10 дней	через 30 дней
1-я	2,40±0,02	2,42±0,03	1,43±0,03	1,39±0,02
2-я	2,31±0,02 ¹	2,27±0,03 ¹	2,17±0,03 ¹	2,10±0,03 ¹
3-я	2,49±0,06 ²	2,50±0,04 ²	1,51±0,05 ²	1,44±0,05 ²
4-я	2,29±0,03 ^{1,3}	2,43±0,02 ²	1,91±0,06 ^{1,3}	1,36±0,01 ²

¹ Разница с 1-й группой статистически значима.

² Разница со 2-й группой статистически значима.

³ Разница с 3-й группой статистически значима.

Также имелись гаушиповые лакуны (образовавшиеся вследствие разрушения костной ткани). Со стороны эндоста располагались цепочки остеобластов. Через 20 дней наблюдали нарастающие признаки остеопороза: зрелая пластинчатая кость с умеренно выраженной периостеоцитарной и пазушной резорбцией, истончением костных трабекул, увеличение числа гаушиповых лакун, истончение костных балок, единичные остеобласты. Через 30 дней визуализировались зрелая пластинчатая кость с выраженной периостеоцитарной и пазушной резорбцией, истончением костных трабекул, неравномерное расположение остеоцитов, большое количество гаушиповых лакун – пустых и с остеокластами, также увеличение пространства между пластинами, встречались единичные остеобласты (рис., а).

В 3-й группе крыс с экспериментальным остеопорозом, получавшей сок, также наблюдали изменения в материале зрелой пластинчатой кости, но кортикальный и трабекулярный отделы оставались относительно сохранными. В толще костных структур определялись длинные «базофильные», слегка волнистые линии склеивания. Гаверсова система кортикального отдела демонстрировала упорядоченный набор остеонов. На поверхности периоста кортикального отдела встречались единичные гаушиповы лакуны резорбции, некоторые с остеокластами. Со стороны эндооста регистрировались цепочки остеобластов (рис., б).

При получении животными шрота (4-я группа) в материале зрелой пластинчатой кости отмечены кортикальные и трабекулярные отделы с относительно ровными краями медуллярной поверхности и с фокусами гладкой резорбции. Гаверсова система кортикального отдела была с относительно упорядоченным набором остеонов. На поверхности периоста кортикального отдела, представленного рыхлой соединительной тканью с единичными сосудами, располагались немногочисленные гаушиповы лакуны резорбции, некоторые с остеокластами. Ткань эндоста была выражена слабо. Со стороны эндоста встречались единичные остеобласты (рис., в).

Обсуждение полученных данных

В настоящее время фармацевтический рынок предлагает достаточно широкий ассортимент лекарственных средств, содержащих соли кальция, но, к сожалению, практически все они имеют противопоказания и могут вызывать серьезные побочные эффекты. Современный подход к коррекции нарушений минерального обмена направлен на замедление и прекращение потери костной массы.

Положительная динамика кальций-фосфорного обмена на фоне приема сока и шрота шикши черной позволяет рассматривать их в качестве профилактических средств при остеопорозе. Лекарственные растения служат естественными источниками минеральных комплексов, и скомпонованные природой в наборе элементы находятся в органически связанной, то есть наиболее усвояемой и доступной форме [8, 9]. Лечебное действие фитопрепаратов зависит от баланса макро- и микроэлементов в лекарственных растениях. Особый интерес в данном аспекте представляет кальций, содержание которого в организме человека колеблется в пределах 1–2 кг. Развитию остеопороза способствует снижение уровня кальция, что приводит к уменьшению образования гидроксиапатита в костной ткани [10].

В результате эксперимента положительная динамика кальций-фосфорного обмена при стероидном

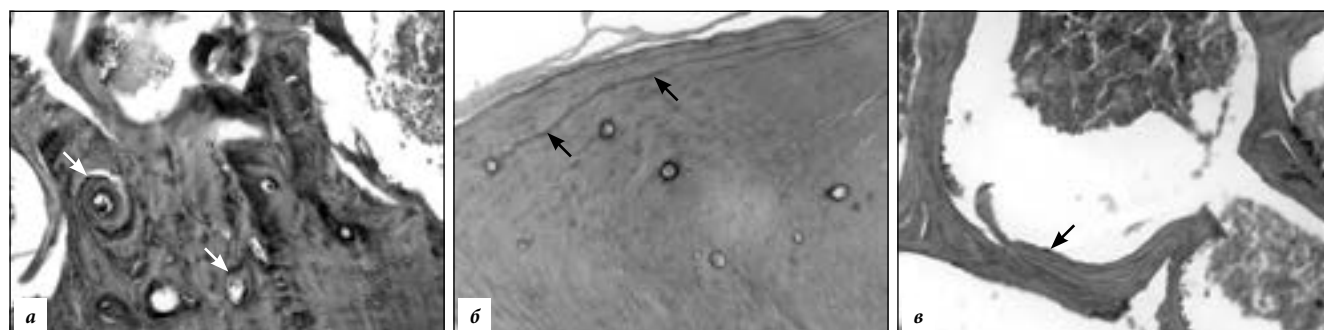


Рис. Гистологическая характеристика костной ткани крыс на 30-й день эксперимента:

а – 2-я (контрольная) группа, пластинчатая кость с гаушиповыми лакунами (стрелки – остеокласт в лакуне гаушипа); б – 3-я группа, трубчатая кость, со стороны эндоста располагаются цепочки остеобластов, просматривается линия склеивания (стрелки); в – 4-я группа, трубчатая кость с пазушной резорбцией и наличием остеобластов (стрелка). Окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$.

остеопорозе наблюдалась при введении животным сока шикши через 10 и 30 дней исследования и при введении шрота шикши – через 30 дней. При морфологическом исследовании материала контрольной группы регистрировалось нарастание показателей, отражавших процессы резорбции: истончение костных трабекул, увеличение числа остеокластов и уменьшение числа остеобластов. Исследование наличия процессов репаративной регенерации кости на фоне глюкокортикоидного остеопороза показало, что к 20-му и 30-му дням эксперимента наблюдалось подавление процессов остеосинтеза, костная резорбция усилилась, и уменьшилась толщина кортикальных пластинок.

В гистологических образцах от крыс 3-й опытной группы цепочки остеобластов, длинные и слегка волнистые линии склеивания в толще структур свидетельствовали о регенерации костной ткани. В образцах 4-й опытной группы регистрировались немногочисленные остеокласты, характеризующие незначительную интенсивность восстановления костной ткани. Исходя из положительной динамики минерального обмена и регенеративных процессов, выявленных на гистологических срезах костей в опытных группах, исследованные объекты (сок и шрот) могут быть предложены для дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Барнаулов О.Д. Фармакологические свойства растений-церебропротекторов, перспективных для лечения больных рассеянным склерозом. Семейство Шикшевых (Empetraceae) // Нейроиммунология. 2008. Т. 6, № 1–2. С. 33–42.
Barnaulov O.D. Farmakologicheskie svoystva rasteniy-tserebroprotektorov, perspektivnykh dlya lecheniya bolnykh rassseyannym sklerozom. Semeystvo shikshevykh (Empetraceae) // Neyroimmunologiya. 2008. Vol. 6, No. 1–2. P. 33–42.
2. Бирюкова Е.В. Остеопороз: точка зрения эндокринолога // Фарматека. 2012. № 2. С. 32–39.
Biryukova E.V. Osteoporosis: Point of view of endocrinologist // Pharmateca. 2012. No. 2. P. 32–39.
3. Волков Е.Е., Извольская М.С., Воронова С.Н. [и др.]. Новая фитотерапевтическая композиция для восстановления костной и хрящевой ткани // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59, № 4. С. 30–34.
Volkov E.E., Izvolskaya M.S., Voronova S.N. [et al.]. New phytotherapeutic composition for restoring bone and cartilage. Experimental study // Patologicheskaya fiziologiya i yeksperimentalnaya terapiya. 2015. Vol. 59, No. 4. P. 30–34.
4. ГОСТ 33462–2015. Продукция соковая. Определение натрия, калия, кальция и магния методом атомно-абсорбционной спектроскопии. 2015. 16 с.
GOST 33462–2015. Produktitsiya sokovaya. Opredelenie natriya, kaliya, kaltsiya i magniya metodom atomno-absorbtsionnoy spektrometrii. 2015. 16 p.
5. Зиганшина Л.Е., Бурнашева З.А., Ванеева И.Х. [и др.]. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при стероидном остеопорозе у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000. Т. 63, № 6. С. 39–42.
Ziganshina L.E., Burnasheva Z.A., Vaneeva I.Kh. [et al.]. Sravnitel'noe izuchenie yeffektivnosti dimefosfona i ksifidifona pri steroidnom osteoporoze u krys // Experimental and Clinical Pharmacology. 2000. Vol. 63, No. 6. P. 39–42.
6. Колодник О.Л. Фармакологическая коррекция экспериментального остеопороза адаптогенами и их комбинаций с иприфлавоном (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2002. 24 с.
Kolodnyak O.L. Farmakologicheskaya korrektsiya yeksperimental'nogo osteoporoza adaptogenami i ikh kombinatsiy s ipriflavonom (yeksperimental'noe issledovanie): Autoref. dis... kand. med. nauk. Vladivostok, 2002. 24 p.
7. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации: диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера, 2013. 48 с.
Lesnyak O.M., Baranova I.A., Toroptsova N.V. Klinicheskie rekomendatsii: Diagnostika, profilaktika i lechenie glukokortikoidnogo osteoporoza u muzhchin i zhenshin 18 let i starshe. Yaroslavl: Litera, 2013. 48 p.
8. Плаксен Н.В., Устинова Л.В., Степанов С.В. [и др.]. Гепатопротекторный эффект композиции энтеросорбента и природного антиоксиданта // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 73–75.
Plaksen N.V., Ustinova L.V., Stepanov S.V. [et al.]. Hepatoprotective effect of the composition of natural antioxidant and enterosorbent // Pacific Medical Journal. 2015. No. 2. P. 73–75.
9. Федько И.В. Лекарственные растения – возможные источники основных макро- и микроэлементов // Концепт. 2013. Т. 3. С. 526–530.
Fedko I.V. Medicinal plants – possible sources of basic macro- and micronutrients // Konsept. 2013. Vol. 3. P. 526–530.
10. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 520–524.
Kharkevich D.A. Farmakologiya. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 520–524.

Поступила в редакцию 08.11.2018.

CORRECTION OF EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS WITH JUICE AND OIL MEAL OF EMPETRUM NIGRUM FRUITS

N.V. Plaksen, L.V. Ustinova, S.V. Stepanov, S.G. Ponomarchuk, E.A. Parfenova
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: The study objective was to confirm experimentally a preventive effectiveness of juice and oil meal of *Empetrum nigrum* fruits in glucocorticoid-induced osteoporosis.

Methods: Steroid osteoporosis was simulated in animals by intragastric administration of prednisolone suspension in a daily dose of 5 mg/kg for 30 days. Experimental rats were injected intragastrically with juice (1 ml/200 g) and oil meal of *Empetrum nigrum* (1.4 g/kg) up to an hour before meals. The levels of calcium and phosphorus in the blood serum were determined on the 10th and 30th days, histological sections of the rat femur were prepared and bone tissue analysis was performed.

Results: As a result of the experiment, effective dynamics of calcium-phosphorus metabolism was observed with the administration of *Empetrum nigrum* juice to animals after 10 and 30 days and with the administration of *Empetrum nigrum* oil meal – after 30 days of experiment. Histological studies confirmed the effect of juice and oil meal on bone tissue.

Conclusions: The positive dynamics of mineral metabolism and regenerative processes in bone tissue was revealed. By the end of the experiment, control was observed to suppress the processes of osteosynthesis, while bone resorption increased. Osteoblasts appeared in the experimental groups and recovery took place.

Keywords: rats, metabolic osteopathy, system glucocorticoids, calcium phosphoric metabolism

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 37–40.

© Каргалова Е.П., Коцюба А.Е., Черток В.М., Момот Л.Н., Храмова И.А., 2019

УДК 6111.651.08:611.16.08:615.357

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.41–45

Влияние эстрадиола на временную организацию микроциркуляторного русла яичников крыс

Е.П. Каргалова, А.Е. Коцюба, В.М. Черток, Л.Н. Момот, И.А. Храмова

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Цель исследования: изучение динамики структурной организации микроциркуляторного русла яичников крыс в разное время суток и при воздействии эстрадиола. **Материал и методы.** Работа выполнена на яичниках двух групп половозрелых самок-крыс линии Вистар: контрольной ($n=24$), животных которой исследовали в 2, 6, 10, 14, 18, 22 часа, и экспериментальной ($n=20$) – после введения масляного раствора эстрадиола дипропионата в ночное (2 и 6 часов) и дневное (14 и 18 часов) время. Вычисляли активность щелочной фосфатазы и НАДФ-диафоразы (НАДФ-д) в стенке сосудов, суммарную длину энзимопозитивных сосудов в корковом веществе яичников, относительную плотность тучных клеток. **Результаты исследования.** В ночные и утренние часы в корковом веществе яичников капилляры отличаются интенсивной реакцией на щелочную фосфатазу и НАДФ-д, а плотность расположения таких сосудов относительно высока. В дневные и вечерние часы энзимопозитивные сосуды встречаются реже, и среди них преобладают капилляры с низкой или умеренной активностью ферментов. Помимо капилляров, на срезах, окрашенных на НАДФ-д, в межфолликулярных зонах и строме яичников выявляются тучные клетки. Введение эстрадиола вызывает повышение активности щелочной фосфатазы и НАДФ-д в стенке капилляров, увеличение плотности перифолликулярной сосудистой сети и тучных клеток. При этом значения активности ферментов и число тучных клеток увеличиваются на 8–12% больше, чем суммарная длина микроциркуляторного русла. **Обсуждение полученных данных.** Введение эстрадиола сопровождается перестройкой структуры сосудистого сплетения коркового вещества яичника с повышением активности щелочной фосфатазы и НАДФ-д в стенке микрососудов, увеличением плотности энзимопозитивной капиллярной сети и числа тучных клеток, среди которых нередко встречаются дегранулированные формы. Изменения структурных элементов яичника выражены в большей степени при введении эстрадиола в дневные часы.

Ключевые слова: капилляры, тучные клетки, щелочная фосфатаза, НАДФ-диафораза

Яичники обладают хорошо развитой системой циркуляции крови, чутко реагирующей на экзогенные воздействия, что широко используется в клинической практике для коррекции нарушенных функций этого органа [1, 9, 13]. Высокая пластичность микроциркуляторного русла (МЦР) яичников находит отражение в изменениях его основных гистохимических параметров: активности транспортных ферментов и суммарной длины энзимопозитивных сосудов [2, 6]. Величина этих параметров в женских репродуктивных органах связана с концентрацией стероидных гормонов, которые инициируют возрастные и сезонные преобразования кровеносной системы яичников и матки, ее перестройки в течение полового цикла и при беременности [4, 5, 10, 12]. Известно, что содержание эстрогенов значительно варьирует в течение суток [10], и потому можно ожидать соответствующих преобразований капиллярной сети яичника.

Цель исследования состояла в изучении динамики структурной организации МЦР яичников крыс в разное время суток и при воздействии эстрадиола.

Материал и методы

Исследование выполнено на 44 половозрелых самках крыс линии Вистар, массой 200–240 г в фазу проэструса, содержавшихся на стандартном рационе в условиях лабораторного вивария. Экспериментальные манипуляции проведены в соответствии с требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию,

кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Крыс анестезировали внутрибрюшинным введением рометара (Xylazinum, Spora, Прага) в концентрации 5,5 мг/кг, после чего декапитировали.

Кровеносные сосуды коркового вещества яичников у 24 контрольных животных изучались через 30 мин. после внутримышечной инъекции 0,3 мл стерильного оливкового масла в 2, 6, 10, 14, 18 и 22 часа после начала исследования. В экспериментальной группе из 20 крыс сосуды яичников изучили через 30 мин. после введения масляного раствора эстрадиола дипропионата (5 мкг/кг) в ночное (2 и 6 часов) и дневное (14 и 18 часов) время. МЦР выявляли на криостатных срезах толщиной 25–30 мкм гистохимической реакцией на щелочную фосфатазу и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафору (НАДФ-д). Алгоритм и методика обнаружения микрососудов данными методами подробно описаны нами ранее [6, 7]. Препараты просматривали под микроскопом AxioScope A1 (Carl Zeiss, Германия) и фотографировали при помощи цифрового фотоаппарата AxioCam ICc3 (Carl Zeiss, Германия).

Определены суммарная длина (плотность) энзимопозитивных капилляров и количество тучных клеток (из расчета на 1 мм^2) в пяти неперекрывающихся полях зрения микроскопа (объектив $40\times$), а также активность фермента (интенсивность реакции) в стенке этих сосудов. Количественную обработку провели не менее чем на пяти срезах каждого образца с использованием пакета программ автоматизированной системы анализа изображений ImageScope (Leica, Германия). Данные количественного анализа представили в виде среднего

значения и стандартной ошибки среднего, полученных при обработке образцов от каждого животного. Для оценки значимости цифровых данных применили *t*-критерий Стьюдента. Значения доверительного интервала, $p \leq 0,05$, считали статистически достоверными.

Результаты исследования

Структурная организация МЦР в яичниках контрольной группы крыс в течение суток закономерно меняется. В ночные и утренние часы в корковом веществе яичников часто определяются капилляры с интенсивной реакцией щелочной фосфатазы и НАДФ-д, а плотность расположения таких сосудов относительно высока. В дневные и вечерние часы энзимопозитивные сосуды встречаются реже, и среди них преобладают капилляры с низкой или умеренной активностью ферментов (рис. 1, а–г). Помимо капилляров, на срезах, окрашенных НАДФ-д, в межфолликулярных зонах и строме органов определяются тучные клетки. Они чаще наблюдаются в дневные часы, образуя небольшие скопления из 3–5 единиц между фолликулами или по ходу артерий (рис. 1, в, г).

Отмеченные преобразования гистохимических признаков капилляров в течение суток подтверждаются морфометрическими показателями (рис. 2, а, б). В большей степени меняется активность ферментов, максимальные значения которой в стенке сосудов устанавливаются между 2–6, минимальные – между 14–18 часами (рис. 2, а). При этом колебания активности щелочной фосфатазы в ночные и утренние часы составляют 12–18 %, НАДФ-д – 18–26 % ($p < 0,05$), а в дневное время, соответственно, – 12–14 и 8–10 % ($p < 0,05$).

Внутрисуточные преобразования плотности перифолликулярных сосудистых сетей имеют сходную тенденцию, однако, по сравнению с активностью энзимов, суммарная длина МЦР меняется не столь существенно (рис. 2, б). Размах колебаний данного показателя среди капилляров, маркированных щелочной фосфатазой, в ночные и утренние часы составляет 6–8 %, НАДФ-д – 8–12 %, в дневное время не превышает 4–10 %. Тучные клетки в ночные часы регистрируются почти вдвое чаще, чем в дневные (рис. 2, б). Наибольшее их количество определяется в 6, минимальное – в 18 часов. В 2 и 6 часов большинство клеток находится в состоянии дегрануляции,

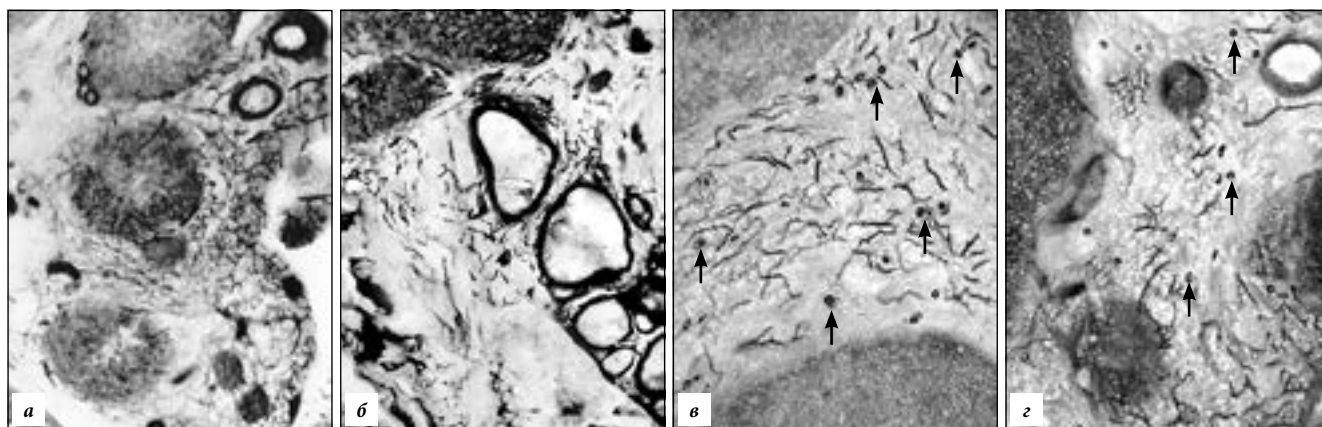


Рис. 1. Микроциркуляторное русло яичника крыс контрольной группы:

а, в – в 6 часов, б, г – в 18 часов; а, б – реакция на щелочную фосфатазу, в, г – реакция на НАДФ-д (стрелками отмечены тучные клетки). $\times 200$.

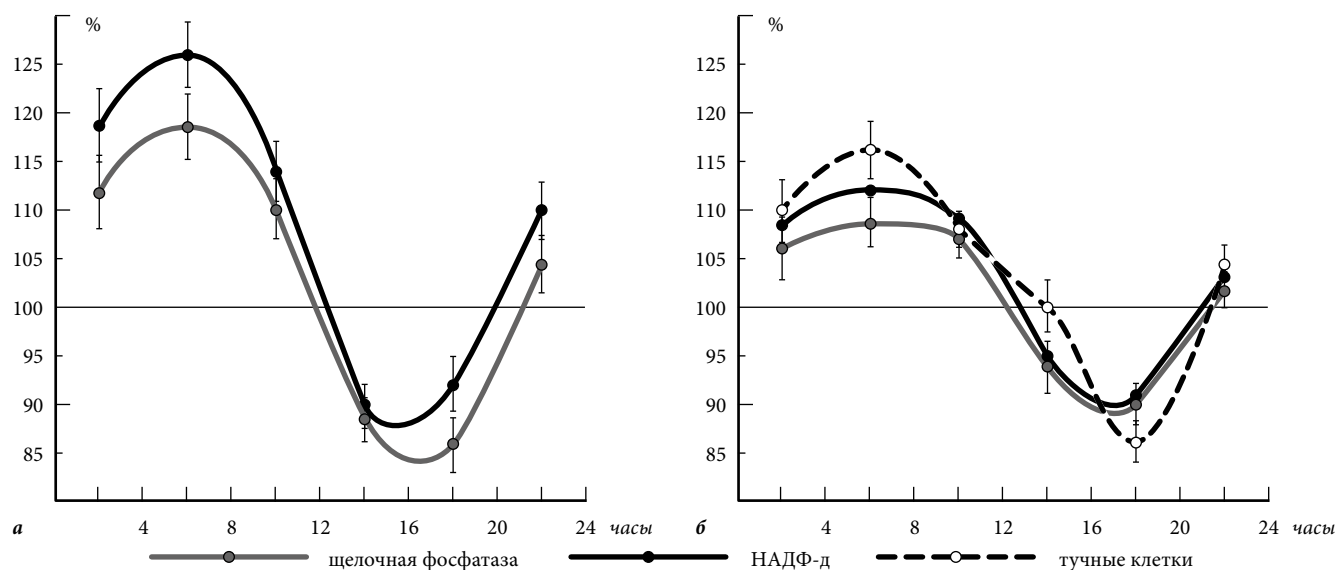


Рис. 2. Внутрисуточные колебания активности щелочной фосфатазы и НАДФ-д (а) и относительной плотности капилляров и тучных клеток (б) в яичниках крыс (за 100 % принята величина соответствующего показателя в 12:00).

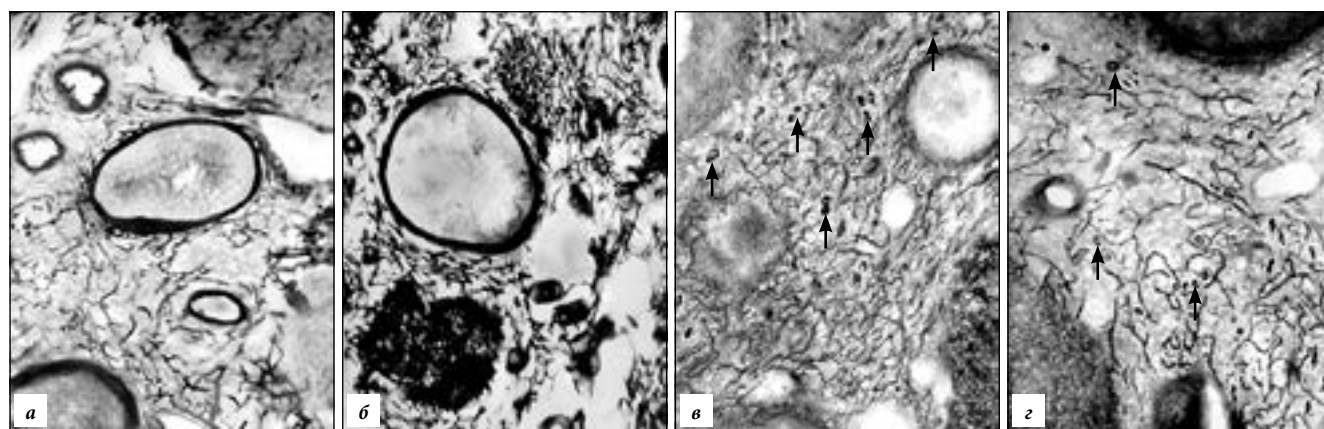


Рис. 3. Организация микроциркуляторного русла яичника крыс после введения эстрадиола:

а, б – реакция на щелочную фосфатазу, в, г – реакция на НАДФ-д; а, в – в 6 часов, б, г – в 18 часов (стрелками отмечены тучные клетки). $\times 200$.

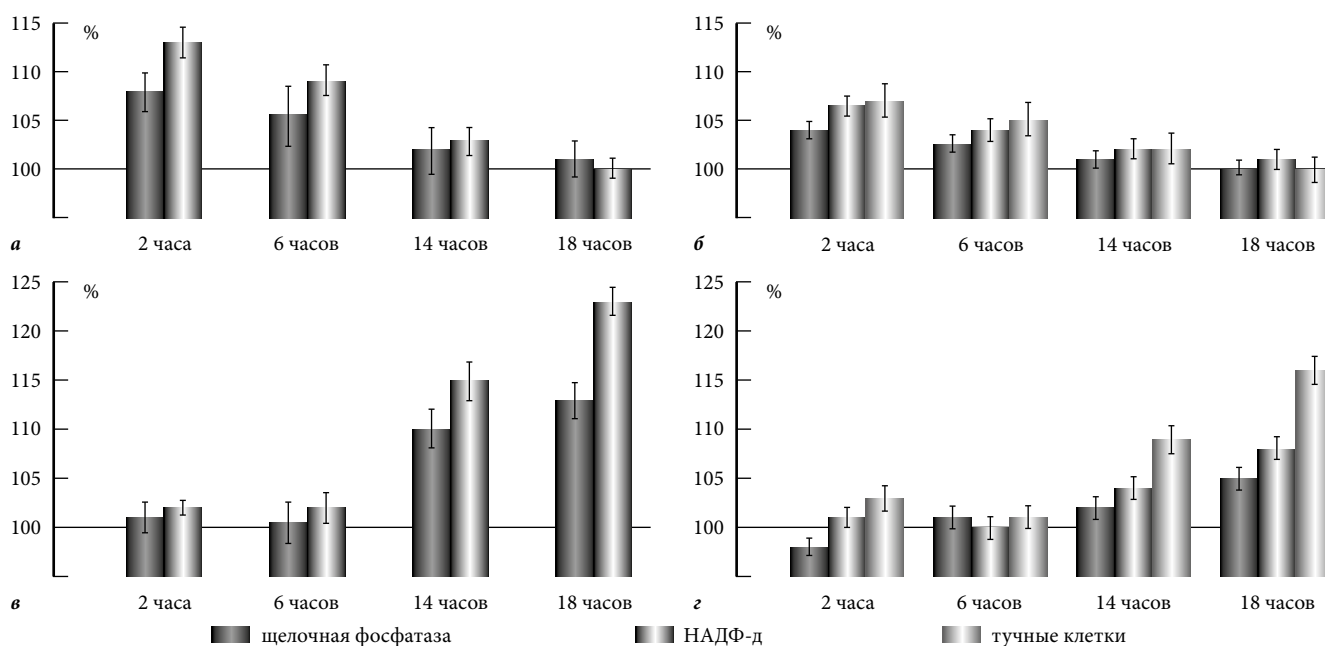


Рис. 4. Внутрисуточные колебания активности щелочной фосфатазы и НАДФ-д в яичниках крыс экспериментальной группы:

а, в – щелочная фосфатаза и НАДФ-д, б, г – относительная плотность капилляров и тучных клеток; а, б – введение эстрадиола в ночное время, в, г – введение эстрадиола в дневное время (за 100 % принята величина соответствующего показателя у контрольных животных).

в дневные часы активно секретирующие формы тучных клеток встречаются очень редко.

Введение эстрадиола вызывает перестройку сосудистого сплетения коркового вещества яичника, сопровождающуюся повышением активности щелочной фосфатазы и НАДФ-д в стенке капилляров, увеличением плотности перифолликулярной капиллярной сети и количества тучных клеток, среди которых нередко встречаются дегранулированные формы (рис. 3).

Подсчеты показывают, что реакция МЦР и тучных клеток зависит от времени использования препарата (рис. 4). При ночном введении эстрадиола активность щелочной фосфатазы в стенке капилляров значимо больше контрольного уровня: в 2 часа – на 7,9 %, в 6 часов – на 6,6 %. Отклонения соответствующих показателей активности НАДФ-д становятся в среднем на 3–5 % выше, чем щелочной фосфатазы (рис. 4, а). Суммарная длина МЦР, маркированного щелочной фосфатазой и НАДФ-д, при введении эстрадиола в 2 часа меняется

более существенно, чем в 6 часов (рис. 4, б), но в том и другом случае остается на 4–6 % ниже соответствующих показателей активности ферментов ($p < 0,05$). Введение эстрадиола также приводит к повышению количества тучных клеток по сравнению с контролем, причем в 2 часа более существенно, чем в 6 часов (рис. 4, б). Однако в 6 часов большинство этих клеток находится в состоянии дегрануляции, тогда как в 2 часа такие клетки немногочисленны.

В дневное время (14:00 и 18:00), когда у контрольных животных наблюдается относительно низкий уровень активности ферментов, введение эстрадиола вызывает более выраженное увеличение исследованных параметров, чем в ночное (рис. 4, а, б). Особенно значительный прирост наблюдается в 18 часов среди структур, маркированных НАДФ-д. При этом значения активности ферментов и числа тучных клеток увеличиваются на 8–12 % больше, чем суммарная длина путей микроциркуляции ($p < 0,05$).

Обсуждение полученных данных

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о временной зависимости структурной организации МЦР и тучных клеток коркового вещества яичников, что, вероятно, связано с суточным ритмом секреции эстрогенов, максимум которой у крыс приходится на ночные часы [10]. В данный временной интервал в сосудах прослеживается значительное увеличение активности НАДФ-д, служащей маркером одного из основных ферментов синтеза оксида азота – NO-синтазы [5, 11, 13] и щелочной фосфатазы, которая в яичниках и матке характеризует, в том числе, транспортные свойства капилляров [4, 6, 7]. Одновременно возрастает плотность капилляров и НАДФ-д-позитивных тучных клеток. В дневные часы в отношении исследуемых структур наблюдается обратный эффект. Размах внутрисуточных колебаний среди капилляров, маркированных НАДФ-д, выраженнее, чем среди сосудов, выявленных щелочной фосфатазой.

В последние годы появляется все больше фактов, позволяющих считать капилляр относительно «самостоятельной фигурой», способной собственными механизмами обеспечить регуляцию одной из наиболее важных своих функций – избирательного обмена [4]. Представленные выше материалы указывают на временную зависимость данной функции, что необходимо учитывать в клинической практике для повышения эффективности лекарственной терапии.

Транспортные свойства эндотелия капилляров, безусловно, имеют решающее значение для трофики органов, хотя думать, что регуляторный потенциал эндотелиоцитов направлен лишь на обеспечение проницаемости сосудов, было бы неверно. Как показывают наши данные, эндотелий капилляров представляет собой физиологически активный, динамичный и пластичный барьер, который позволяет изменять интенсивность трансапикального транспорта в соответствии с временными особенностями функционирования яичника. Сигнальной молекулой в этом случае может выступать оксид азота, который оказывает непосредственное влияние на перемещение молекул через стенку капилляра [5, 15]. При его блокаде происходит компенсаторное увеличение транспорта воды и газов через межэндотелиальные контакты за счет торможения ингибирующего воздействия кавеолина на NO-синтазу, которая ассоциирована с ним в плазматической мембране эндотелиоцитов [11, 13]. Под влиянием гистамина, серотонина и других рецепторзависимых стимулов, которые освобождаются при дегрануляции тучных клеток, может проходить вытеснение энзима из комплекса «кавеолин–NO-синтаза» и увеличение концентрации кальция в эндотелиоцитах. В результате, происходит высвобождение NO-синтазы из плазматической мембраны, ее активация кальций-кальмодулином, окисление L-аргинина и увеличение синтеза оксида азота, обладающего вазодилаторным действием. Сигналы завершаются при снижении концентрации газотрансмиттера, вследствие уменьшения его продукции.

Важная роль тучных клеток яичника в данном процессе отмечена в нескольких исследованиях [7, 14]. Но, насколько нам известно, впервые представлены факты их возможного участия во временной организации МЦР яичников. Вместе с тем имеются материалы о влиянии тучных клеток на управление биоритмами других органов [3]. Кроме того, оксид азота в сосудах яичников и матки опосредует действие рецепторов эстрадиола и прогестерона [9, 12, 15], а также играет заметную роль в ангиогенезе, влияя на экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста и тем самым регулируя проницаемость растущих капилляров [8]. Оксид азота может воздействовать на транспортные ферменты. Экспериментально доказано, что в малых дозах донор оксида азота L-аргинин вызывает достоверное изменение активности фосфатаз [5, 7]. Поскольку реакция проходит быстро и не зависит от присутствия ионов кальция, усиление синтеза оксида азота в данном случае, скорее всего, происходит за счет экспрессии индуцибельной NO-синтазы.

Исследования внутрисуточной динамики ферментов, участвующих в трансэндотелиальном перемещении молекул в капиллярах яичника при изменении гормонального статуса организма, крайне ограничены, в связи с чем мы изучили влияние наиболее активного эстрогена – эстрадиола – на временную организацию некоторых гистохимических параметров МЦР этого органа. Введение эстрадиола сопровождается перестройкой структуры сосудистого сплетения коркового вещества яичника с повышением активности щелочной фосфатазы и НАДФ-д в стенке капилляров, увеличением плотности энзимопозитивной капиллярной сети и количества тучных клеток, среди которых нередко встречаются дегранулированные формы. Изменения структурных элементов яичника выражены в большей степени при введении эстрадиола в дневные часы.

Интраорганные кровеносные сосуды женских репродуктивных органов часто рассматриваются в качестве мишени для действия половых гормонов [10, 11]. В стенке артерий яичника и матки идентифицированы рецепторы эстрадиола α и β , одновременно служащие транскрипционными факторами, через которые опосредуется гормональный эффект [12, 13]. Реакция этих двух подтипов рецепторов зависит от лиганда, поэтому они могут играть неодинаковую роль в регуляции генов. Эстрогены связываются с рецепторами, ассоциированными с ядром и плазматическими мембранами клеток, митохондриями и лизосом. Происходит усиленное образование микровезикул, увеличивается отток кальция, ускоряется транспорт глюкозы и аминокислот, высвобождаются некоторые лизосомные ферменты, а также гистамин и серотонин из лежащих периваскулярно тучных клеток [7, 14]. Совсем недавно в сосудах яичника и матки доказано существование еще одного типа рецептора эстрогена – GPER (G protein-coupled estrogen receptor), ассоциированного с G-белком, вазодилаторный эффект которого связан с выработкой оксида азота эндотелием сосудов женских репродуктивных органов [9, 15]. Вполне вероятно,

что эстрогены изменяют основные параметры кровотока, оказывая влияние на рецепторы гладких миоцитов прекапиллярных сфинктеров через NO-cGMP сигнальный путь [15]. Воздействуя на липидный состав плазматических мембран клеток-мишеней, эстрогены модифицируют рецепторно-сигнальные системы и изменяют жидкокристаллическое состояние мембраны, в которую встроены транспортные ферменты, приводя к их конформационным превращениям.

Выполненное исследование показало, что организация МЦР яичников во многом зависит от времени использования эстрадиола, что необходимо учитывать при гормонотерапии. Выраженность отмеченных изменений тесно связана с исходной величиной гистохимических параметров МЦР: в дневное время при низком уровне эстрадиол вызывает их увеличение, при высоком – сокращение. Заметим, что полученные результаты согласуются с так называемым «правилом исходного уровня Вальдеера», по которому раздражители физиологического диапазона при исходном значении показателя, соответствующего нижней границе нормы, вызывают его повышение до средних величин, а при уровне, близком к верхней границе нормы, – снижение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.]. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
2. Ginekologiya. Nationalnoe rukovodstvo / Eds. by Savelievoy G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N. [et al.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 1008 p.
3. Каргалова Е.П., Момот Л.Н., Вольская Н.В. Морфологические особенности микрососудов яичников при воздействии экзогенных стероидов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4, № 3. С. 56.
Kargalova E.P., Momot L.N., Voiskaya N.V. Morphological features of ovarian microvessels under the influence of exogenous steroids // J. Anat. Histol. 2015. Vol. 4, No. 3. P. 56.
4. Ларюшкина А.В., Черток В.М. Особенности биологических ритмов тканевых базофилов в различных областях твердой оболочки головного мозга крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2000. Т. 129, № 1. С. 96–99.
Laryushkina A.V., Chertok V.M. Biological rhythms of tissue basophils in various sites of rat dura mater // Bull. Experim. Biol. Med. 2000. Vol. 129, No. 1. С. 83–85.
5. Храмова И.А., Черток В.М., Коцюба А.Е., Черток А.Г. Структурная организация кровеносной системы матки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 3. С. 13–23.
Khranova I.A., Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Chertok A.G. Structural organization of the uterus circulatory system // Pacific Medical Journal. 2018. No. 3. P. 13–23.
6. Черток В.М., Зенкина В.Г. Регуляция функций яичников: участие газовых транмиттеров NO, CO и H₂S // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 74–89.
Chertok V.M., Zenkina V.G. Regulation of ovarian function: Part of the gas transmitters NO, CO and H₂S // Uspehi Fiziologicheskikh Nauk. 2015. Vol. 46, No. 4. P. 74–89.
7. Черток В.М., Зенкина В.Г., Каргалова Е.П. Функциональная морфология яичника. Владивосток: Медицина ДВ, 2015. 154 с.
Chertok V.M., Zenkina V.G., Kargalova E.P. Functional morphology of the ovary. Vladivostok: Medicina DV, 2015. 154 p.
8. Черток В.М., Немков Ю.К., Черток А.Г. Внутриорганоное кровеносное русло матки. Владивосток: Медицина ДВ, 2018. 208 с.
Chertok V.M., Nemkov Yu.K., Chertok A.G. Intraorgan blood vessels of the uterus. Vladivostok: Medicina DV, 2018. 208 p.
9. Fredette N.C., Meyer M.R., Prossnitz E.R. Role of GPER in estrogen-dependent nitric oxide formation and vasodilation // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2018. Vol. 176. P. 65–72.
10. Krejza J., Mariak Z., Nowacka A. [et al.]. Influence of 17-beta-estradiol on cerebrovascular impedance during menstrual cycle in women // J. Neurol. Sci. 2004. Vol. 221. P. 61–67.
11. Lapointe J., Roy M., St-Pierre I. [et al.]. Hormonal and spatial regulation of nitric oxide synthases in the oviducts // Endocrinology. 2006. Vol. 147, No 12. P. 5600–5610.
12. Pastore M.B., Jobe S.O., Ramadoss J. [et al.]. Estrogen receptor-α and estrogen receptor-β in the uterine vascular endothelium during pregnancy: functional implications for regulating uterine blood flow // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30, No 1. P. 46–61.
13. Tamanini C., Basini G., Grasselli F., Tirelli M. Nitric oxide and the ovary // J. Endocrinol. 2008. Vol. 199. P. 307–316.
14. Theoharides T.C., Stewart J.M. Genitourinary mast cells and survival // Trans. Androl. Urol. 2015. Vol. 4, No. 5. P. 579–586.
15. Tropea T., De Francesco E.M., Rigracciolo D. [et al.]. Pregnancy augments G protein estrogen receptor (GPER) induced vasodilation in rat uterine arteries via the nitric oxide - cGMP Signaling Pathway // PLoS One. 2015. Vol. 10, No. 11. P. e0141997.

Поступила в редакцию 21.11.2018.

THE EFFECT OF ESTRADIOL ON THE TEMPORARY ORGANIZATION OF THE RAT OVARIAN MICROVASCULATURE

E.P. Kargalova, A.E. Kotsyuba, V.M. Chertok, L.N. Momot, I.A. Khranova
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective: The dynamics of the structural organization of the rat ovarian microvasculature was studied at different times of a day with estradiol impact.

Methods: The work was performed on the ovaries of two groups of mature Wistar female rats: control (n=24), whose animals were examined at 2, 6, 10, 14, 18, 22 hours, and experimental (n=20) – after administration of an oily estradiol solution dipropionate at night (2 and 6 hours) and day (14 and 18 hours) time. The alkaline phosphatase and NADPH-diaphorase activity in the vessel wall, the total length of enzyme-positive vessels in the ovarian cortex, and the relative density of mast cells were calculated.

Results: In the night and morning hours, the capillaries in the cortical substance of the ovaries were characterized by an intense reaction to alkaline phosphatase and NADPH-diaphorase, and the density of such vessels was relatively high. In the daytime and evening hours, enzyme-positive vessels were less common, and capillaries with low or moderate enzyme activity prevailed among them. In addition to capillaries, on sections stained for NADPH-diaphorase, mast cells were detected in the interfollicular zones and stroma of the ovaries. The administration of estradiol caused an increase in the activity of alkaline phosphatase and NADPH-diaphorase in the capillary wall, an increase in the density of the perifollicular vascular network and mast cells. The values of enzyme activity and the number of mast cells increased by 8–12%, more than the total length of the microvasculature.

Conclusions: The administration of estradiol is accompanied by a restructuring of the vascular plexus of the ovarian cortex with an increase in the activity of alkaline phosphatase and NADPH-diaphorase in the wall of microvessels, an increase in the density of the enzyme-positive capillary network and the number of mast cells, among which degenerated forms are often occur. Changes in the structural elements of the ovary are more pronounced with the administration of estradiol in the daytime.

Keywords: capillaries, mast cells, alkaline phosphatase, NADPH-diaphorase

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 41–45.

© Гладкова Е.В., Ромакина Н.А., Бабушкина И.В., Белова С.В., Персова Е.А.

УДК: 616.72–007.248:616.71–018.3–003.973

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.46–49

Роль нарушений ремоделирования гиалинового хряща в патогенезе ранних стадий остеоартроза коленных суставов

Е.В. Гладкова, Н.А. Ромакина, И.В. Бабушкина, С.В. Белова, Е.А. Персова

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148)

Цель исследования: изучение роли нарушений ремоделирования гиалинового хряща на ранних стадиях остеоартроза. **Материал и методы.** Обследовано 73 пациентки с начальными проявлениями остеоартроза коленных суставов и 20 здоровых женщин (средний возраст 52 года). Выполнялись магнитно-резонансная томография, сонография коленных суставов, в сыворотке крови определялись уровни интерлейкина-1 β , неоптерина, высокочувствительного С-реактивного протеина, остеокальцина, CrossLaps, пиридинолина, олигомерного матриксного белка хряща (human cartilage oligomeric matrix protein – COMP) и хрящевого гликопротеина YKL-40. **Результаты исследования.** Был отмечен рост в сыворотке крови уровня интерлейкина-1 β при нормальных значениях С-реактивного белка и неоптерина. Маркеры ремоделирования хрящевой и костной ткани (остеокальцин, CrossLaps, пиридинолин, COMP и YKL-40) демонстрировали значимое увеличение концентрации по сравнению с контролем. **Обсуждение полученных данных.** В патогенезе ранних стадий первичного остеоартроза коленных суставов ведущая роль принадлежит дисбалансу цитокинов с выраженной гиперпродукцией интерлейкина-1 β . Дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы, затрагивающие субхондральную кость, синовиальную оболочку, гиалиновый хрящ, медиальные мениски, а также отдельные компоненты капсульно-связочного аппарата этих суставов, развиваются на фоне нарушений ремоделирования костной и хрящевой тканей.

Ключевые слова: остеоартроз, женщины, цитокины, маркеры ремоделирования хряща

Первичный остеоартроз (ОА) крупных суставов человека – широко распространенная группа дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующаяся прогрессирующим поражением суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки и капсульно-связочных структур [8]. Как правило, инициирующими патологический процесс факторами риска становятся: возраст, избыточная масса тела, наследственность, ассоциированная с накоплением в популяции дефектов гена коллагена II типа, механические перегрузки [5]. До настоящего времени остается спорным вопрос о ранних патогенетических механизмах реализации воспалительно-деструктивных изменений, поскольку, согласно данным литературы, в процесс могут быть первично вовлечены как субхондральная кость, так и ткань суставного хряща [8].

В основе патогенеза ОА коленных суставов лежит биомеханическое нарушение адаптации гиалинового хряща в условиях избыточной осевой нагрузки, возникающее в результате дезорганизации соединительнотканного матрикса и преобладания катаболических процессов над анаболическими. Именно несоответствие регенераторного потенциала хрящевой ткани и ее биомеханических характеристик при возрастающих нагрузках, направленных на коленные суставы, служат основной причиной прогрессирования ОА [4]. Существенное значение в дегенерации хрящевой ткани и фокальном ее разрушении имеет воспалительная активность, приводящая к гиперпродукции протеолитических ферментов и апоптозу хондроцитов, возрастанию уровня матрикс-

ных металлопротеиназ в синовиальной среде, повышению экспрессии фактора транскрипции NF- κ B и синтеза онкопротеинов [3]. Ведущая роль в процессах деполимеризации гиалуроновой кислоты и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса соединительной ткани отводится NO-индуцированному апоптозу, возникающему в результате активации свободнорадикального окисления [6]. Гиалиновый хрящ, будучи высокоспециализированной тканью с выраженной зональностью строения и скудным клеточным составом, лишенной собственных сосудов и нервов, характеризуется крайне низкой способностью к регенерации, что формирует повышенные требования к своевременному выявлению дегенеративных и воспалительных изменений экстрацеллюлярного матрикса и разработке патогенетически обоснованных подходов к коррекции метаболических нарушений.

Несмотря на пристальное внимание, направленное на решение вопросов, касающихся патогенетических аспектов повреждения гиалинового хряща и субхондральной кости при ОА, первичные пусковые механизмы и особенности его метаболизма остаются дискуссионными, что подтверждает актуальность данного направления изысканий.

Цель исследования: изучение роли нарушений ремоделирования гиалинового хряща на ранних стадиях ОА.

Материал и методы

В исследовании приняли добровольное участие 73 пациентки (средний возраст – 52 года) с начальными проявлениями первичного ОА коленных суставов (опытная группа) и 20 женщин той же возрастной

группы без заболеваний крупных суставов (группа контроля). Критериями исключения были: выраженный болевой суставной синдром, локальная (внутрисуставная) терапия на протяжении последних 12 месяцев, травмы менисков и капсульно-связочного аппарата суставов в анамнезе, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые сердечно-сосудистые, эндокринные и гематологические нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунодефицитные состояния.

Всем участникам исследования проводили стандартную рентгенографию коленных суставов в прямой (с максимально разогнутым положением коленных суставов) и боковой (при сгибании до 15°) проекциях в положении лежа. С целью дополнительной визуализации выполняли ультразвуковое исследование суставных структур с использованием аппарата Siemens-2000 (Германия), оснащенным линейным датчиком 9 МГц.

Состояние гиалинового хряща, латерального и медиального менисков оценивали по серии томограмм, полученных с помощью магнитно-резонансного томографа Hitachi Eshelon 1,5T (Япония), в положении пациента лежа на спине со сгибанием коленных суставов под углом 10° и наружной ротацией 17–20°. Использованы импульсные последовательности T1, T2 и Pd с сатурацией жировой ткани. Томограммы выполнены во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях с толщиной среза 3–4 мм.

Воспалительная активность была оценена при помощи определения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови по конечной точке путем фотометрического измерения реакции «антиген–антитело» между антителами к человеческому СРБ и присутствующим в образце белком иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе Sapphire 400. Кроме того, методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом многофункциональном фотометре Epoch (BioTek (США) изучали содержание провоспалительного интерлейкина-1β и неопретина.

Об особенностях ремоделирования костной ткани судили на основании маркеров костеобразования (остеокальцин) и костной резорбции (CrossLaps), концентрация которых также анализировалась в образцах сыворотки крови иммуноферментным методом ELISA). С целью объективизации метаболического статуса гиалинового хряща коленных суставов тем же методом выполняли определение в образцах сыворотки крови содержания олигомерного матричного белка хряща (Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein – COMP), пиридинолина и хрящевого гликопротеина YKL-40.

Статистическая обработка полученных данных была проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Нормальность распределения вариационных рядов была подтверждена критерием Колмогорова–Смирнова. Определяли средние арифметические (M) и их средние ошибки (m). Достоверность различий между выборками устанавливали на

основании t-критерия Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при значениях показателя достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты рентгенографического исследования у пациенток опытной группы оценены с использованием классификации Kellgren и Lawrence (1957), усовершенствованной Leuquesne (1982). Диагностированы нулевая (отсутствие рентгенологических признаков поражения) или первая стадии ОА (наличие незначительных остеофитов на суставных поверхностях). Ультразвуковая оценка позволила выявить у представительниц опытной группы минимальные признаки синовита, неровность суставных поверхностей, неоднородность хряща и менисков, истончение хряща (менее 2 мм). При обследовании контрольной группы особых патологических изменений, кроме незначительных признаков дегенерации менисков, не найдено.

В магнитно-резонансной томографии у большинства пациенток с ОА отмечали наличие мест измененного сигнала, поступавшего от участков дегенерации хряща, преимущественно в медиальных отделах суставов. Кроме того, имелись признаки повреждения внутренних менисков I–III степени по Stoller. У лиц группы сравнения сигнал от хряща был не изменен, периапартулярные ткани без особенностей. В ряде случаев выявлены дегенеративные изменения менисков без выхода на суставные поверхности (I–II степени по Stoller). Уже при появлении первых симптомов дегенеративных изменений гиалинового хряща (по данным магнитного резонанса) прослеживались отдельные признаки воспалительной активности, что было подтверждено изменениями лабораторных показателей. Был отмечен значимый рост концентрации в сыворотке крови интерлейкина-1β, что свидетельствовало о возможной повышенной функциональной активности клеток макрофагального фагоцитарного звена, а также о воспалительном ответе со стороны пулов клеток фибробластического ряда, лимфоцитов и эндотелиальных клеток. В то же время, начальные дегенеративные изменения коленных суставов происходили на фоне нормальных значений концентрации неопретина, служащего интегральным показателем активации клеточного звена иммунной системы [5]. Концентрация СРБ у лиц с ОА также значимо не отличалась от показателей практически здоровых лиц (табл. 1).

Изучение маркеров ремоделирования костной ткани у пациенток опытной группы удостоверяло рассогласование процессов костеобразования и костной резорбции. Судя по полученным данным, начальные стадии первичного ОА коленных суставов сопровождались интенсификацией костной резорбции. Об активизации синтетической активности остеобластов свидетельствовало повышение в сыворотке крови концентрации костного глутаминового витамин-К-зависимого

Таблица 1

Содержание медиаторов воспаления у пациенток с первичным ОА коленных суставов ($M \pm m$)

Показатель	ОА	Контроль	p
СРБ, мг/л	4,2±0,5	2,9±0,4	>0,05
Интерлейкин-1β, пг/мл	8,65±1,28	4,92±1,18	0,03
Неопретин, ммоль/л	8,26±1,02	6,15±0,90	>0,05

Таблица 2

Сывороточные маркеры ремоделирования хрящевой и костной ткани на ранних стадиях первичного ОА ($M \pm m$)

Показатель	ОА	Контроль
Остеокальцин, нг/мл	4,19±0,77	1,82±0,93
CrossLaps, нг/мл	0,518±0,029	0,209±0,012
Пиридинолин, нг/мл	4,75±0,25	1,39±0,17
COMP, нг/мл	26,61±2,14	9,03±0,72
YKL-40, нг/мл	64,11±5,48	17,25±1,31

Примечание: различие между группами по всем показателям статистически значимо.

неколлагенового белка (остеокальцина). Существенное повышение уровня пиридинолина указывало на активизацию разрушения органического матрикса костной ткани за счет нарушения межмолекулярных связей в полипептидных цепях коллагена I типа. Свидетельством дезорганизации гликопротеинового комплекса хряща стало повышение концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров деструкции хрящевой ткани: COMP и гликопротеина YKL-40 (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Мнения исследователей о значимости воспалительной составляющей в патогенезе первичного ОА коленных суставов неоднозначен, особенно на ранних этапах заболевания. Сведения, приведенные в литературе, весьма противоречивы. Большинство авторов не подвергает сомнению ведущую роль иммунных нарушений в патогенезе ОА, что подтверждается гиперпродукцией цитокинов провоспалительного звена, наличием циркулирующих антител к антигенам, активацией как гуморального, так и клеточного иммунитета. Однако на ранних этапах дегенеративно-дистрофических изменений в тканях коленных суставов при первичном ОА воспалительная составляющая не столь отчетливо выражена. К числу адаптивных реакций относят умеренное повышение уровня СРБ, что способствует удалению клеточного детрита и биологически активных веществ, в то время как существенное увеличение концентрации данного белка острой фазы воспаления приводит к иммуносупрессивным проявлениям, развитию выраженного синовита. В то же время даже у пациентов без признаков вторичного синовита отмечают локальную гиперпродукцию простагландинов, ряда цитокинов провоспалительного звена (интерлейкин-1β, фактор

некроза опухоли-α и др.), высокую активность матриксных металлопротеиназ, стимулирующих хронические дегенеративно-дистрофические процессы [7]. Подобный метаболически неблагоприятный фон способствует поддержанию остеокластной активности, приводящей к выраженным резорбтивным изменениям у пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА. Согласно полученным нами данным, даже у лиц с ранними проявлениями первичного ОА коленных суставов отмечается выраженная активизация костной резорбции. В то же время на нашем материале зарегистрирована высокая остеосинтетическая активность, о чем свидетельствовали признаки гиперпродукции основного неколлагенного белка остеокальцина. Несмотря на то, что имеется ряд публикаций, подтверждающих угнетение остеокластической активности при ОА крупных суставов [2], ранние стадии локальных артрозных изменений носят, судя по всему, компенсаторный характер. Нарушения ремоделирования костной ткани в дальнейшем, как правило, приводят к возникновению признаков локального остеосклероза субхондральной кости [5].

Очевидно, что подобная направленность метаболических процессов – результат многокомпонентного влияния ряда неблагоприятных факторов, ведущим среди которых можно считать дисбаланс системы цитокинов, в том числе – гиперпродукцию интерлейкина-1β. Именно данному цитокину отводится главная роль в стимуляции активности остеокластов, ведущей к деструкции коллагенового матрикса и потере минеральной составляющей костной ткани. В то же время следует отметить, что дестабилизация хрящевой ткани происходила вследствие разрушения экстрацеллюлярно сформированных пиридиновых связей с поступлением в биологические среды пиридинолина – основного компонента коллагена, составляющего порядка 90 % органического матрикса. Учитывая то, что COMP – кальций-связывающий пентамер, внеклеточный белок семейства тромбоспондинов, обеспечивающий целостность коллагеновой сети, – демонстрировал активную миграцию из суставных структурных субъединиц, можно сделать предположение о прогрессировании деструктуризации суставного хряща, сухожилий и синовиальной оболочки на молекулярном уровне уже на этапе первичных признаков повреждения коленных суставов.

В качестве маркера ремоделирования суставного хряща нами был избран хрящевой гликопротеин YKL-40, который демонстрировал изменения, однонаправленные изменениями COMP. Результаты проведенного исследования подтвердили наличие взаимосвязи между концентрацией в сыворотке крови данного белка и процессами деструкции хрящевой ткани. Тем не менее на этапе открытия данного протеомного метаболита ему отводилась роль показателя клеточной активности, в том числе митотической, моноцитов и макрофагов, выраженности локального и системного воспалительного ответов. Литературные источники

подтверждают наличие зависимости уровня YKL-40 от высокочувствительного СРБ [1]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что именно этот хрящевой гликопротеин может считаться более чувствительным маркером воспалительно-дегенеративных процессов в гиалиновом хряще на ранних стадиях ОА коленных суставов, нежели СРБ, несмотря на то, что оба метаболита относят по характеру экспрессии к белкам острой фазы воспаления.

Заключение

В патогенезе ранних стадий первичного ОА коленных суставов ведущая роль принадлежит дисбалансу цитокинов с выраженной гиперпродукцией интерлейкина-1 β . Дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы, затрагивающие субхондральную кость, синовиальную оболочку, гиалиновый хрящ, медиальные мениски, а также отдельные компоненты капсульно-связочного аппарата этих суставов, развиваются на фоне нарушений ремоделирования костной и хрящевой тканей. Уже на ранних стадиях заболевания (до появления выраженной клинической симптоматики и рентгенологических признаков) отмечаются признаки разобщения процессов метаболизма костной ткани с активизацией костной резорбции и интенсификацией костеобразования, а также дезорганизация внеклеточного матрикса гиалинового хряща, что может быть объективизировано на основании биохимического исследования концентрации специфических маркеров в биологических средах организма.

Таким образом, ранние проявления первичного ОА коленных суставов обусловлены глубокими нарушениями ремоделирования как субхондральной кости, так и гиалинового хряща, что находит свое отражение в изменениях содержания CrossLaps, остеокальцина, олигомерного матриксного белка, пиридинолина и гликопротеина YKL-40, что должно учитываться при создании патогенетически обоснованных методов коррекции глубоких метаболических сдвигов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 8. С. 3–13.
Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. The role of biomarkers in diagnostics and forecasting of effectiveness of modern therapy of rheumatoid arthritis // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013. No. 8. P. 3–13.
2. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза // Consilium medicum. 2009. Т. 11, № 9. С. 91–95.
Badokin V.V. The value of inflammation in osteoarthritis progression // Consilium medicum. 2009. Vol. 11, No. 9. P. 91–95.
3. Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Мамонова И.А. [и др.]. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 3. С. 329.
Gladkova E.V., Karyakina E.V., Mamonova I.A. [et al.]. Bone tissue immune reactivity in patients with osteoarthritis // Medical Immunology (Russia). 2015. Vol. 17, No. 3. P. 329.
4. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1 С. 36–41.
Kabalyk M.A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 36–41.
5. Кавалерский Г., Сметанин С., Лычагин А., Мойсов А. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава // Врач. 2017. № 3. С. 22–24.
Kavalersky G., Smetanin S., Lychagin A., Moysov A. Risk factors for knee osteoarthritis // The Doctor. 2017. No. 3. P. 22–24.
6. Карякина Е.В., Норкин И.А., Гладкова Е.В. [и др.]. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100, № 2. С. 238–247.
Karyakina E.V., Norkin I.A., Gladkova E.V. [et al.]. Structural and functional characteristics of bone tissue and blood cytokines in health and disease of the joints // Russian Journal of Physiology. 2014. Vol. 100, No. 2. P. 238–247.
7. Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Буглова А.Е. Ацеклофенак при остеоартрозе: эффективность, безопасность, хондропротекция // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. Т. 12, № 6. С. 34–43.
Kunder E.V., Tyabut T.D., Buglova A.E. Aceclofenac in osteoarthritis: efficiency, safety and chondroprotection // International Reviews: Clinical Practice and Health. 2014. Vol. 12, No. 6. P. 34–43.
8. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. 2016. № 7. С. 464–468.
Pilipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects // Russian Medical Journal. 2016. No. 7. P. 464–468.

Поступила в редакцию 22.05.2018.

THE ROLE OF DERANGEMENTS IN HYALINE CARTILAGE REMODELING IN PATHOGENESIS OF THE EARLY STAGES OF KNEE OSTEOARTHRITIS

E.V. Gladkova, N.A. Romakina, I.V. Babushkina, S.V. Belova, E.A. Persova

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky (148 Chernyshevskogo St. Saratov 410002 Russian Federation)

Objective: The objective is to study the role of hyaline cartilage remodeling disorders in the early stages of osteoarthritis.

Methods: We examined 73 female patients with early knee osteoarthritis symptoms and 20 healthy women (average age 52 y.o.). All patients were examined with magnetic resonance imaging, sonography for knee joints; blood serum levels were determined for interleukin-1 β , neopterin, highly sensitive C-reactive protein, osteocalcin, CrossLaps, pyridinoline, oligomeric cartilage matrix protein (Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein – COMP) and cartilage glycoprotein YKL-40.

Results: We noted an increase of interleukin-1 β level at normal values of C-reactive protein and neopterin in blood serum. Markers of remodeling of cartilage and bone tissue (osteocalcin, CrossLaps, pyridinoline, COMP and cartilage glycoprotein YKL-40) showed a significant increase of concentration compared with control values.

Conclusions: Cytokine imbalance with pronounced hyperproduction of interleukin-1 β plays a leading role in the pathogenesis of the early stages of primary osteoarthritis of the knee joints. Degenerative and dystrophic and inflammatory processes affecting the subchondral bone, synovium, hyaline cartilage, medial menisci, and also separate components of capsular ligamentous apparatus these joints develop against the remodeling disorders of bone and cartilage tissues.

Keywords: osteoarthritis, women, cytokines, markers of cartilage remodeling

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 46–49.

© Крысанов И.С., Ермакова В.Ю., Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., 2019

УДК 616.155.154–02:616.61–002.2–085.357:658

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.50–56

Клинико-экономический анализ применения препаратов эритропоэтина для терапии анемии у взрослых больных, получающих заместительную терапию терминальной хронической болезни почек

И.С. Крысанов^{1, 2}, В.Ю. Ермакова^{2, 3}, Л.Б. Васькова³, М.В. Тяпкина³

¹ Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств (125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11), ² Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики (141008, Московская обл., г. Мытищи, Новомытищинский пр-т, 21/6), ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2)

Цель исследования: клинико-экономический анализ эффективности рекомбинантных человеческих эритропоэтинов (рчЭПО), применяемых для лечения анемии у взрослых пациентов с терминальной хронической болезнью почек, находящихся на диализе. **Материал и методы.** В исследовании учтены прямые медицинские затраты на терапию рчЭПО: эпоэтин-альфа («Эральфон»), darbэпоэтин-альфа («Аранесп») и эпоэтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль, «Мирцера») как для внутривенного, так и для подкожного введения. Выполнен анализ «минимизация затрат» для эквивалентных доз эритропоэтинов. **Результаты исследования.** При равной эффективности исследуемых препаратов «Эральфон» 2500 МЕ внутривенно оказался менее затратной лекарственной технологией относительно эквивалентных доз «Аранеспа» 20 мкг и «Мирцеры» 75 мкг и 75+50 мкг – на 29 и 26 и 4%, соответственно. Перевод больных на подкожное введение позволяет уменьшить недельную дозу эпоэтина-альфа на 20–30% за счет снижения частоты приема препарата до двух раз в неделю, что позволяет сократить стоимость лекарственной терапии. При подкожном введении «Эральфон» 2500 МЕ – экономически эффективная лекарственная технология: экономия может составить от 58 380 до 117 156 рублей на одного больного в год. **Обсуждение полученных данных.** При внутривенном и подкожном введении «Эральфон» 2500 МЕ может считаться более экономичной лекарственной технологией относительно «Аранеспа» и «Мирцеры».

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, эпоэтин-альфа

Хроническая болезнь почек (ХБП) по определению KDIGO 2012 представляет собой совокупность признаков повреждения почек и/или характеризуется снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации в течение трех и более месяцев [1, 2]. Согласно эпидемиологическим исследованиям в России, признаки ХБП могут отмечаться более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрогенная анемия осложняет течение ХБП и обычно наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40–60 мл/мин, зачастую сильнее выражена к началу заместительной почечной терапии и у пациентов на диализе [3]. Отмечается, что более чем у 90% больных, находящихся на программном диализе, уровень гемоглобина бывает менее 100 г/л. Решающим фактором в патогенезе нефрогенной анемии считается дефицит выработки эндогенного эритропоэтина в почках. В настоящее время в клинической практике для лечения нефрогенной анемии широко используются препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО), которые позволяют снизить заболеваемость и смертность больных с ХБП за счет уменьшения числа случаев сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [3]. Применение лекарственных препаратов (ЛП) данной группы позволяет достоверно улучшить качество жизни больных, повысить работоспособность и переносимость физических нагрузок.

Согласно национальным Российским рекомендациям [3] целью коррекции почечной анемии у большинства больных служит достижение целевого уровня гемоглобина 100–120 г/л в равной степени как у больных додиализного, диализного состояния, так и после трансплантации почки. Международные рекомендации KDIGO 2012 [1] предписывают начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня гемоглобина до 90–100 г/л, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 115 г/л. Лечение почечной анемии с применением средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), позволяет устранить анемический синдром и снизить частоту гемотрансфузий у пациентов, находящихся на гемодиализе [3].

В настоящее время принято считать, что частота побочных эффектов (судороги, головная боль, увеличение потребности в гепарине во время гемодиализа, нарушение клиренса диализатора, гиперкалиемия) не увеличивается при использовании ССЭ [3]. Наиболее частой проблемой служит появление или усугубление артериальной гипертензии на фоне терапии рчЭПО – в 30% случаев может потребоваться увеличение доз антигипертензивных ЛП. Для больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемической патологией сердца, поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, следует с осторожности назначать ССЭ [1, 2, 3].

Крысанов Иван Сергеевич – канд. фарм. наук, заведующий кафедрой фармации МИНО МГУПП; e-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Таблица 1

Алгоритмы лекарственной терапии анемии у больных терминальной стадией ХБП, находящихся на диализной терапии.

МНН ^а	Коммерческое наименование	Способ введения ^б	Этап лечения	Схема терапии	
ССЭ I поколения (рчЭПО короткого действия)					
ЭПО-альфа	Эральфон	в/в	1	50 МЕ/кг	3 раза в неделю
			2	33,3 МЕ/кг	3 раза в неделю
		п/к	1, 2	на 20–30% меньше, чем при в/в	2 раза в неделю
ССЭ II поколения (рчЭПО промежуточного действия)					
ДА	Аранесп	в/в, п/к	1, 2	0,45 мкг/кг	1 раз в неделю
ССЭ III поколения (рчЭПО длительного действия)					
ЭПО-бета	Мирцера	в/в, п/к	при переходе с других рчЭПО: предшествующая доза <8000 МЕ/нед. ЭПО-альфа или <40 мкг ДА		
			1, 2	60 мкг	1 раз в 2 недели
				120 мкг	1 раз в месяц

^а Международное непатентованное наименование: ЭПО-альфа – эпоэтин-альфа, ДА – дарбэпоэтин-альфа, ЭПО-бета – эпоэтин-бета.

^б в/в – внутривенно, п/к – подкожно.

Цель исследования – клинико-экономический анализ эффективности рчЭПО, применяемого для лечения анемии у взрослых пациентов с терминальной ХБП, находящихся на диализе.

Материал и методы

Объектами исследования стали:

- Средства, стимулирующие эритропоэз, I поколения (рчЭПО короткого действия): эпоэтин-альфа (торговое наименование – «Эральфон»).
- Средства, стимулирующие эритропоэз, II поколения (рчЭПО промежуточного действия): дарбэпоэтин-альфа («Аранесп»).
- Средства, стимулирующие эритропоэз, III поколения (рчЭПО длительного действия): эпоэтин-бета (метоксиполиэтиленгликоль, «Мирцера»).

Стратегия анализа литературных данных включала поиск и отбор работ по сравнению эффективности и безопасности рчЭПО при лечении анемии у целевой популяции: взрослые больные, получающие заместительную терапию терминальной стадии ХБП (находящиеся на диализе). Поиск проводился в доступных медицинских базах данных: база данных PubMed, Кокрановская библиотека (Cochrane Library). Ключевые слова: epoetin [All Fields] and CKD [All Fields] and (“renal dialysis” [MeSH Terms] or (“renal” [All Fields] and “dialysis” [All Fields]) or “renal dialysis” [All Fields] or “dialysis” [All Fields] or “dialysis” [MeSH Terms]). Глубина поиска составила 15 лет – декабрь 2017 г. – январь 2003 г., исследования 2002 г. и ранее исключались из дальнейшего анализа.

При отборе работ предпочтение отдавалось мета-анализам, рандомизированным клиническим исследованиям, систематическим обзорам, затем клиническим исследованиям без рандомизации. Из

анализа исключались исследования на животных, работы, посвященные лекарственной форме препарата, клинические исследования 1–2-й фазы, статьи по педиатрической и/или гериатрической практике, клинические исследования на когорте додиализных больных или лиц, имеющих сопутствующую патологию (онкологические заболевания, диабет, ВИЧ-инфекцию и др.).

Для определения стандартных режимов дозирования (табл. 1) препаратов рчЭПО для поддерживающей терапии были проанализированы инструкции на медицинские средства, международные и национальные протоколы лечения больных с терминальной стадией ХБП и развивающейся на ее фоне анемией [1, 2, 3, 5]. Лечение анемии обычно проводится в два этапа: 1-й этап – фаза коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня гемоглобина (применяют стартовые дозы рчЭПО) [2, 3]; 2-й этап – фаза поддерживающей терапии (применяют дозы, которые на 20–30 % ниже, чем стартовые) [3].

Согласно рекомендациям KDIGO 2012 у гемодиализного пациента наиболее эффективной считается частота введения ССЭ короткого действия – эпоэтина-альфа – 3 раза в неделю, среди препаратов пролонгированного действия дарбэпоэтин-альфа обычно применяют, начиная с дозы 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю подкожно или внутривенно, или 0,75 мкг/кг один раз в 2 недели подкожно, а метоксиполиэтиленгликоль (эпоэтин-бета) – каждые 4 недели. У больных, не получающих лечения диализом или находящихся на перитонеальном диализе, предпочтение отдается введению лекарственного средства подкожно, а при гемодиализе – внутривенно. При этом отмечается, что для ССЭ короткого действия эффективность подкожного введения у гемодиализных пациентов выше, чем

Таблица 2

Анализ госпитального рынка зарегистрированных лекарственных препаратов – стимуляторов эритропоэза

Препарат	Дозировка	Цена за упаковку, руб.	Кол-во единиц в упаковке	Цена за шприц, руб.
«Эральфон»	2500 МЕ	6021	6	1003,50
«Аранесп»	20 мкг	2130	1	2130,00
«Мирцера»	50 мкг	5429	1	5429,00
«Мирцера»	75 мкг	8133	1	8133,00

внутривенного. Для ССЭ длительного действия эффективность и того, и другого путей введения представляется эквивалентной при исследованных частотах дозирования [1].

Ввиду того, что подбор доз на первом этапе лечения в большей степени зависит от индивидуальных характеристик пациента, расчет затрат и дальнейший клиничко-экономический анализ были проведены для второго этапа – поддерживающей терапии. Горизонт исследования составил 1 год непрерывного лечения эритропоэтинами. Для эпоэтина-бета длительного действия в фармакоэкономическое исследование были включены лица, находившиеся на диализе и ранее получавшие препараты рЧЭПО (в дозировке <8000 МЕ в неделю, что эквивалентно средней поддерживающей дозе эпоэтина-альфа), так как современные подходы к терапии анемии зачастую предполагают начало коррекции анемии на додиализном этапе лечения ХБП [1, 2].

Расчет затрат проводился на основании данных завершенных тендерных закупок по исследуемым препаратам за 2018 г. – 01.01.2018–31.09.2018 (табл. 2). Для фармакоэкономического анализа была рассчитана цена за одну лекарственную форму (шприц). Для оценки затрат на фармакотерапию принято допущение, что при необходимости введения неполной дозы, содержащейся в одном шприце, остаток невостребованного препарата утилизируется.

Для оценки влияния изменения исходных параметров на результаты исследования проведен однофакторный анализ чувствительности, который предусматривал изменение протокола лечения darbэпоэтином-альфа – 30,7 мкг/нед. (30 мкг), а также чувствительность результатов к росту цен на «Эральфон» – последовательно на 5 %, 10 %, 15 % и 20 %.

Результаты исследования

В базе данных PubMed было найдено 149 публикаций, в базе данных Cochrane Library – 4. Для фармакоэкономического анализа с учетом критериев включения и исключения были отобраны 11 публикаций (рис. 1). Пять из них были использованы для оценки эффективности и безопасности терапии [4, 9, 10, 12, 15], данные фармакоэкономического исследования С. Cuesta Grueso et al. [6] были адаптированы к условиям отечественной системы здравоохранения и применены для проведения фармакоэкономического анализа, пять работ [5, 7, 8, 11, 13] послужили источником информации для расчета эквивалентных доз лекарственных препаратов.

В мета-анализ L. Amato et al. [4] были включены 30 исследований 7843 пациентов с ХБП, из которых 21 исследование включало больных на гемо- или перитонеальном диализе. Показано, что эпоэтин-альфа, darbэпоэтин-альфа и эпоэтин-бета имели одинаковую эффективность и безопасность, при этом darbэпоэтин-альфа превосходил эпоэтин-альфа по снижению числа трансфузий (статистически достоверно). В мета-анализе V.M. Saglimbene et al. [12] (27 публикаций, 5410 пациентов: 7 публикаций – додиализные пациенты, 19 – пациенты, находившиеся на диализе, 1 – пациенты, требующие пересадки почки) было показано, что эпоэтин-бета в различных дозировках достоверно мало отличается по профилю безопасности и эффективности в сравнении с эпоэтином-альфа и darbэпоэтином-альфа. В мета-анализ S.C. Palmer et al. [9] включены 21 публикация, 8328 пациентов: сравнительный анализ darbэпоэтина-альфа и плацебо – 1, darbэпоэтина-альфа и эпоэтина-альфа – 16, darbэпоэтина-альфа и эпоэтина-бета – 4; darbэпоэтина-альфа в разных режимах дозирования – 3, различных способов введения darbэпоэтина-альфа – 4 публикации. Установлено, что darbэпоэтин-альфа снижал количество трансфузий у пациентов с ХБП 3–5-й стадии, но не влиял на смертность и качество жизни больных. Общая эффективность darbэпоэтина-альфа сопоставима с аналогами (эпоэтином-альфа и эпоэтином-бета). В другом мета-анализе S.C. Palmer et al. [10], который включал 56 публикаций и 15596 больных, показано, что эпоэтин-альфа, darbэпоэтин-альфа и эпоэтин-бета не отличаются по эффективности и безопасности. В систематическом

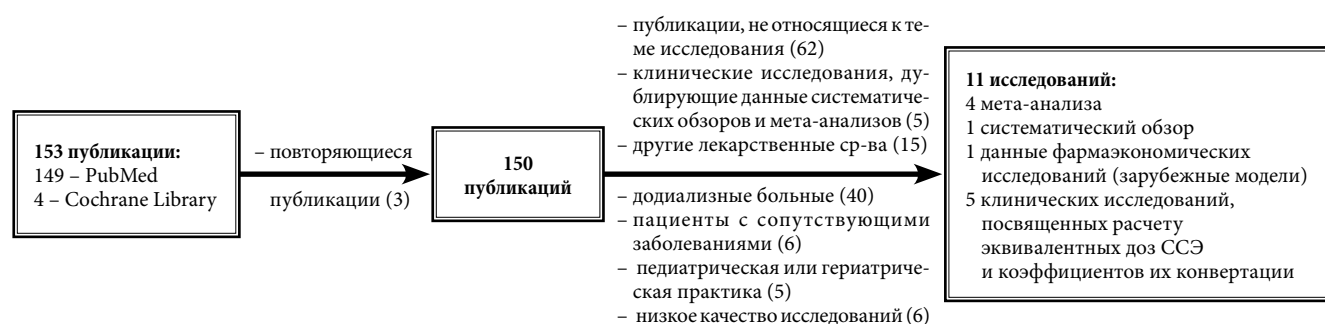


Рис. 1. Результаты отбора данных для клиничко-экономического анализа.

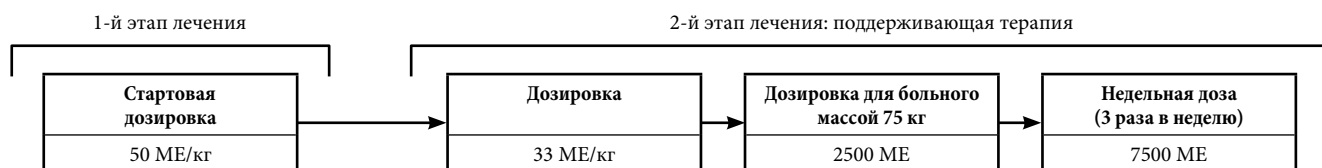


Рис. 2. Схема поддерживающей терапии эпоэтином-альфа.

Таблица 3

Эквивалентные дозы рчЭПО

Исходные данные	Коэффициент пересчета	Источник данных	Примечание	Эквивалентная дозировка	Эквивалентная ЛФ ^а (амп./шпр.)
рчЭПО короткого действия → дарбэпоэтин-альфа					
7500 МЕ/нед.	244:1	[11]	n=1603, г/д ^б	30,7 мкг/нед.	30 мкг/нед.
7500 МЕ/нед.	222:1	[11]	n=1603, п/д ^в	33,8 мкг/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а /нед.
<8000 ЕД	–	[13]	n=572	<40 мкг/нед.	30 мкг/нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	[8]	n=297	37,5 мг/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а /нед.
7500 МЕ/нед.	200:1	[1, 3]	–	37,5 мг/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а /нед.
Эпоэтина-бета → дарбэпоэтин-альфа					
27,4 мг/нед.	1,06	[7]	n=1027, при приеме >6 мес.	25,6 мкг/нед.	30 мкг
Дарбэпоэтин-альфа → эпоэтин-бета					
24,1 мкг	1,17	[5]	n=302, г/д ^б	28,6 мкг/нед., 57,2 мкг/2 нед., 114,4 мкг/мес.	75 мкг×2 ЛФ ^а /мес., 75 мкг+50 мкг/мес.
<40 мкг	–	[13]	n=572	60 мкг/2 нед., 120 мкг/мес.	75 мкг×2 ЛФ ^а /мес., 75 мкг+50 мкг/мес.
30,7 мг/нед.	1:0,93	[8]	n=297	28,6 мкг/нед., 57,2 мкг/2 нед., 114,4 мкг/мес.	75 мкг×2 ЛФ ^а /мес., 75 мкг+50 мкг/мес.

^а Лекарственная форма.^б Гемодиализ.^в Перитонеальный диализ.

Таблица 4

Количество годовых внутривенных доз рчЭПО для поддерживающей терапии

Наименование	Дозировка на 75 кг	Кратность приема	Эквивалентная ЛФ ^а	Кол-во приемов в год	Кол-во ЛФ ^а в год
Эпоэтин-альфа	2500 МЕ	3 раз/нед.	2500 МЕ	156	156
Дарбэпоэтин-альфа	37,5 мкг	1 раз/нед.	20 мкг×2 ЛФ ^а	52	104
Эпоэтин-бета	60 мкг	1 раз/2 нед.	75 мкг	26	26
	120 мкг	1 раз/мес.	75+50 мкг/мес.	12	24

^а Лекарственная форма.

обзоре E.R. Wilhelm-Leen и W.C. Winkelmayr [15] также выявлено, что дарбэпоэтин-альфа по эффективности и безопасности не отличается от эпоэтина-альфа. Таким образом, на основании данных четырех мета-анализов и одного систематического обзора был сделан вывод о сопоставимой эффективности в достижении целевых значений гемоглобина и безопасности эпоэтина-альфа относительно дарбэпоэтина-альфа и эпоэтина-бета (метоксиполиэтиленгликоля).

На следующем этапе была рассчитана доза эпоэтина-альфа для этапа поддерживающей терапии согласно инструкции на лекарственный препарат – на втором этапе лечения стартовая доза 50 МЕ/кг уменьшается в 1,5 раза (рис. 2).

Для определения коэффициентов конвертации доз рчЭПО в эквивалентные проанализированы пять публикаций [5, 7, 8, 11, 13], что позволило обосновать

выбор эквивалентных доз препаратов различных поколений для среднестатистического больного с массой тела 75 кг (табл. 3).

Таким образом, были определены и научно обоснованы эквивалентные дозировки рчЭПО с учетом лекарственной формы для дальнейшего клинко-экономического исследования:

- Эпоэтин-альфа – 7500 МЕ/нед. или 2500 МЕ 3 раза в неделю при внутривенном введении.
- Дарбэпоэтин-альфа – две лекарственные формы по 20 мкг в неделю (дозировка 30 мкг в неделю включена в анализ чувствительности).
- Эпоэтин-бета – 75 мкг/2 недели или 75+50 мкг/1 раз в месяц.

На следующем этапе был проведен расчет количества внутривенных инъекций ССЭ в год в расчете на одного пациента с терминальной стадией ХБП (табл. 4).

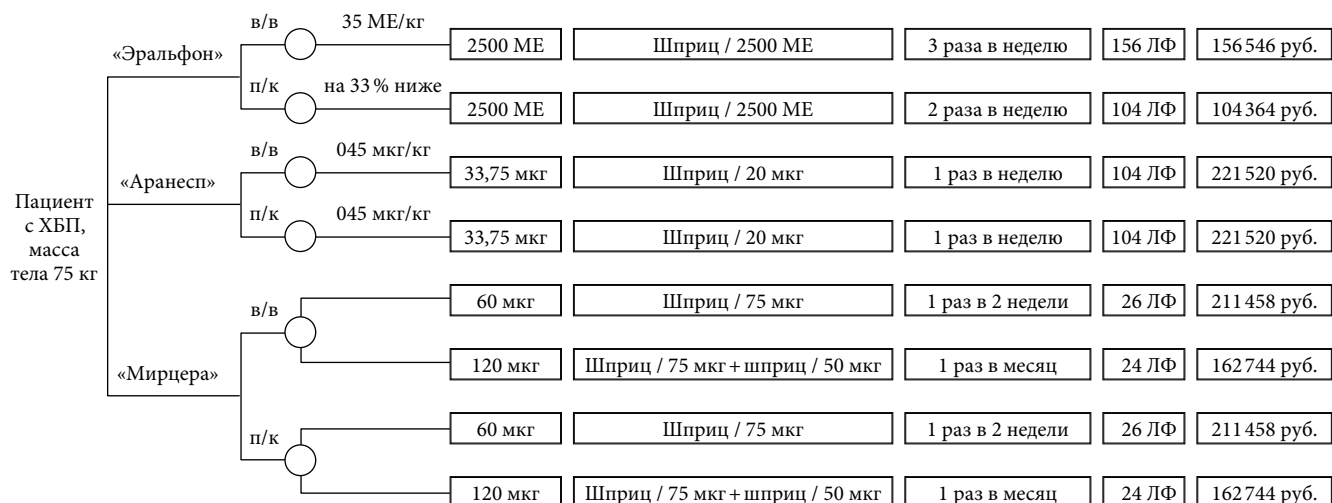


Рис. 3. Анализ минимизации затрат для ЭСС, применяемых подкожно:
в/в – внутривенно, п/к – подкожно, ЛФ – лекарственная форма.

Таблица 5
Анализ минимизации затрат внутривенном применении рчЭПО

Препарат	МНН ^a	Затраты на терапию в год, руб.	Разница	
			руб.	%
«Эральфон» 2500 МЕ	эпоэтин-альфа	156 546	–	–
«Аранесп» 20 мкг	дарбэпоэтин-альфа	221 520	–64 974	–29
«Мирцера» 75 мкг	эпоэтин-бета	211 458	–54 912	–26
«Мирцера» 75+50 мкг		162 744	–6 198	–4

^a Международное непатентованное наименование.

Таблица 6
Чувствительность результатов исследования к изменению цен на «Эральфон» 2500 МЕ

Пара сравнения	СМА ^a – разница в затратах, %				
	основной анализ	рост цен на «Эральфон»			
		+5%	+10%	+15%	+20%
Для внутривенной формы введения					
«Эральфон» – «Аранесп» 20 мкг	–29	–26	–22	–19	–15
«Эральфон» – «Мирцера» 75 мкг	–26	–22	–19	–15	–11
«Эральфон» – «Мирцера» 75+50 мкг	–4	+1	+6	+11	+15
Для подкожной формы введения					
«Эральфон» – «Аранесп» 20 мкг	–53	–51	–48	–46	–43
«Эральфон» – «Мирцера» 75 мкг	–51	–48	–46	–43	–41
«Эральфон» – «Мирцера» 75+50 мкг	–36	–33	–29	–26	–23

^a СМА – cost minimization analysis (анализ минимизации затрат).

В среднем частота инъекций эпоэтинов короткого действия составляет 156 в год, дарбэпоэтина-альфа – 52 в год, эпоэтина-бета – 12 в год (при схеме лечения 1 раз в месяц) или 26 инъекций в год (при схеме лечения 2 раза в 2 недели).

Выявлено, что стоимость годовой терапии анемии «Эральфоном» 2500 МЕ в расчете на одного больного в сравнении с «Аранеспом» ниже на 64 974 руб. Применение «Эральфона» 2500 МЕ в сравнении с «Мирцерой»

75 мкг и с «Мирцерой» 75+50 мкг при однократном применении будет также менее затратным (табл. 5).

Стоит отметить, что у диализных больных рчЭПО короткого действия могут применяться подкожно, что позволит снизить вводимую дозу на 20–30 % и затраты на лекарственные препараты. В связи с данным предположением нами был проведен анализ минимизации затрат для исследуемых препаратов при подкожном введении (рис 3.).

Так как при подкожном введении эпоэтина-альфа пациенту для достижения схожего эффекта требуется меньшая дозировка, чем при внутривенном введении, это позволяет использовать меньшую кратность применения (два раза в неделю) и снизить затраты на фармакотерапию. ССЭ пролонгированного действия также могут применяться подкожно, однако корректировка вводимой дозы не проводится.

По итогам анализа минимизации затрат было выявлено, что при подкожном введении эпоэтина-альфа, дарбэпоэтина-альфа и эпоэтина-бета наименее затратным оказал-

ся «Эральфон» 2500 МЕ (эпоэтин-альфа). Экономия может составить от 58 380 руб. в год в расчете на одного пациента в сравнении с «Мирцерой» 75+50 мкг и до 117 156 руб. в сравнении с «Аранеспом» 20 мкг.

По результатам анализа чувствительности можно сделать вывод, что при снижении вводимой еженедельно дозы дарбэпоэтина-альфа с 37,5 мкг (2×20 мкг) до 30 мкг (при использовании коэффициента пересчета дозы более, чем 1:200 [11, 13]), затраты в год на терапию

анемии «Эральфоне» будут на 4,5 и 36% ниже при внутривенном и подкожном введении, соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что изменение протокола лечения для эпоэтинов промежуточного действия не влияет на выводы настоящего исследования.

Внутривенная схема терапии чувствительна к росту цен на «Эральфон» при сравнении с «Мирцерой», принимаемой один раз в месяц и малочувствительна при сравнении с «Аранеспом» и «Мирцерой», принимаемой два раза в месяц. При подкожном введении препаратов «Эральфон» остается предпочтительной лекарственной технологией даже при росте цен до 20% (табл. 6).

Обсуждение полученных данных

Полученные результаты свидетельствуют об экономическом преимуществе «Эральфона» относительно «Аранеспа» и «Мирцеры» при применении в стандартных поддерживающих дозах у взрослых пациентов, ранее получавших рчЭПО. Однако при включении в исследование пациентов, ранее не получавших эпоэтин, поддерживающая доза рчЭПО длительного действия («Мирцера») может составить 90 мкг в месяц (или 45 мкг один раз в 2 недели), что ниже, чем у пациентов, ранее получавших эпоэтин («Мирцера» – 120 мкг в месяц или 60 мкг один раз в 2 недели). Стоит отметить, что современные подходы к терапии анемии зачастую предполагают начало ее коррекции на додиализном этапе лечения ХБП, таким образом лица, находящиеся на диализе, вероятнее всего, уже получали или получают ССЭ, что позволяет сделать предположение о том, что большинству пациентов с ХБП в терминальной стадии, находящихся на диализе, рекомендованы более высокие поддерживающие дозы «Мирцеры» (120 мкг в месяц).

Несмотря на то, что у больных, получающих лечение гемодиализом, предпочтение отдается внутривенному введению [1], стоит отметить, что для ССЭ короткого действия эффективность подкожного введения выше, что позволяет сократить кратность применения препаратов данной группы до двух раз в неделю, а также снизить затраты относительно ССЭ промежуточного и длительного действия, чья эффективность при подкожном и внутривенном введении представляется эквивалентной [14]. При подкожном введении «Эральфон» можно считать экономически более эффективной технологией, как у больных, ранее получавших эпоэтин, так и у больных, ранее не получавших подобное лечение.

Также имеется ряд отечественных клинико-экономических исследований, проведенных ранее (И.С. Крысанов и др., 2016), в которых показано экономическое преимущество дарбэпоэтина-альфа относительно «Эральфона», однако лишь в случаях применения его в дозировках, отличающихся от стандартных. Исследование базировалось на допущении

возможности снижения дозы «Аранеспа» на 47% относительно рекомендованных руководствами [1, 2, 3] и инструкцией на препарат. При использовании стандартных поддерживающих доз, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, а также инструкции по медицинскому применению препарата, «Эральфон» можно считать экономически выгодной лекарственной технологией относительно «Мирцеры» и «Аранеспа».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012 // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15, № 1. С. 14–53. Clinical practical recommendations KDIGO on anemia in chronic kidney disease 2012 // Nephrology and Dialysis. 2013. Vol. 15, No. 1. P. 14–53.
2. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб.: Левша, 2012. 54 с. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. St. Petersburg: Levsha, 2012. 54 p.
3. Обновленные российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек в редакции 2014 года. М., 2014. 34 с. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Нац-Реком-Анемия-2014.pdf> (дата обращения: 08.09.2018). Updated Russian national guidelines for the diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease in the 2014 edition. Moscow, 2014. 34 p. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Нац-Реком-Анемия-2014.pdf> (date of access: 08.09.2018).
4. Amato L., Addis A., Saulle R. [et al.]. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis // J. Nephrol. 2018. Vol. 31, No. 3. P. 321–332.
5. Choi P., Farouk M., Manamley N. [et al.]. Dose conversion ratio in hemodialysis patients switched from darbepoetin alfa to PEG-epoetin beta: AFFIRM study // Adv. Ther. 2013. Vol. 30, No. 11. P. 1007–1017.
6. Cuesta Grueso C., Poveda Andrés J.L., Garcia Pellicer J. [et al.]. Cost minimisation analysis for darbepoetin alpha vs. epoetin alpha in chronic kidney disease patients on haemodialysis // Farm. Hosp. 2010. Vol. 34, No. 2. P. 68–75.
7. Donck J., Gonzalez-Tabares L., Chanliau J. [et al.]. Preservation of anemia control and weekly ESA dosage after conversion from PEG-Epoetin Beta to Darbepoetin Alfa in adult hemodialysis patients: The TRANSFORM study // Advances in Therapy. 2014. Vol. 31, No. 11. P. 1155–1168.
8. Kuwahara M., Mandai S., Kasagi Y. [et al.]. Responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in patients with chronic kidney disease // Clin. Exp. Nephrol. 2015. Vol. 19, No. 4. P. 598–605.
9. Palmer S.C., Saglimbene V., Craig J. [et al.]. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 31, No. 3. CD009297.
10. Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D. [et al.]. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 8, No. 12. CD010590.
11. Raymond C.B., Wazny L.D., Vercaigne L.M. [et al.]. Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa within the Manitoba Renal Program: Evaluation of dose ratios // CANNT J. 2008. Vol. 18, No. 1. P. 39–43.

12. Saglimbene V.M., Palmer S.C., Ruospo M. [et al.]. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 7, No. 8. CD009904.
13. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. [et al.]. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007 Vol. 2, No. 4. P. 637–646.
14. WHO EML 2016–2017: Application for erythropoietin-stimulating agents (erythropoietin type blood factors). WHO EML 2016–2017 – Erythropoietin-stimulating agents, December 2016.
15. Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 66, No. 1. P. 69–74.

Поступила в редакцию 25.11.2018.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF BIOSIMILAR RECOMBINANT ALPHAEPOETIN IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

I.S. Krysanov^{1,2}, V.Yu. Ermakova^{2,3}, L.B. Vaskova³, M.V. Tiapkina³

¹ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production (12 Vrubelya St. Moscow 125080 Russian Federation), ² Institute of Clinico-Economic Expertise and Pharmacoeconomics (21 Novomytischinsky Ave. Mytischy 141008 Russian Federation), ³ Sechenov First Moscow State Medical University (8/2 Trubetskaya St. Moscow 119991 Russian Federation)

Objective: The objective is to conduct a clinical and economic analysis of effectiveness of recombinant human erythropoietin (rhEPO), used to treat anemia in adult patients with dialysis-dependent terminal chronic kidney disease.

Methods: The study takes into account the direct medical costs of therapy with rhEPO: epoetin-alpha (Eralfon), darbepoetin-alpha (Aranesp) and epoetin-beta (methoxypolyethylene glycol, Mircera) for both intravenous and subcutaneous administration. A "cost minimization" analysis has been performed for equivalent doses of erythropoietin.

Results: With equal effectiveness of the studied drugs "Eralfon" 2500 IU intravenous turned out to be less expensive medicinal technology in relation to equivalent doses of "Aranesp" 20 µg and "Mircera" 75 µg and 75+50 µg – by 29 and 26 and 4 %, respectively. The transfer of patients to subcutaneous administration can reduce the weekly dose of epoetin-alpha by 20–30% by reducing the frequency of taking the drug to twice a week, which reduces the cost of drug therapy. A subcutaneous administration of «Eralfon» 2500 IU is a cost-effective drug technology: savings can range from 58,380 to 117,156 rubles per patient per year.

Conclusions: Intravenous and subcutaneous administration of Eralfon 2500 IU can be considered more economical drug technology relative to Aranesp and Mircera.

Keywords: chronic kidney disease, anemia, recombinant human erythropoietins drugs, epoetin-alpha

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 50–56.

© Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Блиндарь В.Н., Добровольская М.Б., Нестерова Ю.А., 2019

УДК 616–006.04–06:616–005.6–085.273

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.56–60

Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» в профилактике и лечении тромбозов в онкологической клинике

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, В.Н. Блиндарь, М.Б. Добровольская, Ю.А. Нестерова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
(115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24)

Пациенты со злокачественными новообразованиями подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность применения антикоагулянта прямого действия отечественного производства «Эниксум» (эноксапарина натрия) для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных. **Материал и методы.** Изучена система гемостаза и частота тромботических осложнений у 210 онкогинекологических больных, подвергшихся оперативному лечению. 80 человек (1-я группа) получали «Эниксум» в течение 7–15 суток после операции. Еще 130 пациентам (2-я группа) медикаментозная профилактика тромботических осложнений не проводилась. Также были обследованы 30 онкологических больных с острыми тромбозами и тромбозом болиями легочной артерии, которые развились на различных этапах комплексного лечения. **Результаты исследования.** Применение низкомолекулярного гепарина «Эниксум» в послеоперационном периоде существенно снижало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, частоту венозных тромбозов и предотвращало смертельные тромбозомболии, что расширяло возможности противоопухолевого лечения и повышало качество жизни пациентов. **Обсуждение полученных данных.** Низкомолекулярный гепарин «Эниксум» отечественного производства может считаться эффективным и безопасным средством для профилактики и лечения тромбозов в онкологической клинике.

Ключевые слова: онкологические заболевания, гемостаз, тромботические осложнения, эноксапарин натрия

Связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом была установлена более 150 лет назад. В 1865 г. Armand Trousseau показал, что злокачественная опухоль способствует специфической предрасположенности крови пациента к гиперкоагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений [14].

Сомонова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; e-mail: somonova@mail.ru

Сегодня доказано, что онкологическое заболевание повышает риск тромботических осложнений в 4–7 раз. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди непосредственных причин смерти больных подобного профиля [2, 4]. Так, на аутопсии признаки тромбозомболических осложнений обнаруживаются у 50 % онкологических пациентов, тромбозомболия

легочной артерии служит причиной смерти в 15 % случаев, а у 43 % больных – фоном для других смертельных осложнений [7].

Причины активации свертывания крови при злокачественных новообразованиях многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также повышение прокоагулянтной активности моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [3, 12]. Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови служит не только фактором риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии, но и показателем агрессивности опухоли.

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе операции и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно активируют систему свертывания крови. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60 % онкологических больных в послеоперационном периоде развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [5, 10].

Таким образом, пациенты онкологических стационаров относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Сегодня основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями считаются низкомолекулярные гепарины.

В настоящее время в России появился антикоагулянт прямого действия отечественного производства – «Эниксум» (ЗАО ФармФирма «Сотекс», рег. удост. № ЛП-002330), который по химической структуре представляет собой эноксапарин натрия и по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам соответствует оригинальному препарату «Клексан» («Санофи Винтроп Индустрия», Франция). На территории нашей страны проводилось открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке клинической эффективности и безопасности препаратов «Эниксум» и «Клексан» у пациентов с высоким риском тромботических/тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что эффективность и безопасность отечественного препарата равнозначна эффективности и безопасности препарата «Клексан». «Эниксум» имеет широкий набор дозировок, что обеспечивает максимальные возможности при подборе терапии.

Цель настоящей работы – оценить эффективность и безопасность применения антикоагулянта прямого действия отечественного производства «Эниксум» для профилактики и лечения тромбозов у онкологических больных.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 210 пациенток 40–78 лет с онкологическими заболеваниями органов женской половой системы и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Рак тела матки был диагностирован в 102, рак яичников – в 100, рак вульвы – в 8 случаях. I и II стадии заболевания установлены у 68 %, III и IV – у 32 % женщин.

Для изучения влияния низкомолекулярного гепарина на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений 80 женщин получали «Эниксум» в течение 7–15 дней после операции (1-я группа). Использовались профилактические дозы: 3000, 4000 и 5000 МЕ анти-Ха активности один раз в сутки. Пациентки 2-й группы (130 человек) не получали медикаментозной профилактики тромботических осложнений. Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, объему хирургического вмешательства. Во всех случаях выполнялось доплеровское исследование вен нижних конечностей.

Под нашим наблюдением также находились 30 онкологических пациентов с острыми тромбозами и тромбоэмболиями легочной артерии, которые развились на различных этапах комплексного лечения (3-я группа): 5 больных раком яичников, 5 больных раком молочной железы, 6 больных раком сигмовидной кишки, 4 больных раком поперечно-ободочной кишки, 2 больных раком почки, 4 больных раком легкого и 4 больных раком желудка. Эти пациенты получали лечебные дозы «Эниксума»: 200 МЕ/кг один раз в сутки (200 МЕ анти-Ха активности на килограмм массы тела один раз в сутки) или 100 МЕ/кг два раза в сутки (100 МЕ анти-Ха активности на килограмм массы тела два раза в сутки).

Оценка показателей системы гемостаза была проведена по десяти параметрам на автоматическом анализаторе STA-R Evolution до и на 1–15-е сутки после операции. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, α_2 -антиплазмина, FM-тест, концентрацию D-димера и фактора Виллебранда. Агрегацию тромбоцитов с аденозиндифосфатом исследовали на агрегометре фирмы Chrono-log. Статистическую обработку результатов проводили, рассчитывая средние арифметические значения и их стандартные отклонения ($M \pm s$). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее

5% ($p \leq 0,05$). Работа проведена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Результаты исследования

При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкологических больных установлено достоверное увеличение концентрации фибриногена (в 1,5 раза), что свидетельствует об активации прокоагулянтного звена свертывающей системы крови (табл. 1).

Активация прокоагулянтного звена системы гемостаза ведет к появлению тромбина, повышенному отложению фибрина с последующим его лизисом, о чем свидетельствует увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Установлено повышение уровня фибрин-мономеров (ранних маркеров внутрисосудистого свертывания) у онкологических больных до начала лечения (в 2,4 раза), что говорит в пользу длительной и ранней активации внутрисосудистого свертывания крови при развитии злокачественного процесса. Концентрация D-димера – конечного продукта тромбообразования – также была существенно увеличена (в 5,6 раза). При изучении фактора Виллебранда, который отражает повреждение стенок сосудов и активацию системы гемостаза, также было выявлено повышение его уровня (в 1,8 раза). В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз, что отразилось в снижении концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III).

Таким образом, у онкологических больных, поступивших на лечение, была диагностирована гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

Оперативное вмешательство вызывало дальнейшую активизацию системы гемостаза. У представителей 2-й группы, не получавших профилактической терапии, в послеоперационном периоде отмечалось постепенное нарастание концентрации фибриногена.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у онкологических больных до начала лечения ($M \pm s$)

Показатель	Контроль (n=40)	Основная группа (n=210)
АЧТВ, с	32,0 $\pm$ 0,4	29,0 $\pm$ 0,4
Фибриноген, мг/дл	288,0 $\pm$ 4,2	460,0 $\pm$ 8,2 ^a
Протромбиновая активность, %	93,0 $\pm$ 1,3	91,0 $\pm$ 1,3
FM-тест, мкг/мл	2,9 $\pm$ 0,1	7,5 $\pm$ 0,2 ^a
D-димер, мкг/мл	0,3 $\pm$ 0,01	1,7 $\pm$ 0,2 ^a
Фактор Виллебранда, %	109,0 $\pm$ 4,9	200,0 $\pm$ 8,5 ^a
Антитромбин III, %	106,0 $\pm$ 1,6	90,0 $\pm$ 1,5 ^a
Протеин С, %	115,0 $\pm$ 1,7	115,0 $\pm$ 3,2
Плазминоген, %	117,0 $\pm$ 1,8	110,0 $\pm$ 3,0
Агрегация тромбоцитов, %	74,0 $\pm$ 1,0	78,0 $\pm$ 1,5

^a Различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди).

На 5–6-е сутки после операции она увеличивалась в 1,4 раза и оставалась высокой весь период наблюдения.

Под влиянием оперативного вмешательства наблюдалось дальнейшее нарастание уровней маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация D-димера у больных 2-й группы увеличивалась к 5–6-м суткам в 2,5 раза и сохранялась на высоком уровне до 15–16-го дня после операции. При исследовании содержания фактора Виллебранда у женщин, не получавших профилактической терапии, установлено повышение его содержания в 1,8 раза (на 5–6-е сутки после операции). Выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 5–6-е сутки) у больных, не получавших профилактической терапии (табл. 2).

Применение низкомолекулярного гепарина с первого дня послеоперационного периода существенно снижало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у женщин 1-й группы нарастала

Таблица 2

Влияние низкомолекулярного гепарина «Эниксум» на систему гемостаза у онкологических больных ($M \pm s$)

Показатель	Группа	До операции	Послеоперационный период (сутки)			
			2-е	5–6-е	9–10-е	15–16-е
Фибриноген, мг/дл	1-я	464,0 $\pm$ 10,2	463,0 $\pm$ 11,3 ^b	533,0 $\pm$ 14,8 ^{a, b}	540,0 $\pm$ 16,9 ^{a, b}	548,0 $\pm$ 12,8 ^{a, b}
	2-я	456,0 $\pm$ 8,5	621,0 $\pm$ 8,3 ^a	654,0 $\pm$ 11,3 ^a	648,0 $\pm$ 12,8 ^a	610,0 $\pm$ 9,5 ^a
D-димер, мкг/мл	1-я	1,8 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3 ^a	2,8 $\pm$ 0,2 ^{a, b}	2,4 $\pm$ 0,1 ^b	1,6 $\pm$ 0,2 ^b
	2-я	1,6 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,4 ^a	4,1 $\pm$ 0,3 ^a	3,8 $\pm$ 0,2 ^a	3,9 $\pm$ 0,4 ^a
Антитромбин III, %	1-я	91,0 $\pm$ 1,5	85,0 $\pm$ 1,2 ^{a, b}	93,0 $\pm$ 2,0 ^b	103,0 $\pm$ 2,1 ^{a, b}	101,0 $\pm$ 1,1 ^{a, b}
	2-я	88,0 $\pm$ 1,4	68,0 $\pm$ 1,9 ^a	68,0 $\pm$ 2,3 ^{a, b}	80,0 $\pm$ 2,8 ^a	78,0 $\pm$ 3,1 ^a
Фактор Виллебранда, %	1-я	197,0 $\pm$ 11,0	323,0 $\pm$ 10,1 ^{a, b}	254,0 $\pm$ 7,2 ^{a, b}	290,0 $\pm$ 5,9 ^{a, b}	291,0 $\pm$ 7,8 ^{a, b}
	2-я	203,0 $\pm$ 9,5	365,0 $\pm$ 16,1 ^a	380,0 $\pm$ 11,0 ^a	350,0 $\pm$ 10,1 ^a	348,0 $\pm$ 12,0 ^a

^a Различия достоверны по сравнению с показателем «до операции».

^b Различия достоверны по сравнению со 2-й группой.

медленнее (на 5–6-е сутки после операции) по сравнению с показателями 2-й группы. Концентрация D-димера у женщин, получавших низкомолекулярные гепарины, увеличивалась после операции в меньшей степени. Начиная со вторых суток послеоперационного периода уровень фактора Виллебранда также повышался в меньшей степени, чем у пациенток 2-й группы (табл. 2). Низкомолекулярные гепарины способствуют сохранению естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования: содержание антитромбина III после операции практически не отличалось от исходных показателей.

Об эффективности применения «Эниксума» свидетельствовали и клинические данные. Так, во 2-й группе больных частота тромботических послеоперационных осложнений составила 13% (17 случаев), в 1-й группе – 4% (3 случая). Тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился у 15, тромбоз поверхностных вен нижних конечностей – у 5 человек. Анализ геморрагических осложнений показал низкую частоту гематурии в 1-й группе (у 2 человек).

У онкологических больных с тромбозами (3-я группа) установлено достоверное укорочение АЧТВ и резкое повышение концентрации фибриногена (в 1,4 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,2 раза – по сравнению со здоровыми людьми). У этого контингента пациентов выявлено существенное повышение содержания D-димера (в 6 раз). Также наблюдалось значительное увеличение концентрации фактора Виллебранда (в 1,8 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 3,2 раза по сравнению со здоровыми людьми). Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождается снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у пациентов 3-й группы снижался в 1,5 раза по сравнению с пациентами без тромбозов (табл. 3). Следовательно, у онкологических больных с тромбозами имела место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Онкологические пациенты с тромбозами получали лечебные дозы «Эниксума». На фоне лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, уменьшались концентрации фибриногена и D-димера, в меньшей степени – уровень фактора Виллебранда. Постепенно восстанавливалась антитромбиновая активность плазмы. По данным ультразвукового исследования венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосудов.

Обсуждение полученных данных

Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных остаются актуальной клинической проблемой. Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым в 1846–1856 гг., служат повреждение сосудистой

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у онкологических больных с тромбозами ($M \pm s$)

Показатель	Контроль (n=40)	2-я группа (n=130)	3-я группа (n=30)
Фибриноген, мг/дл	288,0 $\pm$ 4,2	460,0 $\pm$ 8,5 ^a	680,0 $\pm$ 8,9 ^{a, b}
D-димер, мкг/мл	0,3 $\pm$ 0,01	1,6 $\pm$ 0,2 ^a	8,8 $\pm$ 0,4 ^{a, b}
Фактор Виллебранда, %	109,0 $\pm$ 4,9	190,0 $\pm$ 8,0 ^a	350,0 $\pm$ 8,2 ^{a, b}
Антитромбин III, %	106,0 $\pm$ 1,6	91,0 $\pm$ 2,0 ^a	62,0 $\pm$ 2,1 ^{a, b}

^a Различия достоверны по сравнению с контролем (здоровые люди).

^b Различия достоверны по сравнению со 2-й группой (без тромбозов).

стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады именно гиперкоагуляция считается особенно значимым и определяющим фактором для лиц, страдающих злокачественными новообразованиями.

Наши исследования системы гемостаза показали, что у онкологических больных регистрируется гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Госпитализация и оперативное вмешательство вызывают дальнейшую активацию системы гемостаза, повышая риск тромбозов в послеоперационном периоде. Международные конференции последних лет (ASCO 2013, ACCP 2012, ESMO 2013, NCCN 2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики низкомолекулярными гепаринами всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Пациентам со злокачественными новообразованиями, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 мин., рекомендуется проведение подобной профилактики в течение 7–10 дней. При обширных оперативных вмешательствах, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется антитромботическая профилактика в течение четырех недель послеоперационного периода [9, 11, 13].

Применение низкомолекулярного гепарина «Эниксум» с первых суток послеоперационного периода у онкологических больных существенно снижало активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза, что связано с его выраженной анти-Ха активностью и высвобождением ингибитора пути тканевого фактора, который тормозит комплекс «тканевой фактор–фактор VIIa». При этом снижался уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования (D-димер) и фактора Виллебранда. Кроме того, эноксапарин натрия способствовал восстановлению естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз.

Низкомолекулярные гепарины считаются патогенетически обоснованными препаратами для профилактики тромботических осложнений. На нашем материале в контрольной группе, не получавшей

антитромботической профилактики, тромбозы после операции развились в 13 %, а в группе, получавшей эноксапарин натрия («Эниксум») – в 4 % случаев.

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям [1, 8] для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, препаратами первого выбора считаются низкомолекулярные гепарины. Проведенное исследование показало, что у онкологических больных с тромбозами регистрируется выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови по сравнению с больными без тромбозов. При наличии тромбоза эффективным оказалось введение низкомолекулярного гепарина («Эниксум») в стандартном режиме в течение 10–14 дней. Затем дозу препарата уменьшали (до 75–80 % от первоначальной дозы) и продолжали лечение. (Возможен перевод пациента на антагонисты витамина К под контролем международного нормализованного отношения.)

На фоне описанного лечения отмечалось снижение уровня гиперкоагуляции, уменьшение концентрации фибриногена и D-димера и, в меньшей степени, – фактора Виллебранда, постепенно восстанавливалась антитромбиновая активность плазмы. Венозные тромбы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда.

По нашему мнению, длительность первоначального лечения тромбозов у лиц с онкологическим заболеванием должна составлять от 3–6 месяцев до неопределенно долгого периода, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений [6, 15].

Таким образом, низкомолекулярный гепарин эноксапарин натрия («Эниксум») продемонстрировал высокую эффективность и безопасность для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений у больных злокачественными новообразованиями.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2015. Т. 9, № 4, вып. 2. С. 2–52. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications // Phlebology. 2015. Vol. 9, No. 4. P. 2–52.
2. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011. Vol. 9 (Suppl. 1). P. 316–324.
3. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer // Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2008. Vol. 36. P. 177–183.
4. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism // BJH. 2013. Vol. 161, No. 6. P. 764–777.
5. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants // Thrombosis Research. 2015. Vol. 135, No. 5. P. 777–781.

6. Guyatt G.H., Akl E.A., Growther M. [et al.]. Executive Summary. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2012. Vol. 141, No. 2 (Suppl.). P. 7S–47S.
7. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. [et al.]. Prevention of perioperative venous thromboembolism: Outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract) // Thromb. Haemost. 2001. Vol. 86 (Suppl.). P. 0c1732.
8. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. [et al.]. Antithrombotic therapy for VTE disease // Chest. 2016. Vol. 149, No. 2. P. 315–352.
9. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // Thromb. Res. 2014. Vol. 133 (Suppl. 2). P. S122–S127.
10. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // Thromb. Res. 2010. Vol. 125 (Suppl. 2). P. S8–S11.
11. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. [et al.]. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014 // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. P. 654–656.
12. Magnus N., D'Asti E., Meehan B. [et al.]. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer // Thrombosis Research. 2014. Vol. 133 (Suppl. 2). P. S1–S9.
13. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (Suppl. 6). P. vi85–vi92.
14. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens // Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. London: New Sydenham Society, 1872. P. 281–295.
15. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. [et al.]. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // BJH. 2015. Vol. 170, No. 5. P. 640–648.

Поступила в редакцию 15.01.2019.

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ENIXUM IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOSIS IN ONCOLOGY CLINIC

O.V. Somonova, A.L. Elizarova, V.N. Bindar, M.B. Dobrovolskaya, Yu.A. Nesterova

National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin (24 Kashirskoe HW Moscow 115478 Russian Federation)

Objective: Oncological patients are at high risk of thrombotic complications, which worsen the outcomes of antitumor treatment and occupy one of the leading places among the causes of death. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the use of anticoagulant direct action of domestic production of Enixum (enoxaparin sodium) for the prevention and treatment of thrombosis in cancer patients.

Methods: The system of hemostasis and the frequency of thrombotic complications in 210 oncological and gynecological patients undergoing surgical treatment were studied. 80 people (group 1) received Enixum for 7–15 days of the postoperative period. Group 2 (130 people) – patients who did not receive medication prophylaxis of thrombotic complications (control group). Also, 30 oncological patients with acute thrombosis and pulmonary embolism, were studied.

Results: The use of low molecular weight heparin Enixum in the postoperative period and in patients with acute thrombosis and pulmonary embolism significantly reduces the intensity of intravascular coagulation, the frequency of venous thrombosis and prevents fatal thromboembolism, which expands the possibilities of anticancer treatment and improves the quality of life of cancer patients.

Conclusions: Enixum is an effective and safe drug for the prevention and treatment of thrombosis in oncology clinic.

Keywords: cancer patients, hemostasis system, thrombotic complications, enoxaparin sodium

© Курпатов И.Г., Гельцер Б.И., 2019

УДК 616.831–005.1–06:616.2–092:611.73

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.61–66

Результаты исследования силы дыхательных мышц у больных с различными формами коморбидности ишемического инсульта

И.Г. Курпатов¹, Б.И. Гельцер²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Дальневосточный федеральный университет (690091, Владивосток, ул. Суханова, 8)

Цель исследования состояла в сравнительной оценке силовых характеристик дыхательных мышц у 72 пациентов с ишемическими инсультами при различных вариантах коморбидности. **Материал и методы.** Определяли уровни максимального инспираторного и экспираторного давлений в ротовой полости, максимальную скорость его подъема на вдохе и на выдохе, уровень интраназального давления, а также индексы их соотношения. **Результаты исследования.** В раннем и позднем восстановительных периодах ишемического инсульта зафиксировано снижение силы экспираторных и инспираторных дыхательных мышц, выраженность которого зависела от тяжести неврологического дефицита и клинического варианта коморбидности. Для пациентов, перенесших инсульт на фоне хронической сердечной недостаточности, была характерна гипопункция вспомогательных инспираторных мышц, а у больных с метаболическим синдромом доминировал диафрагмальный вариант дисфункции дыхательных мышц. При сочетании ишемического инсульта с хронической обструктивной болезнью легких I–II степени преобладало снижение силы экспираторных мышц. **Обсуждение полученных данных.** Существенное влияние на силу дыхательных мышц оказывала тяжесть коморбидной патологии. Отмечена взаимосвязь силовых характеристик мышечной ткани с параметрами бронхиальной проходимости, индексом курения, массой скелетной мускулатуры и выраженностью одышки.

Ключевые слова: ишемический инсульт, экспираторные и инспираторные мышцы, коморбидность, функциональные пробы

Интерес к исследованию функционального состояния дыхательных мышц в различных областях клинической медицины связан прежде всего с уникальным значением респираторного мышечного компонента в обеспечении внешнего дыхания и с важностью оценки характера его изменений при различных патологических состояниях. Основными задачами, которые выполняют инспираторные и экспираторные мышцы, служит создание отрицательного давления в грудной полости на вдохе и положительного – на выдохе. К инспираторным относят диафрагму и наружные межреберные мышцы. В обычных условиях выдох – пассивный процесс, однако экспираторные мышцы способны при необходимости его форсировать. К экспираторным причисляют мышцы передней брюшной стенки (наружные и внутренние косые, прямые и поперечные) и внутренние межреберные мышцы. Однако функция «респираторной помпы» не единственная для дыхательных мышц. Они также участвуют в реализации локомоторной, попно-тонической и речевой функций. Кроме того, эти мышцы выполняют роль метаболического регулятора, который опосредует свои системные эффекты через спектр продуцируемых миокинов. Многофункциональность дыхательных мышц указывает на их важную роль в обеспечении гомеостаза [1].

Функциональную активность дыхательной мускулатуры обычно исследуют у больных с патологией органов дыхания, прежде всего при хронической обструктивной болезни легких для определения роли данного фактора в развитии дыхательной недостаточности,

и значительно реже – при других заболеваниях. Имеются лишь единичные работы по оценке функции дыхательных мышц при ишемическом инсульте [10]. Вместе с тем, морфофункциональные ограничения, развивающиеся при данном заболевании, существенно ухудшают сократительную функцию мышц, что неизбежно увеличивает риск респираторных осложнений. В ряде исследований показано, что ишемический инсульт чаще всего развивается на фоне коморбидной патологии, роль которой не ограничивается только сосудистым компонентом, ускоряющим развитие острого церебрального инфаркта и ухудшающим его прогноз [3]. Системные проявления сердечно-сосудистой, респираторной или метаболической коморбидности оказывают влияние на морфо-функциональный статус других физиологических систем, способствуя, в том числе, развитию дисфункции дыхательных мышц [9].

Кардио-васкулярная коморбидность у больных ишемическим инсультом чаще проявляется различными вариантами сочетаний артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, постинфарктного кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности, выраженность которых определяет уровень госпитальной летальности и тяжесть постинсультной инвалидизации. Доказано также влияние респираторной коморбидности на отягощенное клиническое течение ишемического инсульта и его неблагоприятные исходы. Так, распространенность церебральных инфарктов среди лиц с хронической обструктивной болезнью легких на 20 % выше, чем в общей популяции, а снижение легочных функций тесно взаимосвязано со смертностью от данного заболевания [3]. Установлена взаимосвязь между нарушением

бронхиальной проходимости и увеличением риска лакунарных инсультов даже среди лиц, которые никогда не курили [8]. Метаболический синдром – одна из самых распространенных патологий, которой страдают по разным данным от 15 до 25 % населения [13]. Показано, что инциденты инфаркта головного мозга у людей с метаболическим синдромом встречаются в два раза чаще, чем среди лиц с нормальным метаболическим статусом [14]. Системное воспаление считается одним из ведущих патогенетических факторов этого синдрома, а его патофизиологические последствия ухудшают прогноз инсульта, в том числе за счет возможного ограничения респираторной функции.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке силовых характеристик дыхательных мышц у пациентов с ишемическими инсультами при различных вариантах коморбидности.

Материал и методы

В исследование было включено 72 пациента 45–74 лет (45 мужчин и 27 женщин), впервые перенесших ишемические инсульты. Тяжесть состояния больных и выраженность неврологического дефицита в острый период церебральной катастрофы оценивались по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Среди обследованных легкую степень неврологических нарушений диагностировали у 15, среднюю – у 29 и тяжелую – у 28 пациентов. До развития ишемического инсульта 29 пациентов (40 %) курили. Больные находились на лечении в отделениях реабилитации Медицинского центра Дальневосточного федерального университета и Медицинского объединения Дальневосточного отделения РАН. Обследование проводилось после подписания участниками информированного согласия. Определение силовых характеристик дыхательных мышц выполнялось в динамике: у всех пациентов – на 3–4-й месяц от начала заболевания (ранний восстановительный период) и у 65 из них – через 6–7 месяцев (поздний восстановительный период). В зависимости от клинических проявлений фоновых заболеваний больные были разделены на три группы коморбидности: кардио-васкулярную, метаболическую и респираторную. В 1-ю группу вошли 37 человек с хронической сердечной недостаточностью I–III функциональных классов по классификации NYHA. У 14 из них диагностировали стабильную стенокардию II функционального класса, у 5 – фибрилляцию предсердий, у 7 – постинфарктный кардиосклероз и у 11 – артериальную гипертензию II–III степени. 2-ю группу сформировали 19 больных с метаболическим синдромом, верифицированным согласно классификации ВОЗ, а третью – 16 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких I–II степени вне обострения. Диагноз ишемического инсульта выставляли по совокупности клинико-лабораторных признаков и данных нейровизуализации. У 15 обследованных ишемический очаг был локализован в бассейне передней,

у 27 – средней, у 16 – задней мозговой артерии и у 14 – в вертебро-базилярном бассейне. В 38 случаях инсульт был левополушарным, в 34 – правополушарным. Во всех наблюдениях диагностирован односторонний гемипарез. Степень коморбидности оценивали по индексу Чарлсона. Больных с легкой коморбидностью (индекс ≤ 3) было 20 %, с умеренной (индекс от 4 до 5) – 42 % и с тяжелой (индекс ≥ 6) – 38 %. Выраженность одышки определяли по шкале Борга (Borg CR10 Scale). Индекс курения рассчитывали в единицах «пачка/лет». Контрольную группу составили 46 здоровых лиц, сопоставимых по поло-возрастным характеристикам.

Регистрировали антропометрические показатели: рост, массу тела, окружности грудной клетки, плеча, предплечья, бедра и голени. Средняя толщина кожно-жировых складок измерялась в девяти стандартных точках с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия). Используя эти данные, по общеизвестным формулам рассчитывали индекс массы тела и массу скелетных мышц. Скоростные показатели внешнего дыхания – объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) – фиксировали на аппарате «Спиротест» (Фарм-Инвест, Россия). Индекс Генслера определяли как отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ.

Оценку максимального инспираторного (MIP – maximal inspiratory pressure) и экспираторного (MEP – maximal expiratory pressure) давлений в ротовой полости, а также sniff-тест (уровень интраназального давления) выполняли на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания). MIP отражает силу инспираторных, MEP – экспираторных дыхательных мышц, а параметры интраназального давления – функциональную активность диафрагмы. С помощью дополнительного программного обеспечения PUMA (Micro Medical, Великобритания) определяли максимальную скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости. Регистрация данных показателей проводилась в положении сидя после пятикратного выполнения дыхательных маневров. При этом фиксировалась попытка с максимальным результатом.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Проводили описательный и сравнительный анализ количественных переменных с вычислением средних арифметических (M) и их стандартных ошибок (s). Достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента. Ранговый корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена. Статистически значимыми отличия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

У всех больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде регистрировалось достоверное снижение силовых характеристик дыхательных мышц. Степень этого снижения зависела от

Таблица 1

Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемическим инсультом различной степени тяжести

Тяжесть инсульта ^a	Период болезни	Показатель силы (M±s), см вод. ст.				
		MEP	MIP	SNIP ^b	MRPD ^b	
					на выдохе	на вдохе
Легкая (n=15)	Ранний	95,8±5,1*	66,1±4,3*	69,2±5,4*	454,3±32,8*	307,5±25,1*
	Поздний	101,4±5,9	74,5±3,7	74,9±6,1	497,5±41,9*	428,2±29,3
Средняя (n=29)	Ранний	75,8±5,1*	54,6±4,3*	58,7±4,2*	319,1±30,7*	224,2±16,8*
	Поздний	84,1±6,8*	59,2±5,3*	64,2±5,7*	363,1±24,1*	259,7±21,3*
Тяжелая (n=28)	Ранний	62,3±4,9*	43,7±3,1*	47,8±3,8*	237,2±21,7*	174,6±10,9*
	Поздний	71,3±5,4*	48,4±3,7*	52,6±3,8*	278,9±14,3*	211,6±21,2*
Контроль (n=46)		113,6±6,1	83,6±4,5	85,6±5,8	713,3±25,4	484,6±14,1

^a По шкале NIHSS.^b SNIP (sniff nasal inspiratory pressure) – давление в полости носа во время sniff-теста.^b MRPD (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема давления в ротовой полости.

* Разница с контролем статистически значима.

Таблица 2

Сила дыхательных мышц у пациентов ишемическим инсультом и различной степенью коморбидности

Коморбидность ^a	Период болезни	Показатель силы (M±s), см вод. ст.				
		MEP	MIP	SNIP ^b	MRPD ^b	
					на выдохе	на вдохе
Легкая (n=12)	Ранний	95,3±4,8*	67,5±4,7*	70,2±3,4*	439,3±21,8*	301,5±19,1*
	Поздний	101,1±5,5	69,6±3,6*	74,4±4,7	535,6±42,3*	382,9±28,4*
Умеренная (n=32)	Ранний	74,8±4,1*	54,2±4,6*	56,2±4,7*	304,1±20,1*	210,2±16,8*
	Поздний	83,1±3,9*	57,5±2,8*	60,7±4,2*	371,1±26,9*	266,9±18,2*
Тяжелая (n=28)	Ранний	63,5±3,1*	42,2±2,2*	44,1±2,5*	214,2±13,2*	151,6±11,7*
	Поздний	70,5±6,2*	45,8±3,7*	48,1±3,3*	261,3±19,7*	192,5±15,4*
Контроль (n=46)		113,6±6,1	83,6±4,5	85,6±5,8	713,3±25,4	484,6±14,1

^a По индексу Чарлсона.^b SNIP (sniff nasal inspiratory pressure) – давление в полости носа во время sniff-теста.^b MRPD (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема давления в ротовой полости.

* Разница с контролем статистически значима.

выраженности неврологических нарушений в остром периоде заболевания и была наиболее заметной при его тяжелой форме (табл. 1). В раннем восстановительном периоде достоверно снижались MEP, MIP и уровень интраназального давления, а также максимальная скорость подъема давления в ротовой полости на вдохе и выдохе, что свидетельствовало о смешанной инспираторно-экспираторной дисфункции дыхательных мышц. У пациентов с легкой формой ишемического инсульта эти показатели и максимальная скорость подъема давления в ротовой полости на вдохе в позднем восстановительном периоде достигали нормативных значений, а скорость подъема давления в ротовой полости на выдохе оставалась ниже уровня контроля. У больных со среднетяжелым и тяжелым инсультом на этой стадии заболевания все силовые характеристики были ниже нормативных значений. Во всех случаях показатели силы дыхательных мышц не зависели от локализации ишемического очага, связанного с поражением тех или иных сосудистых бассейнов, и его латерализации.

Результаты исследования показали существенную вариативность силовых характеристик дыхательных мышц у больных инсультом с различной тяжестью коморбидной патологии вне зависимости от ее нозологической принадлежности. Так, мышечная дисфункция была выражена в максимальной степени при тяжелой коморбидности не только в ранний, но и в поздний восстановительный период. При этом снижалась сила как экспираторных, так и инспираторных мышц. Это иллюстрировалось соответствующей динамикой показателей, уровень которых падал по отношению к контролю в 1,6–2 раза. Наибольшее снижение (в 2,5–3,3 раза) демонстрировали показатели скорости подъема давления в ротовой полости на вдохе и выдохе. У пациентов с легкой коморбидностью уровни MEP и интраназального давления достигали нормативных значений в позднем восстановительном периоде, а показатели MIP и максимальной скорости подъема давления в ротовой полости оставались ниже контрольных значений (табл. 2).

Таблица 3

Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемическим инсультом при различных клинических вариантах коморбидности

Вариант коморбидности	Период болезни	MEP, см вод. ст.	MIP, см вод. ст.	SNIP ^a , см вод. ст.	MEP/MIP	SNIP ^a /MIP
Кардиоваскулярный (n=37)	Ранний	68,5±5,2*	43,2±4,5*	48,5±5,2*	1,58±0,05*	1,12±0,04
	Поздний	73,4±3,5*	46,1±4,9*	50,3±5,7*	1,59±0,07*	1,09±0,08
Метаболический (n=19)	Ранний	86,3±6,4*	64,7±5,8*	59,1±5,9*	1,34±0,06	0,91±0,02*
	Поздний	91,6±7,1*	66,2±4,5*	62,3±5,2*	1,38±0,09	0,94±0,03
Респираторный (n=16)	Ранний	75,6±5,3*	62,9±3,1*	65,4±3,2*	1,20±0,03*	1,04±0,07
	Поздний	83,7±4,1*	67,8±4,5*	69,3±4,5*	1,23±0,04*	1,02±0,06
Контроль (n=46)		113,6±6,1	83,6±4,5	85,6±5,8	1,36±0,03	1,02±0,03

^a SNIP (sniff nasal inspiratory pressure) – давление в полости носа во время sniff-теста.

* Разница с контролем статистически значима.

Больные инсультом с более заметными проявлениями коморбидности были старше по возрасту по сравнению с пациентами с ее более низким уровнем (70,4±3,6 и 54,3±3,9 года, соответственно; $p=0,04$). Тяжелая степень коморбидности во всех случаях ассоциировалась с кардио-васкулярной патологией, которая в нашем исследовании была представлена хронической сердечной недостаточностью, развившейся на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Умеренная ее степень была установлена только у 9 из 37 обследуемых этой группы, а тяжелая – у 28. Среди лиц с метаболическим синдромом с умеренной коморбидностью было 10, а с легкой – 9 человек. У 3 больных хронической обструктивной болезнью легких была верифицирована коморбидность легкой степени, а у 13 – умеренной.

Анализ результатов исследования показал наличие зависимости между клиническими вариантами коморбидности и выраженностью функциональных изменений в различных группах дыхательных мышц. Наиболее заметное снижение показателей (в 1,7–1,9 раза) фиксировалось среди пациентов с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. У данной группы больных более выраженным было сокращение величин MIP и интраназального давления, характеризующих функциональную активность инспираторных мышц. Преобладание дисфункции инспираторных мышц у этой категории пациентов подтверждалось увеличением индекса MEP/MIP. Этот тип дисфункции сохранялся и в позднем восстановительном периоде болезни. У больных с метаболической коморбидностью регистрировалось достоверное снижение величин MEP и MIP по отношению к контрольной группе. При этом индекс SNIP/MIP у этих пациентов был существенно ниже, чем у здоровых и больных других групп, что может свидетельствовать о преобладании диафрагмального механизма в развитии дисфункции дыхательной мускулатуры. У лиц с респираторной коморбидностью уровень MEP, MIP и интраназального давления был достоверно ниже контрольных значений, но существенно не отличался от показателей пациентов с другими вариантами сопутствующей патологии.

Вместе с тем функциональный статус дыхательных мышц у больных этой категории характеризовался преимущественным снижением силы экспираторных мышц, что подтверждалось минимальным значением индекса MEP/MIP (табл. 3).

В ходе исследования было установлено, что у всех пациентов вне зависимости от тяжести и варианта коморбидной патологии достоверно снижались скоростные показатели внешнего дыхания: ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекс Генслера. Их минимальные значения регистрировались у больных после тяжелого инсульта в раннем восстановительном периоде: ОФВ₁ – 1,82±0,13 л, ФЖЕЛ – 2,21±0,14 л и индекс Генслера – 78,9 % (в контроле: ОФВ₁ – 2,85±0,15 л, ФЖЕЛ – 3,14±0,17 л и индекс Генслера – 87,8 %; $p=0,007$). Через 6–7 месяцев отмечалась тенденция к восстановлению этих показателей, но она не была статистически достоверной: ОФВ₁ – 2,06±0,18 л, ФЖЕЛ – 2,49±0,17 л и индекс Генслера – 82,1 %; $p=0,06$.

При тестировании по шкале Борга не было установлено зависимости выраженности одышки от клинической формы коморбидности. Так, в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средние значения восприятия респираторного дискомфорта составляли 3,6±0,2 балла у лиц с кардиальным вариантом коморбидности, 2,9±0,2 балла – при метаболическом и 3,8±0,3 балла – при респираторном вариантах ($p=0,06$). В позднем восстановительном периоде эти показатели имели лишь тенденцию к снижению ($p=0,07$).

При корреляционном анализе между силовыми характеристиками дыхательной мускулатуры, с одной стороны, и показателями, характеризующими величину ОФВ₁, ФЖЕЛ и массу скелетных мышц – с другой, были установлены положительные взаимосвязи средней и высокой интенсивности. Так, наблюдались прямые корреляции между MEP и максимальной скоростью подъема давления в ротовой полости на выдохе с ОФВ₁ ($r=0,78$ и $r=0,75$, соответственно; $p=0,001$), между MIP и давлением в полости носа с ФЖЕЛ ($r=0,74$ и $r=0,80$, соответственно; $p=0,001$), а также между MIP и давлением в полости носа с индексом

Генслера ($r=0,67$ и $r=0,72$, соответственно; $p=0,009$). В группе больных с коморбидной хронической сердечной недостаточностью показатели МІР, МЕР и давления в полости носа тесно коррелировали с массой скелетных мышц ($r=0,82$, $r=0,79$ и $r=0,83$, соответственно; $p=0,008$). Достоверная взаимосвязь между МІР и давлением в полости носа с индексом массы тела наблюдалась лишь у пациентов с метаболическим синдромом ($r=0,72$ и $r=0,78$ при $p=0,006$). У больных с различными вариантами коморбидности были установлены обратные связи средней интенсивности МІР, МЕР и давлением в полости носа с индексом курения ($r=-0,65$, $r=-0,67$ и $r=-0,62$, соответственно; $p=0,007$). Диапазон размаха последнего в разных возрастных группах составлял от 17,1 до 28,5 пачка/лет, а у лиц с хронической обструктивной болезнью легких достигал максимальных значений. Была зафиксирована также умеренная отрицательная корреляция между показателями МІР, давления в полости носа и средними значениями оценки одышки по шкале Борга ($r=-0,62$ и $r=-0,58$, соответственно; $p=0,006$). Интенсивность этой связи в нашем исследовании не зависела от клинической формы коморбидности.

Обсуждение полученных данных

Исследование силы дыхательных мышц получает все большее распространение в клинической практике в качестве дополнительного инструмента для комплексной оценки функционального состояния респираторной системы при различных заболеваниях органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, нейромышечной, церебро-васкулярной патологии и др. [5]. Недостаточность дыхательных мышц, проявляющаяся их утомлением или слабостью, служит патогенетическим фактором развития или усугубления вентиляционных нарушений, артериальной гипоксемии и гиперкапнии. Точная информация о функциональном статусе моторного аппарата системы внешнего дыхания способствует своевременной диагностике его дисфункции и позволяет выбрать наиболее эффективные методы коррекции.

Ишемический инсульт развивается, как правило, на фоне комплекса заболеваний, к которым чаще всего относят кардио-васкулярную, метаболическую или респираторную коморбидность [2]. Выраженность клинических проявлений фоновых заболеваний нередко определяет прогноз инсульта, связанный в том числе и с развитием респираторных осложнений. Острые инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания, такие как внебольничная пневмония, считаются самой частой «внесосудистой» причиной повторных госпитализаций больных, перенесших ишемический инсульт [6]. К ведущим механизмам альвеолярного воспаления при данной патологии относят дисфункцию дыхательной мускулатуры. В ряде работ показано, что ее выраженность при инсульте зависит от тяжести неврологических нарушений и стадии заболевания

[7]. Установлено, что у больных с постинсультными гемипарезами развивается асинхронизм дыхательных движений и снижение электромиографической активности инспираторных мышц, в том числе диафрагмы [10]. Приведены данные о том, что сила инспираторных и экспираторных мышц после перенесенного инсульта снижается в 2–3 раза, а раннее использование дыхательных тренажеров увеличивает их выносливость и уменьшает риск респираторных осложнений [11].

В нашем исследовании у пациентов с различными вариантами коморбидности фиксировались определенные различия силовых характеристик дыхательных мышц. Так, при развитии ишемического инсульта на фоне кардио-васкулярной патологии наиболее заметной была инспираторная гипофункция. Это может быть обусловлено более выраженной утомляемостью вспомогательных инспираторных мышц по сравнению с диафрагмой ввиду преобладания в их структуре быстрых гликолитических миофибрилл [1]. Диафрагма, как главный инспиратор, обладает максимальной выносливостью среди всех дыхательных мышц за счет сбалансированного состава оксидативных и гликолитических миофибрилл, интенсивного кровоснабжения и метаболизма, по уровню которых она ближе к миокарду, чем к скелетной мускулатуре [9]. Основными причинами гипофункции инспираторных мышц при хронической сердечной недостаточности становятся ухудшение их кровоснабжения в результате гиподинамии миокарда, увеличение объема внесосудистой жидкости в легких, снижение их эластичности, уменьшение легочных объемов и ухудшение биомеханики дыхания [15]. У пациентов с метаболической формой коморбидности преобладало нарушение функции диафрагмы, что можно связать с ограничением ее экскурсии и возможностью по созданию отрицательного внутриплеврального давления на вдохе вследствие избыточного отложения жира в интраабдоминальном депо. У больных инсультом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких I–II степени было выявлено снижение показателей МЕР, МІР и давления в полости носа и минимальное значение индекса МЕР/МІР, что свидетельствовало в основном об экспираторном типе дисфункции дыхательной мускулатуры. В работах ряда авторов продемонстрировано, что по мере прогрессирования хронической обструктивной болезни легких увеличивается резистивная нагрузка на органы дыхания, что приводит к нарастанию дисфункции инспираторных дыхательных мышц [4].

В некоторых источниках показано, что нарушение функции дыхательных мышц служит одной из основных причин развития респираторных симптомов [12]. В нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляция показателей выраженности одышки (по шкале Борга) с индикаторами силы инспираторных мышц, что подтверждало роль последних в развитии респираторной дисфункции при ишемическом инсульте. У всех обследованных были обнаружены положительные корреляции ОФВ₁ и ФЖЕЛ с силовыми

характеристиками дыхательных мышц, что указывало на значение мышечного компонента в патогенезе obstructивных нарушений вентиляции. В ряде исследований обнаружены взаимосвязи между снижением легочных функций и летальностью при ишемическом инсульте, а также обратная линейная зависимость между заболеваемостью инсультом и ОФВ₁ [8]. Одним из важнейших патофизиологических механизмов дисфункции дыхательной мускулатуры при церебральном инфаркте считается снижение массы скелетных мышц, которое формируется в результате ограничения физической активности, снижения толерантности к физическим нагрузкам и ухудшения нутритивного статуса. Главными элементами этого «патологического контура» можно назвать белково-энергетическую недостаточность и дисбаланс между потребностью мышц в энергии и реальным энергообеспечением. В нашем исследовании влияние массы скелетных мышц на снижение силы дыхательной мускулатуры было наиболее заметным только у лиц с кардио-васкулярным вариантом коморбидности.

Таким образом, у больных ишемическим инсультом в раннем и позднем восстановительных периодах развивается дисфункция дыхательных мышц, обусловленная не только выраженностью неврологического дефицита в острый период заболевания, но и тяжестью коморбидной патологии и ее клиническими вариантами. Наличие этих изменений необходимо учитывать при планировании реабилитационных мероприятий по восстановлению функции дыхательной мускулатуры после церебральных катастроф.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Александрова Н.П., Бреслав И.С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления // Физиология человека. 2009. Т. 35, № 2. С. 103–111.
Aleksandrova N.P., Breslav I.S. Human respiratory muscle: three levels of control // Human physiology. 2009. Vol. 35, No. 2. P. 103–111.
2. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Коморбидность хронической obstructивной болезни легких и ишемического инсульта // Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 1. С. 5–12.
Geltser B., Kurpatov I., Kotelnikov V., Zayats Yu. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic stroke // Clinical Medicine. 2018. Vol. 96, No. 1. P. 5–12.
3. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013. Т. 113, № 5. С. 4–10.
Stakhovskaya L., Klochikhina O., Bogatyreva M., Kovalenko V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: Results of territory's population registry. 2013. Vol. 113, No. 5. P. 4–10.
4. Barreiro E., Gea J. Respiratory and limb muscle dysfunction in COPD // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Vol. 12, No. 4. P. 413–426.
5. Habedank D., Meyer F.J., Hetzer R. [et al.]. Relation of respiratory muscle strength, cachexia and survival in severe chronic heart failure // Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2013. Vol. 4, No. 4. P. 277–285.
6. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P.V. [et al.]. Stroke-associated pneumonia: Major advances and obstacles // Cerebrovascular Diseases. 2013. Vol. 35, No. 5. P. 430–443.
7. Kulnik S.T., Birring S.S., Moxham J. [et al.]. Does respiratory muscle training improve cough flow in acute stroke? Pilot randomized controlled trial // Stroke. 2014. Vol. 46, No. 2. P. 447–453.
8. Lahousse L., Tiemeier H., Ikram M.A., Brusselle G.G. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular disease: A comprehensive review // Respiratory Medicine. 2015. Vol. 109, No. 11. P. 1371–1380.
9. Lumb C.K. Comparative respiratory physiology // Lumb A. Nunn's Applied Respiratory Physiology (Eighth Edition). Elsevier, 2017. P. 357–375.
10. Menezes K.K., Nascimento L.R., Ada L. [et al.]. Respiratory muscle training increases respiratory muscle strength and reduces respiratory complications after stroke: A systematic review // Journal of Physiotherapy. 2016. Vol. 62, No. 3. P. 138–144.
11. Messaggi-Sartor M., Guillen-Sola A., Depolo M. [et al.]. Inspiratory and expiratory muscle training in subacute stroke // Neurology. 2015. Vol. 85, No. 7. P. 564–572.
12. Ramsokk A.H., Molgat-Seon Y., Schaeffer M.R. [et al.]. Effects of inspiratory muscle training on inspiratory and locomotor muscle hemodynamics during exercise in men // Medicine & Science in Sports & Exercise. 2016. Vol. 48. P. 454–455.
13. Thorp A.A., Schlaich M.P. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome // Journal of Diabetes Research. 2015. Vol. 2015. P. 1–11.
14. Tuttolomondo A., Pecoraro R., Di Raimondo D. [et al.]. Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke with and without metabolic syndrome // Diabetology & Metabolic Syndrome. 2014. Vol. 6, No. 1. P. 28.
15. Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S. [et al.]. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // Heart. 2016. Vol. 102, No. 13. P. 1009–1016.

Поступила в редакцию 14.06.2018.

RESULTS OF THE STUDY OF THE RESPIRATORY MUSCLES STRENGTH IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF ISCHEMIC STROKE COMORBIDITY

I.G. Kurpatov¹, B.I. Geltser²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Far Eastern Federal University (8 Sukhanova St. Vladivostok 690091 Russian Federation)

Objective: The study objective was a comparative assessment of power characteristic of respiratory muscles in 72 patients with ischemic stroke in different combinations of comorbidity.

Methods: Levels of maximal inspiratory and expiratory pressure in oral cavity, maximal speed of its rate of its rise during inspiration and expiration, the level of intranasal pressure, as well as their ratio indices.

Results: Decrease in strength of expiratory and inspiratory respiratory muscles is recorded in early and late rehabilitation periods of ischemic stroke, the severity of which depended on the severity of neurological impairment and clinical variant of comorbidity. Hypofunction of accessory inspiratory muscles was common for patients suffered a stroke in congestive heart failure; a diaphragmatic dysfunction of respiratory muscles prevailed in patients with metabolic syndrome. A decrease of expiratory muscles strength prevailed in the combination of ischemic stroke with chronic obstructive pulmonary disease of 1 and 2 stages.

Conclusions: The severity of comorbidity pathology significantly affects the strength of respiratory muscles. The interrelation of the strength characteristics of muscle tissue with the parameters of bronchial patency, smoking index, skeletal muscle mass and the severity of shortness of breath is noted.

Keywords: ischemic stroke, expiratory and inspiratory muscles, comorbidity, functional test

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 61–66.

© Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В., 2019

УДК 611.716.1:611.91

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.67-70

Взаимосвязи показателей ширины зубных дуг верхней челюсти с некоторыми линейными параметрами лицевого отдела черепа при мезокранном типе его строения

Е.Ю. Ефимова, А.И. Краюшкин, Ю.В. Ефимов

Волгоградский государственный медицинский университет (400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1)

Цель исследования: проанализировать взаимосвязь ширины зубной дуги верхней челюсти с линейными параметрами лицевого отдела мезокраниального черепа. **Материал и методы.** Работа выполнена на 144 препаратах черепов людей лиц зрелого возраста обоего пола с физиологической окклюзией зубов. Определялись верхняя высота лица, ширина лица, высота зубоальвеолярной части верхней челюсти, высота межгнатической части. Ширина зубной дуги измерялась между клыками, премолярами и молярами. **Результаты исследования.** Были определены минимальные и максимальные достоверные границы показателей ширины зубных дуг на различных уровнях измерения, а также при различных параметрах лицевого отдела черепа. Выявлено, что показатели верхней высоты и ширины лица значительно преобладали над аналогичными показателями вестибулярных зубных дуг на всех уровнях измерения. При этом высота межгнатической части лицевого отдела черепа уступала величине ширины зубных дуг только у мужчин. **Обсуждение полученных данных.** Таким образом, ширина вестибулярных и небных зубных дуг меньше ширины лица, но превосходит высоту зубоальвеолярной части на всех уровнях измерения. Показатель ширины вестибулярной зубной дуги в области клыков меньше верхней высоты лица и межгнатической части. При приближении к дистальным отделам зубной дуги наблюдается обратная зависимость. Полученные данные показали взаимосвязь ширины зубных дуг с параметрами лицевого отдела черепа у лиц зрелого возраста при слабой выраженности гендерных отличий.

Ключевые слова: зубные дуги, краниофациальный комплекс, мезокранный тип черепа, лицевой отдел черепа.

Зубные дуги в процессе роста и формирования челюстно-лицевой области находятся во взаимной связи как с краниофациальным комплексом в целом, так и с отдельными его компонентами [1, 3, 5, 13]. В ряде исследований описывается зависимость между формой и размерами зубных дуг и параметрами лицевого отдела черепа. Однако, как правило, авторами приводятся лишь среднестатистические показатели без учета их принадлежности к определенному краниотипу, возрасту и полу [2, 4, 8, 11, 12]. В то же время изучение типологических и гендерных особенностей параметров зубных дуг в составе комплекса анатомических структур позволяет более детально выявлять закономерности их строения [6, 9, 10, 14]. Такое направление позволяет получить точные данные о морфометрии зубных дуг, которые необходимо учитывать при диагностике зубочелюстных аномалий и деформаций, а также выработке тактики рационального лечения.

Цель исследования: проанализировать взаимосвязь показателей ширины зубных дуг верхней челюсти с некоторыми линейными параметрами лицевого отдела черепа при мезокранном типе его строения.

Материал и методы

Изучены 144 препарата черепов людей обоего пола зрелого возраста с физиологической окклюзией зубов, взятые из архива областного бюро судебно-медицинской экспертизы г. Волгограда и архива кафедры анатомии человека ВолГМУ. Все измерения проводили толстот-

ным циркулем с миллиметровой шкалой и ценой деления 0,01 мм. При этом изучались следующие параметры лицевого отдела черепа: верхняя высота лица, ширина лица, высота зубоальвеолярной части верхней челюсти, высота межгнатической части. Черепной индекс определяли как соотношение поперечного размера мозгового отдела черепа к его продольному размеру. При измерении зубных дуг основные точки устанавливали на медиальных и дистальных углах коронок зубов с вестибулярной и небной сторон. На клыках и премолярах определяли наиболее выпуклые части вестибулярного и небного контуров окклюзионной поверхности коронок зубов, на молярах отмечали точки наибольшей выпуклости вестибулярно-мезиального, вестибулярно-дистального и небно-мезиального, небно-дистального контуров. Ширина зубной дуги измерялась между клыками, премолярами и молярами в установленных точках вестибулярного и небного контуров.

Статистическая обработка полученных данных проводилась непосредственно из общей матрицы данных Excel 10.0 с привлечением возможностей программы Statistica 6. Группировка вариационных рядов и их обработка проходили в соответствии с рекомендациями В.М. Зайцева и др. [7]. Вариационно-статистический анализ включал определение следующих вариационно-статистических элементов: 95 % достоверный интервал (ДИ), M – средняя арифметическая, m – средняя ошибка средней арифметической, σ – среднее квадратическое отклонение, C_v – коэффициент вариации, p – коэффициент достоверности Стьюдента. Различия средних арифметических величин считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Диапазон доверительных границ верхней высоты лица у мужчин и у женщин был одинаковым и составлял 17 мм. При этом разница среднестатистических показателей была недостоверной, а их вариабельность слабой. Интересен тот факт, что среднестатистические показатели у мужчин и у женщин были на 7,5 мм больше минимальной доверительной границы и на 9,5 мм меньше максимальной доверительной границы.

Диапазон доверительных границ ширины лица у мужчин и у женщин также был одинаковым и составлял 13 мм. Среднестатистический показатель у мужчин был достоверно выше аналогичного показателя у женщин при слабой вариабельности обоих показателей. При этом среднестатистические показатели у мужчин и у женщин были на 6 мм больше минимальной доверительной границы и на 7 мм меньше максимальной доверительной границы.

Диапазон доверительных границ высоты зубоальвеолярной части составил 9,9 мм у мужчин и 8,6 мм – у женщин. Средние показатели не имели достоверной разницы, а вариабельность исследуемых показателей была средней. Впрочем, значения минимальной доверительной границы у мужчин и у женщин были на 5 мм меньше, а показатели максимальной доверительной границы – на 5 мм больше среднестатистических уровней.

Диапазон доверительных границ межгнатической части лица составил 12,9 мм у мужчин и 11,7 мм – у женщин. Средние показатели не имели достоверной разницы, а показатель у женщин был подвержен большей вариабельности. При этом минимальная доверительная граница у мужчин была на 8 мм, а у женщин – на 7 мм меньше, а показатели максимальной доверительной границы на 5 и 6 мм больше соответствующих средних (табл. 1).

Верхняя высота лица у мужчин и у женщин значительно преобладала над шириной вестибулярных зубных дуг на уровне клыков и премоляров. На уровне моляров исследованные показатели верхней высоты лица у мужчин были меньше схожих показателей ширины вестибулярных зубных дуг. У женщин на уровне первых моляров разница этих показателей была недостоверной, а на уровне вторых моляров средняя ширина зубной дуги значительно превосходила показатель верхней высоты лица (табл. 2).

Показатели ширины небных зубных дуг на всех уровнях измерения были достоверно меньше аналогичных показателей верхней высоты лица и не имели половых различий. Интересен и тот факт, что диапазон показателей довери-

тельных границ вестибулярных и небных зубных дуг был больше схожих показателей верхней высоты лица и также не имел половых особенностей (табл. 3).

Средняя ширина лица у мужчин и у женщин значительно превосходила ширину зубных дуг на всех уровнях измерения. При этом диапазон доверительных границ этих показателей был практически одинаковым. Средние показатели ширины зубных дуг у мужчин

Таблица 1

Основные вариационно-статистические показатели линейных параметров лица у мужчин и у женщин при мезокранном типе черепа

Параметр*	Пол	Показатели				
		95% ДИ, мм	M±m, мм	σ, мм	Cv, %	p
n-pr	Муж.	49,0–66,0	56,55±0,42	4,47	7,91	>0,05
	Жен.	48,0–65,0	55,61±0,76	4,25	7,64	
zy-zy	Муж.	101,0–114,0	106,95±0,29	7,26	6,83	<0,05
	Жен.	99,0–112,0	105,03±0,58	6,21	5,91	
sn-inc	Муж.	16,5–26,4	21,61±0,24	2,58	11,94	>0,05
	Жен.	16,9–25,5	21,82±0,53	2,94	13,47	
sn-spm	Муж.	33,6–46,5	41,28±0,29	3,37	8,16	>0,05
	Жен.	33,2–44,9	39,78±0,77	4,57	11,49	

* n-pr – верхняя высота лица, zy-zy – ширина лица, sn-inc – высота зубоальвеолярной части верхней челюсти, sn-spm – высота межгнатической части лица.

Таблица 2

Вариационно-статистические показатели ширины вестибулярных зубных дуг верхней челюсти при мезокранном типе черепа

Уровень измерения	Пол	Показатели				
		95% ДИ, мм	M±m, мм	σ, мм	Cv, %	p
Клыки	Муж.	28,5–40,8	36,33±0,32	3,41	9,37	<0,001
	Жен.	26,6–39,5	32,46±0,71	3,16	9,74	
Первые премоляры	Муж.	41,1–52,6	45,35±0,32	3,39	7,48	<0,05
	Жен.	36,2–49,5	43,18±0,73	4,05	9,38	
Вторые премоляры	Муж.	42,4–53,7	49,13±0,31	3,33	6,78	<0,001
	Жен.	38,2–50,7	44,51±0,64	3,57	8,02	
Первые моляры	Муж.	51,5–65,8	57,94±0,49	5,23	9,03	<0,05
	Жен.	51,5–63,4	56,18±0,78	4,42	7,87	
Вторые моляры	Муж.	51,5–65,8	58,59±0,47	4,99	8,52	>0,05
	Жен.	51,5–65,8	59,28±0,89	4,95	8,32	

Таблица 3

Вариационно-статистические показатели ширины небных зубных дуг верхней челюсти при мезокранном типе черепа

Уровень измерения	Пол	Показатели				
		95% ДИ, мм	M±m, мм	σ, мм	Cv, %	p
Клыки	Муж.	27,4–39,1	33,88±0,35	3,73	11,01	<0,001
	Жен.	21,3–36,8	29,52±0,57	3,21	10,87	
Первые премоляры	Муж.	35,5–48,2	36,68±0,34	3,66	9,98	>0,05
	Жен.	34,2–46,3	36,43±0,57	3,39	9,31	
Вторые премоляры	Муж.	37,7–48,5	42,56±0,34	3,67	8,62	>0,05
	Жен.	34,3–46,4	41,43±0,66	3,68	8,88	
Первые моляры	Муж.	33,7–47,5	46,54±0,25	2,61	5,61	<0,05
	Жен.	33,3–49,5	45,15±0,64	4,04	8,95	
Вторые моляры	Муж.	35,8–49,3	47,07±0,27	2,91	6,18	>0,05
	Жен.	36,7–50,5	46,59±0,68	3,76	8,07	

и женщин на всех уровнях измерения превосходили аналогичные показатели высоты зубоальвеолярной части: у мужчин – практически в 2 раза, у женщин на уровне клыков – в 1,3 раза, а на остальных уровнях – также в 2 раза. Диапазон доверительных границ ширины зубных дуг у мужчин превосходил аналогичный показатель высоты зубоальвеолярной части на уровне клыков на 2,4 мм, на уровне вторых моляров – на 4,4 мм; у женщин на уровне клыков – на 3,1 мм, на уровне вторых моляров – на 5,7 мм. Средняя ширина зубных дуг у мужчин была достоверно меньше аналогичного показателя межгнатической части только на уровне клыков. На остальных уровнях измерения ширина зубных дуг была гораздо больше. При этом диапазон упомянутых показателей был практически одинаков и не имел половых отличий.

Обсуждение полученных данных

Показатели верхней высоты лица у мужчин и у женщин значительно преобладают над аналогичными показателями вестибулярных зубных дуг на уровне клыков и премоляров, а на уровне моляров, наоборот, ширина зубных дуг была значительно больше схожих показателей верхней высоты лица. Ширина небных зубных дуг на всех уровнях измерения оказалась значительно меньше, при этом гендерные отличия не наблюдались.

Ширина зубных дуг на всех уровнях значительно уступала показателям ширины лица, но превосходила показатели высоты зубоальвеолярной части и также не имела гендерных различий. Данный факт можно считать закономерным для черепа мезокранного типа. Высота межгнатической части была существенно меньше ширины зубных дуг только у мужчин и только на уровне клыков. На остальных уровнях измерения наблюдалось преобладание показателей ширины зубных дуг.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Ширина вестибулярных и небных зубных дуг меньше ширины лица, но превосходит высоту зубоальвеолярной части на всех уровнях измерения.
2. Показатель ширины вестибулярной зубной дуги в области клыков меньше верхней высоты лица и межгнатической части. При приближении к дистальным отделам зубной дуги наблюдается обратная зависимость. При этом показатель ширины небной зубной дуги меньше данных параметров лица на всех уровнях измерения.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в клинике необходимо руководствоваться не только среднестатистическими показателями, но и значениями доверительных границ каждого параметра. Игнорирование этого факта может привести к диагностическим ошибкам и, как следствие, к выбору нерациональной тактики лечения пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Гальцов А.Ю. Обоснование методов определения размеров зубных дуг в периоде прикуса постоянных зубов по морфометрическим параметрам челюстно-лицевой области: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Саратов, 2005. 16 с.
Galtsev A.Yu. Substantiation of methods for determining the size of dental arches in the period of bite of permanent teeth according to the morphometric parameters of the maxillofacial area: Abstract Cand. Diss. (Med. Sci.). Saratov, 2005. 16 p.
2. Дмитриенко Д.С. Оптимизация современных методов комплексного обследования и лечения пациентов с несоответствием размеров постоянных зубов параметрам зубочелюстных дуг: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2011. 43 с.
Dmitrienko D.S. Optimization of modern methods of complex examination and treatment of patients with inconsistency of the dimensions of permanent teeth to the parameters of dentoalveolar arches: Abstract of Doct. Diss. (Med. Sci.). Volgograd, 2011. 43 p.
3. Доменюк Д. А. Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Вариабельность одонтометрических параметров у пациентов с физиологической окклюзией постоянных зубов и мезогнатическим типом зубных дуг // Институт стоматологии. 2015. № 3. С. 74–76.
Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Variability of odontometric parameters in patients with physiological occlusion of permanent teeth and mesonagic type of dental arches // Institute of Stomatology. 2015. No. 3. P. 74–76.
4. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Морфометрические показатели зубных дуг при гипербрахиогнатии // Медицинский алфавит. Стоматология. 2017. Т. 2, № 11. С. 45–47.
Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Morphometric parameters of dental arches when hyperbrachygnathic // Medical Alphabet. Dentistry. 2017. Vol. 2, No. 11. P. 45–47.
5. Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И. Изменчивость линейных и угловых параметров лицевого отдела мезокранных черепов с учетом полового диморфизма // Морфология. 2016. Т. 149, № 3. С. 80–81.
Efimova E.Yu., Krauyshkin A.I. The variability of linear and angular parameters of the facial region of mesocranial skulls with reference to sexual dimorphism // Morfologiya. 2016. Vol. 149, No. 3. P. 497–499.
6. Ефимова Е.Ю., Краюшкин А.И., Ефимов Ю.В. Сравнительная характеристика морфометрических особенностей строения костной ткани зубочелюстных сегментов резцов и клыков верхней челюсти // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 12, № 4. С. 795–797.
Efimova E.Yu., Krauyshkin A.I., Efimov Yu.V. Comparative characteristics of morphometric features of the structure of bone tissue of the dentoalveolar segments of incisors and canines of the upper jaw // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014. Vol. 12, No. 4. P. 795–797.
7. Зайцев В.М., Лифляндский И.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб.: Фолиант, 2003. 432 с.
Zaytsev V.M., Lifyayndskiy I.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. St. Petersburg: Foliant, 2003. 432 p.
8. Музурова Л.В. Морфотопогеометрические закономерности конструкции черепа при различных видах прикуса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2006. 46 с.
Muzurova L.V. Morphotopogeometric patterns of the skull structure with different kinds of bite: Abstract of Doct. Diss. (Med. Sci.). Saratov, 2006. 46 p.
9. Нормальная анатомия головы и шеи / Краюшкин А.И. Дмитриенко С.В., Воробьев А.А. [и др.]. М.: Медицинская книга, 2012. 532 с.
Normal anatomy of the head and neck / Krauyshkin A.I., Dmitrienko S.V., Vorobyev A.A. [et al.]. Moscow: Medical Book, 2012. 532 p.

10. Смирнов В.Г., Янушевич О.О., Митронин В.А. Клиническая анатомия челюстей. М.: Бином, 2014. 231 с.
Smirnov V.G., Janushevich O.O., Mitronin V.A. Clinical anatomy of the jaws. Moscow: Binom, 2014. 231 p.
11. Costello B.J., Edwards S.P., Clemens M. Fetal diagnosis and treatment of craniomaxillofacial anomalies // J. Oral Maxillofac. Surg. 2008. Vol. 66, No. 10. P. 1985–1995.
12. Naroozi H., Hosseinzadeh T., Saeeda N., Saeeda R. The dental arch form revisited // The Angles Orthodontist. 2000. Vol. 71, No. 5. P. 368–389.
13. Yasuko I., Keiji H., Hisanobu M., Akiniko N. Relationship of the mouth breathing and changes in the maxillofacial growth-analysis by dental cast and posterior-anterior cephalograms // Orthodontic Waves. 2002. Vol. 60, No. 3. P. 18–24.
14. Stein L.P., Rowe B.M. The analysis of human variation // Physical Anthropology. 2000. Chapt. 17. P. 425–445.

Поступила в редакцию 07.05.2018.

INTERRELATIONS OF THE INDICATORS OF THE WIDTH OF THE DENTAL ARCHES OF THE UPPER JAW WITH CERTAIN LINEAR PARAMETERS OF THE FACIAL SECTION OF THE MESOCRANIAL SKULL TYPE

E.Yu. Efimova, A.I. Krayushkin, Yu.V. Efimov
Volgograd State Medical University (1 Pavshikh Bortsov Sq.
Volgograd 400131 Russian Federation)

Objective: The study was to reveal the interrelations of the dental arch widths of the upper jaw with certain linear parameters of the facial section of the mesocranial skull type.

Methods: The work was performed on 144 preparations of skulls of people of mature age of both sexes with physiological occlusion

of teeth. The following parameters of the facial part of the skull were studied: the upper face height, the face width, the height of the dental alveolar part of the maxilla, the height of the intergnatic part. The width of the dental arch was measured between canines, premolars and molars.

Results: As a result of the study, the minimum and maximum confidence limits for the widths of the dental arches at different levels of measurement, as well as the parameters of the facial part of the skull, were determined. The range of these boundaries is set. It was revealed that the parameters of the upper face height, face width in men and women significantly exceed over similar indicators of vestibular dental arches at all levels of measurement. The height of the intergnatic part of the facial part of the skull was less than the width of the dental arches in men only.

Conclusions: Thus, the width of the vestibular and palatal dental arches is less than the width of the face, but exceeds the height of the dental alveolar part at all levels of measurement. The index of the width of the vestibular dental arch in the region of the canines is less than the upper height of the face and the intergnatic part. When approaching the distal parts of the dental arch, an inverse relationship is observed. In this case, the palatal denture width is less than the face data at all measurement levels. The obtained data showed the interrelation of the width of the dental arches of persons of mature age with the parameters of the facial part of the skull. However, sex differences are poorly expressed.

Keywords: dental arches, craniofacial complex, mesocranial skull type, facial part of skull.

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 67–70.

© Шутеева Т.В., 2019

УДК 616.831-005.4-06:616.89-008.454-085.214.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.70-73

Возможности лечения когнитивно-эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга

Т.В. Шутеева

Курский государственный медицинский университет (305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3)

Цель исследования: оценка возможности применения лекарственных препаратов цитиколинового ряда (нейпилепт) на фоне комплексной традиционной терапии для уменьшения когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. **Материал и методы.** Исследование выполнено на двух группах пациентов с хронической ишемией мозга в возрасте от 54 до 75 лет. Основную группу сформировали 30, контрольную – 20 испытуемых. Пациенты основной группы получали нейпилепт в дозе 1000 мг в течение 30 дней. В обеих группах проводилась стандартная терапия, включавшая антиагрегантные и сосудистые препараты. Нейрокогнитивный статус оценивался с помощью пробы Шульце и МоСА-теста. Эффективность терапии тревожно-депрессивных расстройств определялась по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона. **Результаты исследования.** Прием нейпилепта способствовал прогрессированию нейрокогнитивных функций. Наблюдались достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, уменьшение рассеянности. Пациенты, получавшие нейпилепт, отмечали устойчивость внимания, ускорение мышления, «ясность» в голове. В процессе лечения препарат продемонстрировал позитивное влияние на показатели психической и соматической тревоги. Поднимался фон настроения, появлялся интерес к жизни и окружающим событиям. **Обсуждение полученных данных.** Применение нейпилепта для коррекции клинической картины хронической ишемии мозга повышает качество жизни пациентов, способствует активации когнитивных функций и нормализует психоэмоциональное состояние. Таким образом, исследуемый препарат можно рекомендовать как полимодальное средство для лечения различных проявлений хронической церебральной ишемии.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, лечение, цитиколин, нейпилепт

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – медленно прогрессирующая церебральная дисфункция, которая возникает вследствие диффузного и/или мелкоочагового поражения мозговой ткани на фоне длительной недостаточности кровоснабжения [10]. На масштабы

распространенности ХИМ указывает растущая частота инсультов, так как острые нарушения мозгового кровообращения формируются на «фундаменте», созданном хронической ишемией, и этот процесс прогрессирует и в постинсультном периоде. В основе острых и хронических нарушений мозгового кровообращения лежат атеросклероз и артериальная гипертензия

(и нередко – их сочетание), которые служат факторами риска, как первичных, так и повторных инсультов.

Клиническая картина хронической сосудистой мозговой недостаточности очень многообразна и характеризуется когнитивными, пирамидными, экстрапирамидными, мозжечковыми и эмоционально-волевыми нарушениями, а у ряда пациентов – чувствительными расстройствами [12]. Поражение крупных артерий головного мозга чаще всего приводит к инсультам, а в основе формирования ХИМ в большинстве случаев лежат микроангиопатии, причинами которых обычно становятся артериальная гипертензия или сахарный диабет. Также одним из морфологических субстратов данной патологии может быть лейкоареоз, представляющий собой снижение плотности белого вещества. Считается, что в основе его формирования могут лежать повторные эпизоды краткосрочной локальной сосудистой дисциркуляции, не завершившиеся инфарктом мозга [5].

Ранние стадии ХИМ чаще всего проявляются эмоциональной неустойчивостью и депрессией. Пониженный фон настроения, выявляющийся в большинстве случаев, обычно имеет легкий или умеренный характер и сочетается с большим количеством соматических жалоб. Нередко пациенты жалуются на нарушение сна. Сосудистая депрессия чаще всего проявляется эмоциональной неустойчивостью, плаксивостью, быстрой сменой настроения, часто в сочетании с повышенной раздражительностью [5, 9].

Сегодня большое значение придается изучению механизмов, лежащих в основе тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХИМ. Это состояние не только определяет развитие тревожных нарушений, но и особенности депрессивных проявлений. Их патогенез объясняют не только функциональным дефицитом серотонинергической и дисрегуляцией норадренергической систем, но и атеросклеротическим поражением мозговых сосудов и магистральных артерий шеи [9, 12].

Выраженность когнитивных проявлений при сосудистой депрессии порождает вопросы о взаимоотношениях когнитивных и эмоциональных расстройств при ХИМ. Сочетание этих расстройств трактуют как следствие депрессии: псевдодеменция или когнитивный синдром депрессии. Но при хронической ишемии когнитивные и эмоциональные проявления часто бывают независимыми друг от друга следствиями сосудистых расстройств, объединенных общим субстратом – дисфункцией передних отделов головного мозга и нарушением их связи с подкорковыми ганглиями. Причиной депрессии может быть также когнитивный дефицит: в результате снижения функций лобных долей пациент неправильно трактует и интерпретирует окружающие события, поведение родных и близких, неадекватно и необоснованно оценивает свои поступки и поступки окружающих. Для этих пациентов характерны обидчивость, необоснованная ранимость. Неверная когнитивная оценка актуальной действительности может лежать и в основе эмоциональных проблем. При сохранной критике депрессивные расстройства могут быть реактивным ответом пациента

на осознание своих когнитивных проблем [2]. Клиническая картина тревожно-депрессивного синдрома часто сопровождается астеническими проявлениями: повышенной утомляемостью, раздражительностью, нарушениями сна [10].

Депрессия не только негативно влияет на состояние человека, но и существенно снижает возможности применения базисной терапии, увеличивает риск острых сосудистых катастроф. Известно, что при депрессии активируется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Повышение в результате такой активации уровня кортикостероидных гормонов способствует нарастанию симптомов артериальной гипертензии, ухудшает реологию крови. Кроме того, лица с депрессией меньше привержены любой терапии, в том числе терапии основного сердечно-сосудистого заболевания [3, 9].

Одним из наиболее важных медиаторов, определяющих ход когнитивных процессов, считается ацетилхолин. Снижение уровня ацетилхолиновой составляющей отмечается при когнитивных расстройствах различного генеза, в том числе при ХИМ, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и других заболеваниях. Общеизвестно, что ацетилхолин обеспечивает устойчивость внимания, а ацетилхолинергическая неполноценность способствует формированию когнитивного дефицита [12].

Постепенное прогрессирование заболевания и нарастание симптомов – мощнейший фактор социальной дезадаптации, требующей медикаментозной коррекции. Лечение ХИМ включает следующие мероприятия: нормализацию артериального давления, назначение традиционных нейротрофических препаратов, а также препаратов в основном с антиастеническим эффектом, различные методы физиотерапевтического воздействия и психокоррекции, программы реабилитации и восстановительного обучения. Все эти мероприятия направлены преимущественно на восстановление грубомоторных функций (ходьба, поддержание позы тела и др.) и локомоций конечностей [7, 8, 10].

В настоящее время существуют разнообразные фармакологические средства с комплексным нейротропным действием [11]. Эти препараты обладают мембранозащитными и антиоксидантными свойствами. К ним в первую очередь причисляют препараты цитиколинового ряда, такие как нейпилепт. Холин, который входит в состав цитиколина, лежит в основе метаболизма ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге служит основополагающим фактором запуска патологических механизмов. Цитиколин – донор фосфатидилхолина, который играет основополагающую роль в синтезе нейрональных мембран, а также способствует активации церебральных ацетилхолинергической и дофаминергической систем [1]. Стрессопротекторное действие цитиколина способствует ликвидации соматовегетативных расстройств, нормализации сна, улучшению общего состояния. Его антидепрессивный эффект

объясняет повышение активности норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем головного мозга [13].

Цель настоящего исследования – оценка возможности применения лекарственных препаратов цитиколинового ряда (нейпилепт) на фоне комплексной традиционной терапии для уменьшения когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ХИМ.

Материал и методы

Исследование выполнено на двух группах пациентов с ХИМ в возрасте от 54 до 75 лет. Основная группа была представлена 30 пациентами (10 мужчин и 20 женщин), средний возраст – 63,7 года. У 23 больных была выявлена артериальная гипертензия продолжительностью от 15 до 20 лет, сочетавшаяся с церебральным атеросклерозом, у 7 испытуемых – церебральный атеросклероз без артериальной гипертензии. Транзиторные ишемические атаки отмечали в анамнезе 14 человек, ожирение II–III степени было диагностировано в 17 случаях. В контрольную группу вошли 20 пациентов, средний возраст которых составил 62,7 года с аналогичной соматической патологией.

Пациенты основной группы получали нейпилепт внутрь по 1000 мг в сутки в течение 30 дней в сочетании с традиционной терапией антиагрегантными и сосудистыми средствами. Контрольная группа получала только традиционную терапию. Нейрокогнитивный статус оценивался с помощью пробы Шульте и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МоСА-тест). Эффективность терапии тревожно-депрессивных расстройств определялась по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона (HDRS и HARS).

Для статистической обработки был использован набор статистических программ Statistica 6.0 с применением критерия Манна–Уитни для двух несвязанных выборок. Полученные данные выражали в виде средних и их стандартных ошибок ($M \pm s$).

Результаты исследования

Пациенты обеих групп жаловались на головные боли, головокружение, снижение памяти, внимания, уменьшение способности к усвоению новой информации. Тревножно-депрессивные расстройства определялись снижением настроения, утратой интереса к различным событиям, новостям, отсутствием возможности получать удовольствие и радость от происходящего вокруг. Пациенты отмечали расстройства сна, наличие чувства вины по отношению к родным. Выявлялись заниженная самооценка, пессимистические взгляды на перспективу.

Прием нейпилепта способствовал прогрессированию нейрокогнитивных функций. Наблюдалось достоверное улучшение памяти, концентрации внимания, уменьшение рассеянности в группе пациентов,

Таблица 1

Результаты нейрокогнитивного тестирования пациентов с ХИМ ($M \pm s$)

Шкала	Группа	Результаты тестирования	
		до лечения	после лечения
Проба Шульте, с	Основная	55,4 $\pm$ 7,9	39,6 $\pm$ 4,3*
	Контроль	54,8 $\pm$ 6,2	51,3 $\pm$ 6,4
МоСА-тест, баллы	Основная	22,1 $\pm$ 1,3	25,9 $\pm$ 1,1*
	Контроль	22,2 $\pm$ 1,1	23,6 $\pm$ 1,2

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

Таблица 2

Оценка выраженности тревожно-депрессивных проявлений по шкалам Гамильтона ($M \pm s$)

Шкала	Группа	Результаты тестирования, баллы	
		до лечения	после лечения
Тревоги (HARS)	Основная	21,3 $\pm$ 2,4	13,3 $\pm$ 2,1*
	Контроль	21,5 $\pm$ 2,3	18,4 $\pm$ 2,4
Депрессии (HDRS)	Основная	15,3 $\pm$ 2,2	12,1 $\pm$ 2,2*
	Контроль	15,8 $\pm$ 1,8	14,6 $\pm$ 2,2

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

получающих наряду с традиционной терапией нейпилепт (табл. 1).

Пациенты, получавшие нейпилепт, отмечали устойчивость внимания, ускорение мышления, «ясность» в голове. Пациенты контрольной группы субъективно не указывали на улучшение когнитивных функций, объективное тестирование также не показало существенных позитивных результатов.

В процессе лечения нейпилепт продемонстрировал позитивное влияние на показатели психической и соматической тревоги (табл. 2). Улучшился фон настроения, пациенты обращали внимание на «прилив сил», появление интереса к жизни, к окружающим событиям.

Обсуждение полученных данных

Разнообразные нейropsychологические исследовательские работы говорят о том, что ядро когнитивных расстройств при ХИМ формирует нарушения дисрегуляторного характера, такие как снижение психической активности, интеллектуальная инертность, повышенная импульсивность и нарушение внимания [6]. Цитиколин направленно воздействует на вторичную дисфункцию лобных долей, которая развилась в результате разобщения их связей с подкорковыми структурами и другими отделами головного мозга [3, 6, 9]. Воздействие нейпилепта на наиболее специфические для ХИМ когнитивные расстройства может указывать на патогенетическое влияние исследуемого препарата, о чем свидетельствует положительная динамика когнитивных расстройств (проба Шульте, МоСА-тест). Можно предположить, что когнитивные и антидепрессивные эффекты нейпилепта обусловлены оптимизацией нейромедиаторных и нейрометаболических реакций.

В настоящем наблюдении был показан значительный профиль безопасности и переносимости нейпилепта у пожилых пациентов с цереброваскулярной болезнью. Побочных эффектов терапии и аллергических реакций не наблюдалось, что способствовало приверженности терапии, создавало оптимальный фон для лечения и согласуется с данными предыдущих исследований [3, 4, 6].

Проведенное исследование по шкалам и опросникам, определяющее уровень положительной динамики уровней когнитивных функций (проба Шульте, МоСА-тест), тревоги и депрессии (HARS и HDRS) свидетельствует о позитивном лечебном эффекте нейпилепта при ХИМ. Применение этого препарата для коррекции клинической картины ХИМ повышает качество жизни пациентов, способствует активации когнитивных функций и нормализует психоэмоциональное состояние. Нейпилепт можно рекомендовать как политимодальное средство для лечения различных проявлений ХИМ в дозе 1000 мг в день в течение месяца.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 1. С. 74–79. Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairment // Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2014. No. 1. P. 74–79.
2. Захаров В.В. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014. № 3. С. 4–11. Zakharov V.V. Depression in vascular diseases of the brain // Effektivnaya farmakoterapiya. 2014. No. 3. P. 4–11.
3. Захаров В.В. Роль цитиколина в реабилитации после инсульта: обзор литературы // РМЖ. 2012. № 19. С. 978–983. Zakharov V.V. The role of citicoline in post-stroke rehabilitation: a literature review // Russkii meditsinskii zhurnal. 2012. No. 19. P. 978–983.
4. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // Медицинский совет. 2015. № 10. С. 14–21. Zakharov V.V. Vakhnina N.V. Gromova D.O. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after a stroke // Medicinskii sovet. 2015. No. 10. P. 14–21.
5. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // РМЖ. 2009. № 20. С. 1325–1329. Zakharov V.V. Lokshina A.B. Cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy // Russkii meditsinskii zhurnal. 2009. No. 20. P. 1325–1329.
6. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. 2006. № 11. С. 57–63. Lokshina A.B. Zakharov V.V. Light and moderate cognitive disorders with discirculatory encephalopathy // Nevrologicheskii zhurnal. 2006. No. 11. P. 57–63.
7. Никишина В.Б., Петраш Е.А., Шутеева Т.В. [и др.]. Восстановительное обучение постинсультных пациентов методом нейнотроб с помощью алгоритмов компьютерного зрения // Неврологический вестник. 2018. № 2. С. 83–88. Nikishina V.B., Petrash E.A., Shuteeva T.V. [et al.]. Restorative training of post-stroke patients using the neuroprob e method using computer vision algorithm // Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. 2018. No. 2. P. 83–88.
8. Никишина В.Б., Петраш Е.А., Шутеева Т.В. [и др.]. Формирование навыков самообслуживания в программе восстановительного обучения пациентов молодого возраста с острыми нарушениями мозгового кровообращения // Человек и его здоровье. 2018. № 1. С. 47–53. Nikishina V.B., Petrash E.A., Shuteeva T.V. [et al.]. Formation of self-service skills in the program of restorative education of young patients with acute disorders of cerebral circulation // Chelovek i ego zdorovie. 2018. No. 1. P. 47–53.
9. Путилина М.В. Современные представления о терапии тревожно-депрессивных расстройств при хронической ишемии головного мозга // РМЖ. 2011. № 9. С. 569–573. Putilina M.V. Modern ideas about the therapy of anxiety-depressive disorders in chronic cerebral ischemia // Russkii meditsinskii zhurnal. 2011. No. 9. P. 569–573.
10. Румянцева С.А. Комплексная терапия гипертонической и смешанной энцефалопатии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 3–4. С. 81–86. Rumiantsseva S.A. Complex therapy of hypertensive and mixed encephalopathy // Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2009. No. 3–4. P. 81–86.
11. Шавловская О.А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга // Лечащий врач. 2013. № 9. С. 32–37. Shavlovskaya O.A. Neuroprotective therapy for chronic cerebral ischemia // Lechaschii vrach. 2013. No. 9. P. 32–37.
12. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105, № 2. С. 13–17. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Moderate cognitive impairment syndrome in cerebral vascular insufficiency // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2005. Vol. 105, No. 2. P. 13–17.
13. Corona G.I., Santagostino G., Frattini P. [et al.]. Preliminary data on monoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid and in urine during therapy in dementia // IRCS Med. Sci. 1983. No. 11. P. 923–924.

Поступила в редакцию 13.11.2018.

OPPORTUNITIES FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE-EMOTIONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN

T.V. Shuteeva

Kursk State Medical University (3 Karla Marksa St. Kursk 305041 Russian Federation)

Objective: The objective is to assess the possibility of the usage of medications of citicoline range (neipilept) to reduce cognitive and obsessive-compulsive in patients with chronic brain ischemia.

Methods: The study was performed on two groups of patients with chronic cerebral ischemia: the main and control patients aged 54 to 75 years. In the presence of somatic pathology, patients of the two groups matched each other. Patients of the main group received Neupilept orally at 1000 mg per day for 30 days in combination with antiplatelet and vascular agents. The control group received only traditional therapy with the above groups of drugs. The neurocognitive status was assessed using the Schulte test and the MoCA scale. The effectiveness of the treatment of anxiety and depressive disorders was determined on the scales of depression and anxiety Hamilton (HDRS and HARS).

Results: Patients who received Neupilept showed improved attention, accelerated thinking, Neupilept showed a positive effect on mental and somatic anxiety. Patients in the control group did not subjectively indicate improved cognitive functions, objective testing also showed no significant positive results.

Conclusions: The study on scales and questionnaires, which determines the level of positive dynamics of cognitive functions (Schulte's test, MoSA-test), anxiety and depression (HARS and HDRS) indicates a positive therapeutic effect of Neupilept. The use of Neupilept for the correction of the clinical picture of chronic cerebral ischemia improves the quality of life of patients, contributes to the activation of cognitive functions and normalizes psycho-emotional disorders.

Keywords: chronic brain ischemia, treatment, citicoline, neupilept

© Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Чеканов А.В., Баранова О.А., Щелконогов В.А., Фарахова К.И., Федин А.И., 2019

УДК 616.831–005.4–085.214.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.74–80

Изучение мембранопротективного и антиоксидантного потенциалов цитиколина и этилметилгидроксипиридина при комбинированном применении

Э.Ю. Соловьева, А.Н. Карнеев, А.В. Чеканов, О.А. Баранова, В.А. Щелконогов, К.И. Фарахова, А.И. Федин

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1)

Цель исследования: анализ антиоксидантных эффектов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината («Нейрокс») и цитиколина («Нейпилепт») и сравнение мембранопротективного потенциала комбинации этих препаратов в разных схемах лечения пациентов с хронической ишемией мозга. **Материал и методы.** В исследование включены 40 больных (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 54 до 72 лет с хронической ишемией мозга второй стадии в фазе декомпенсации. 1-я группа пациентов (14 человек) в дополнение к базовой схеме получала «Нейрокс», 2-я группа (13 человек) – «Нейпилепт», 3-я группа – комбинацию этих препаратов. Контроль – группа условно здоровых лиц (8 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 24 до 42 лет. **Результаты исследования.** Зарегистрировано достоверное увеличение активности супероксиддисмутазы в плазме крови после завершения лечения при комплексной терапии препаратами «Нейрокс» и «Нейпилепт». Обнаружено достоверное увеличение количества восстановленных SH-групп после лечения «Нейроксом». При исследовании качественного и количественного состава фосфолипидов клеток крови у пациентов, принимавших «Нейрокс», не найдено достоверных значительных изменений в массе фосфолипидов, в то время как при применении «Нейпилепта», а также при комплексном применении этих препаратов происходило увеличение содержания и общей массы фосфолипидов. **Обсуждение полученных данных.** Клинические данные и результаты биохимического анализа указывают на целесообразность использования этилметилгидроксипиридина-сукцината и цитиколина, а также их комбинации в рамках нейропротективной терапии хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: ишемия мозга, нейпилепт, нейрокс, фосфолипиды

В нейронах головного мозга, находящихся в зоне ишемического повреждения, происходит нарушение цикла Кеннеди, и, как следствие, развивается окисление мембранных фосфолипидов до фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и сфингомиелина. Свободные радикалы и активные формы кислорода (АФК) способствуют модификации белков, ферментов, рецепторных комплексов, ионных каналов, а также активируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), ведущее к повреждению фосфолипидного бислоя мембран [2, 12].

Массивное накопление в цитоплазме ишемизированных клеток ионов Na^+ , Ca^{2+} и аденозиндифосфата приводит к чрезмерному стимулированию образования кислородных радикалов в митохондриях и связанного с этим нарушением функционирования в них электрон-транспортной цепи. Все это способствует развитию отека и дегенерации органелл, а в дальнейшем – потере целостности мембран и некрозу клеток. Развивающаяся энергетическая недостаточность приводит к быстрой утрате аденозинтрифосфорной кислоты и неконтролируемой утечке ионов через клеточную оболочку. В результате развивается деполяризация мембран и высвобождение нейротрансмиттеров – глутамата и допамина. Избыточное высвобождение глутамата и стимуляция его рецепторов приводит к активации фосфолипаз с последующим гидролизом фосфолипидов фосфолипазой

A_2 и высвобождением арахидоновой кислоты, которая, претерпевая ферментативное и неферментативное окисление циклооксигеназой, образует гидропероксиды и пероксильные радикалы. Патобиохимическим финалом этих процессов становится апоптотическая или некротическая гибель клетки [12].

Повреждение мембранных фосфолипидов нейронов приводит к нарушению процесса липолиза, что способствует активации протеинкиназы C, сфингомиелиназы, выходу внутриклеточного кальция и к образованию церамида и АФК. Продукты гидролиза (церамид и сфингозин) считаются важными компонентами мембран клеток центральной нервной системы и участвуют в их развитии, жизнедеятельности и гибели [7].

Церамид не просто участвует в процессе клеточного сигналинга, приводящего к клеточной гибели, а служит одним из регуляторов баланса между пролиферацией и программируемой клеточной гибелью. Изменения, происходящие во внутриклеточных сигнальных путях под воздействием церамида, оказывают влияние на окислительно-восстановительные реакции, протекающие в цитоплазме и ПОЛ. Тем самым церамид помогает развитию митохондриальной дисфункции и активации окислительного стресса. Нарушение функционирования электрон-транспортной цепи способствует деполяризации мембран и высвобождению глутамата и допамина. Последнее приводит к активации фосфолипаз и гидролизу фосфолипидов фосфолипазой A_2 с высвобождением арахидоновой кислоты, в ходе

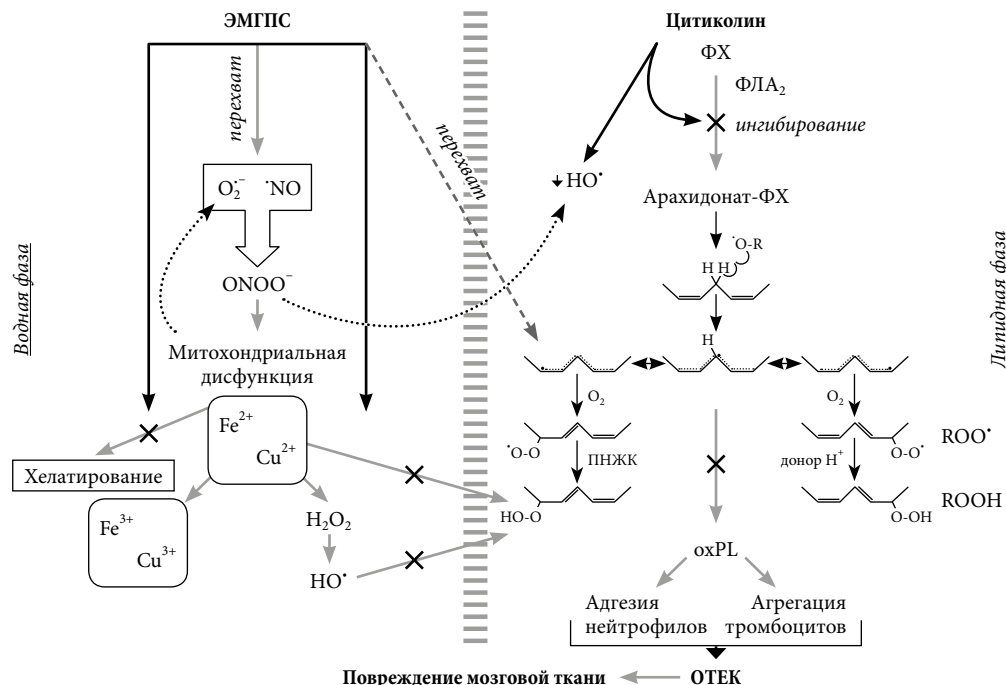


Рис. 1. Влияние ЭМГПС и цитидина на свободно-радикальные процессы в водной и липидной фазах:

ФЛА₂ – фосфолипаза А₂, ФХ – фосфатидилхолин, oxPL – окислительно модифицированные фосфолипиды, ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

окисления которой циклооксигеназой образуются гидропероксиды и пероксильные радикалы [10, 11]. Таким образом существующая в живых клетках взаимосвязь между окислительной системой и сфингомиелиновым циклом вносит существенный вклад в ишемическое повреждение и в дальнейшем – в апоптоз.

В литературе широко обсуждаются нейропротективные, в том числе антиоксидантные, свойства 2-этил-6-метил-3-оксипиридина-сукцината (этилметилгидроксипиридина сукцината – ЭМГПС) и цитидина в ситуациях острого и хронического нарушений мозгового кровообращения [9].

ЭМГПС – производное пиридина, представляющее собой комбинацию двух молекул эмоксипина и янтарной кислоты [1]. Имея структурное сходство с пиридоксинам (В₆), он облегчает внутриклеточное проникновение янтарной кислоты, что способствует реактивации митохондрий путем восстановления функционирования цикла Кребса и синтеза аденозинтрифосфата. В результате антиоксидантного действия ЭМГПС происходит снижение уровня супероксид-анион-радикала, образующегося при преобразовании молекулы кислорода в анион-радикал электронами, высвобождающимися из комплексов I и/или III электрон-транспортной цепи митохондрий. Снижение уровня супероксид-анион-радикала происходит и при прямом перехвате ЭМГПС, а также при активации супероксиддисмутазы. При этом супероксид-анион-радикал не взаимодействует с монооксидом азота: результатом подобной реакции может стать образование нерадикального, но цитотоксического пероксинитрита. Пероксинитрит, повреждая мембраны митохондрий,

способствует развитию митохондриальной дисфункции, при которой происходит увеличение синтеза супероксид-анион-радикала, что замыкает «порочный круг повреждения». В дальнейшем пероксинитрит, образующийся в данной реакции, разлагается с образованием радикала гидроксильного (рис. 1).

Многочисленные эксперименты показали, что ЭМГПС, подавляя ПОЛ в клеточных мембранах, повышает резистентность липопротеиновых комплексов к этому процессу, восстанавливая таким образом активность эндогенной антиоксидантной системы [3]. При этом нужно заметить, что антиоксидантные свойства ЭМГПС заключаются не только в прямом перехвате АФК и влиянии на активацию супероксиддисмутазы, но и в снижении концентрации металлов переменной валентности путем их хелатирования (рис. 1).

В ходе многолетних исследований свойств этого препарата было установлено, что он обладает как антиокислительными, так и мембранопротекторными свойствами. ЭМГПС имеет свойство уменьшать вязкость биомембран, увеличивать их текучесть и восстанавливать конформацию мембранных белков, тем самым повышая липид-белковое соотношение, что оказывает стабилизирующее действие на биомембраны [5]. Он также способствует торможению активации внутриклеточной сигнальной системы (снижение внутриклеточного каскада активации прокаспаз 1, 2, 3, 6, 8 и уровня экспрессии каспазы-3), что предотвращает апоптоз. Возвращаясь к тому, что было сказано выше, следует отметить, что восстанавливая работу цикла Кребса и трансмембранного транспорта ионов, ЭМГПС предотвращает выход во внеклеточное

пространство глутамата и развитие эксайтотоксичности.

Другой препарат – цитиколин – представляет собой комплексную органическую молекулу, экзогенную форму цитидин-5'-дифосфохолина (важнейший промежуточный продукт в образовании фосфатидилхолина), которая функционирует как интермедиат в биосинтезе мембранных фосфолипидов, окисляющихся при ишемии головного мозга до жирных кислот и свободных радикалов (рис. 1). Основу цитидин-5'-дифосфохолина составляют рибоза, пирофосфат, цитозин и холин.

Цитидин – основной компонент РНК – в цитоплазме превращается в цитидинтрифосфат. В тоже время холин под действием холинкиназы фосфорилируется до фосфорилилхолина, который в дальнейшем трансформируется в цитихолин. Далее цитихолин, взаимодействуя с диацилглицерином в присутствии холинфосфотрансферазы, преобразуется в фосфатидилхолин [9, 14]. Следует отметить, что стабилизация мембраны цитиколином приводит к увеличению скорости связывания таких ферментов как супероксиддисмутаза с его субстратами и увеличения активности данного соединения [9, 10]. В то же время цитиколин аккумулирует на мембранной поверхности клетки главный неферментный компонент антиоксидантной системы – α -токоферол, что приводит к снижению образования гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов (рис. 2), которые служат одной из основных причин генерации окислительно-модифицированных фосфолипидов. Активация внутриклеточной сигнальной системы и ингибирование функции протеасом провоцирует клеточную смерть и развитие в последующем некроза мозговой ткани [9].

Блокируя образование окислительно-модифицированных фосфолипидов путем снижения активации фосфолипазы A_2 и восстановления активности митохондриальной АТФазы и мембраной Na^+/K^+ -АТФазы, цитиколин проявляет свои антиоксидантные свойства. Кроме того, высвобождающийся из цитихолина холин способен метаболизироваться через AdoMet-путь до глутатиона – одного из основных эндогенных антиоксидантных компонентов защиты головного мозга.

ЭМГПС и цитиколин осуществляют свое действие на нескольких уровнях ишемического каскада, зачастую пересекаясь. Кроме того, реакция триметилирования азотсодержащих соединений холином происходит в присутствии витаминов группы В, в том числе и B_{12} , структурным аналогом которого служит ЭМГПС [9], что позволяет думать о взаимодополняющем действии указанных препаратов. Однако в литературе до сих пор не описано комбинированного применения нейропротективных средств, работающих как в липидной (ЭМГПС), так и в водной (цитиколин) фазах. Следует заметить, что целесообразность комбинации этих средств обусловлена различными точками приложения их фармакологической активности в цепи

патогенетических процессов гипоксически-ишемических последствий нарушений мозгового кровообращения.

Целью нашего исследования стал анализ антиоксидантных эффектов ЭМГПС и цитиколина и сравнение мембранопротективного потенциала комбинации этих препаратов в разных схемах лечения пациентов с хронической ишемией мозга.

Материал и методы

В исследование были включены 40 больных (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 54 до 72 лет с хронической ишемией мозга второй стадии, госпитализированные в неврологическое отделение Городской больницы № 56 (г. Москва) в стадии декомпенсации на фоне гипертонического криза и/или нарушения сердечного ритма. Основными этиологическими факторами хронической ишемии мозга были: артериальная гипертензия (26 %), атеросклероз (22 %), сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза (44 %) и сочетание мерцательной аритмии и атеросклероза (8 %). В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, лица, перенесшие инсульт, пациенты со снижением когнитивных функций до уровня деменции и с острыми или обострившимися хроническими воспалительными заболеваниями, а также с онкологическим анамнезом.

После подписания информированного согласия, обследования и верификации диагноза по МКБ-10 (I67.8) больные методом случайной выборки были распределены на три группы в зависимости от схемы лечения. Первая группа (14 человек) в дополнение к базовой схеме, включавшей индивидуально подобранную этиотропную терапию гипотензивными, антиаритмическими, антиагрегантными и антикоагулянтными средствами, получала препарат «Нейрокс» (этилметилгидроксипиридина сукцинат, СОТЭКС, Россия) по 500 мг (5 мл) ежедневно, внутривенно на 200 мл физиологического раствора в течение 14 дней. Вторая группа (13 человек) в дополнение к базовой терапии получала «Нейпилепт» (цитиколин, СОТЭКС, Россия) ежедневно внутривенно струйно по 1000 мг (4 мл) в течение 14 дней. Третья группа (13 человек) в дополнение к базовой терапии получала комбинацию этих препаратов в тех же дозировках. Контролем послужила группа условно здоровых лиц (8 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 24 до 42 лет.

Для анализа эффективности лечения использовалась шкала оценки неврологического статуса А.И. Федина и краткая шкала оценки психического статуса MMSE (mini-mental state examination) [5]. В плазме венозной крови определяли активность супероксиддисмутаза, измеряли ее антиокислительную устойчивость и уровень тиоловых (SH) групп для оценки количества глутатиона в плазме.

Активность супероксиддисмутаза определяли при помощи стандартного набора (кат. № 706002, США). За

единицу принималось количество фермента, необходимое для проявления 50 % дисмутации супероксидного радикала. Активность фермента стандартизовали с использованием цитохрома С и ксантин оксидазы.

Для изменения антиокислительных свойств плазмы было использовано водорастворимое азосоединение, которое претерпевает термоиндуцированную дегградацию с образованием пероксильных радикалов. Перехват данных радикалов антиоксидантами отражается на степени тушения хемилюминесценции [15]. Исследование выполняли при комнатной температуре на хемилюминометре SmartLum 1200 (Interoptika-S, Россия) при постоянном перемешивании образца. Стандартный образец содержал 10 мМ боратного буфера (рН 10), 10 мкМ люминола, 100 мкл плазмы разбавленной в 100 раз, 10 мкМ водорастворимого азоинициатора 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида. Объем пробы – 1000 мкл. Реакцию запускали добавлением через диспенсер 10 мкМ ААРН. Измеряли интегралы спектра хемилюминесценции, степень тушения хемилюминесценции рассчитывалась как отношение ее интеграла в присутствии плазмы к величине интеграла хемилюминесценции в контроле. Длительность измерения – 10 мин.

Содержание SH-групп, которое отражает концентрацию восстановленного глутатиона [6], определяли спектрофотометрическим методом, измеряя оптическую плотность при 412 нм [13] на приборе Shumadzu UV-1700 (PharmaSpec).

Для выделения липидов из плазмы крови были использованы следующие реагенты: 0,05 % муравьиная кислота, метиловый спирт, хлороформ, 1М хлорид натрия («Химмед», Россия; Sigma-Aldrich, США). Для построения калибровочного графика и определения липидного фосфора методом Васьяковского использовали дигидрофосфат калия, соляную кислоту (36 %), молибдат натрия, солянокислый гидразин и серную кислоту (Sigma-Aldrich, США). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках с алюминиевой подложкой, силикагель Silica Gel 60 F254 (Merck, Германия) в системах: хлороформ–метанол–аммиак (65:25:5) и хлороформ–метанол–вода (65:25:4). Для проявления пятен использовали фосфорномолибденовую кислоту. Определение липидного фосфора осуществляли с использованием метода Бартлета, модифицированного Васьяковским и Светашевым [8]:

Для построения калибровочного графика применяли стандартный раствор дигидрофосфата калия (KH_2PO_4). Для этого подготавливали два реагента. Один (раствор А) представлял собой смесь концентрированной соляной кислоты, воды, молибдата натрия ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$) и солянокислого гидразина ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \times \text{HCl}$). Данную смесь нагревали в кипящей водяной бане с последующим добавлением серной кислоты и воды. Непосредственно перед определением фосфора готовили второй реагент (раствор Б). Для этого к отобранной аликвоте раствора А добавляли воду и серную кислоту.

Количество фосфолипидов рассчитывали по формулам:

$$x = D/0,15736,$$

где x – количество фосфора, D – плотность, а 0,15736 – постоянная, рассчитанная по калибровочному графику;

$$y = x \times 800/31,$$

где y – количество фосфолипидов.

Для анализа количественного состава фосфолипидов в плазме крови использовали программу Sorbfil TLC. В этой программе определяли площадь пика и рассчитали массу фосфатидилхолина. По полученным значениям строили калибровочные графики для расчета концентраций классов фосфолипидов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6 (StatSoft Corp., США). Для анализа достоверности различий применяли непараметрический критерий Вилкоксона для двух связанных групп. Для анализа различий количественных признаков в трех и более несвязанных группах прибегали к статистическому критерию Краскела–Уоллиса ANOVA, для двух несвязанных групп – критерию Манна–Уитни. Результаты представили в виде боксов, отражающих минимальные и максимальные значения (min–max), медиану (Me), верхние и нижние квартили (Q_{75} и Q_{25}). Достоверными принимали различия при $p \leq 0,05$ [4].

Результаты исследования.

На фоне лечения у пациентов всех групп отмечено снижение количества основных жалоб и общее улучшение состояния. Субъективные положительные изменения подтверждались результатами оценки объективного неврологического статуса по шкале А.И. Федина. Так, отмечено достоверное снижение тяжести клинического синдрома: в 1-й группе – с 53 (Q_{75} – Q_{25} : 60,8–45,2) до 38 (Q_{75} – Q_{25} : 42,3–33,8) баллов, во 2-й группе – с 54 (Q_{75} – Q_{25} : 60,5–47,5) до 34 (Q_{75} – Q_{25} : 41,1–26,9) баллов, в 3-й группе – с 54 (Q_{75} – Q_{25} : 61–45) до 32 (Q_{75} – Q_{25} : 40–27,2) баллов. Достоверных межгрупповых различий по динамике неврологического статуса не выявлено. Улучшение когнитивных функций по шкале MMSE также зарегистрировано во всех группах наблюдения: в 1-й группе – от 24,7 (Q_{75} – Q_{25} : 25,1–24,3) до 26,4 (Q_{75} – Q_{25} : 27,2–25,6) балла, во 2-й группе – от 25,1 (25,4–24,8) до 27,4 (Q_{75} – Q_{25} : 27,5–27,3) балла, в 3-й группе – с 26,1 (Q_{75} – Q_{25} : 26,7–26,4) до 28,2 (Q_{75} – Q_{25} : 28,5–28,3) балла. При этом во 2-й группе динамика результатов была достоверной.

В ходе сравнения трех схем лечения было обнаружено повышение активности супероксиддисмутазы в плазме крови на фоне проводимой антиоксидантной терапии. Однако, если достоверных различий в 1-й и 2-й группах не отмечалось, то в случае комбинированного применения препаратов (3-я группа) регистрировалось достоверное увеличение активности фермента после завершения лечения (рис. 2).

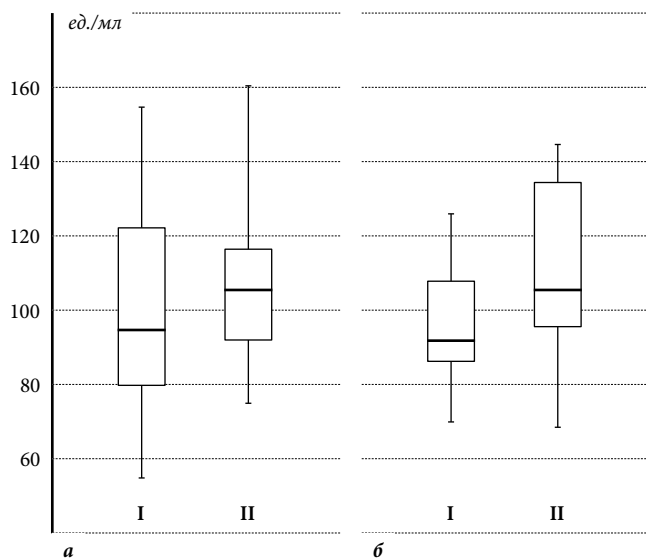


Рис. 2. Активность супероксиддисмутазы в плазме крови пациентов до (I) и после (II) лечения:

а – 1-я группа ($p=0,212$); б – 3-я группа ($p=0,005$).

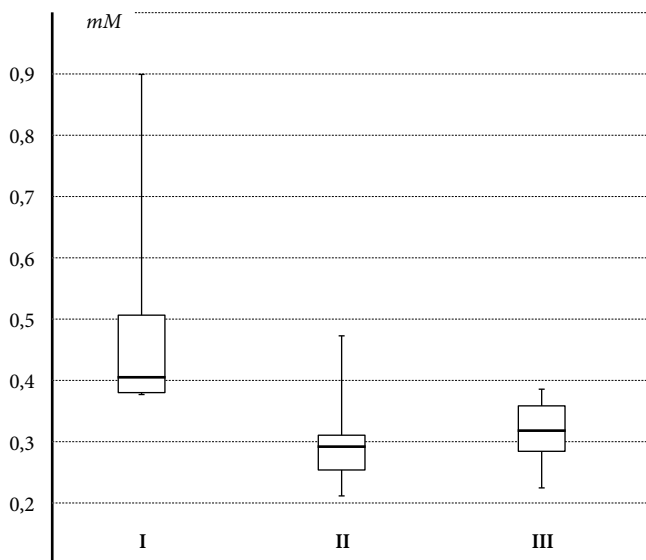


Рис. 3. Уровень общих (несвязанных) SH-групп в плазме крови у пациентов групп сравнения и контроля:

I – условно здоровые лица (контроль); II – 1-я группа, III – 3-я группа.

При сравнении количества общих SH-групп в плазме крови до лечения и у условно здоровых лиц по критерию Краскела–Уоллеса удалось обнаружить достоверные различия (рис. 3). Данный факт позволяет утверждать, что контингент пациентов был подобран корректно: в группах наблюдения количество восстановленных SH-групп достоверно не различается, тогда как в группе условно здоровых лиц исследуемый показатель значимо выше. У пациентов 1-й группы после лечения произошло достоверное увеличение количества восстановленных SH-групп (рис. 4), что свидетельствовало о влиянии препарата не только на активность супероксиддисмутазы, но и на активность другого важного антиоксидантного фермента – глутатионпероксидазы, нивелирующего процессы свободно-радикального окисления.

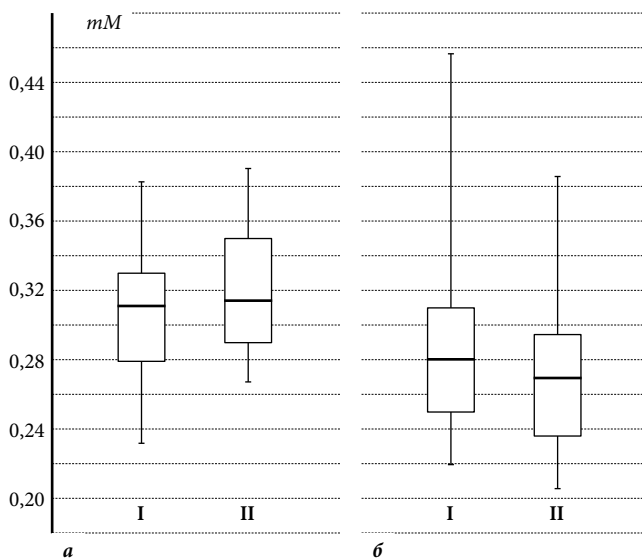


Рис. 4. Уровень общих (несвязанных) SH-групп в плазме крови пациентов до (I) и после (II) лечения:

а – 1-я группа ($p=0,0007$); б – 3-я группа ($p=0,569$).

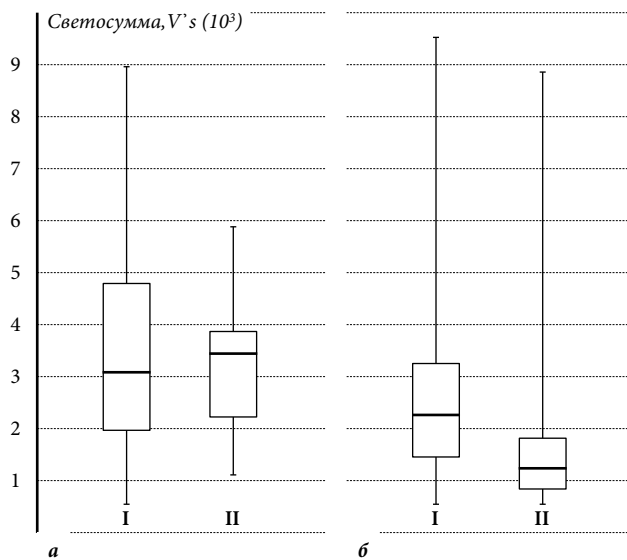


Рис. 5. Антиокислительная устойчивость плазмы крови пациентов до (I) и после (II) лечения:

а – 1-я группа ($p=0,0003$); б – 3-я группа ($p=0,469$).

О согласованности антиоксидантного действия двух препаратов свидетельствуют результаты измерения интегрального критерия оценки функционирования антиоксидантной системы организма – общей антиокислительной устойчивости плазмы. Так, в 3-й группе, получавшей комбинацию препаратов, регистрировалось достоверное снижение хемилюминесценции после курса терапии (рис. 5).

При сравнении трех схем лечения были обнаружены изменения среднего количества липидов в крови пациентов. Так, в 1-й группе, получавшей «Нейрокс» уровни общих липидов и фосфолипидов до и после лечения практически не изменились. Во 2-й группе, получавшей «Нейпилепт», общая масса фосфолипидов несколько возросла, и только в 3-й группе разница этих показателей достигла степени достоверности (табл. 1).

Таблица 1

Количество липидов, экстрагированных из плазмы крови пациентов, принимавших нейропротекторы

Группа	Кол-во липидов, мкг				Кол-во фосфолипидов, мкг			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅	Me	Q ₂₅ -Q ₇₅
1-я	6,6	5,1-7,2	6,3	5,1-7,8	3,8	3,3-5,3	4,7	3,2-5,7
2-я	6,2	5,3-7,2	7,9	6,8-8,4	4,0	3,5-4,6	4,8	4,5-5,2
3-я	5,8	5,0-6,9	7,8	6,7-8,6	4,1	5,1-7,2	5,1	4,7-5,4

Обсуждение полученных данных

Результаты исследования позволяют утверждать, что «Нейрокс» слабо способствует модификации фосфолипидного состава клеток крови, его применение незначительно изменяет микровязкость их мембран за счет изменения соотношения насыщенных (сфингомиелин) и ненасыщенных (фосфатидилсерин) фосфолипидов, в отличие от 2-й и 3-й групп, где применялся «Нейпилепт» (табл. 2). При монотерапии «Нейроксом» не было зарегистрировано достоверного увеличения количества фосфатидилхолина, что, возможно, связано с небольшой выборкой пациентов. Тем не менее использование этого препарата приводило к небольшому повышению концентрации фосфолипидов в плазме крови, это свидетельствует об увеличении текучести клеточных мембран. При увеличении текучести происходит изменение подвижности мембранных белков, усиление активности поверхностного рецепторного аппарата, а также внутриклеточного транспорта веществ (известно, что фосфатидилсерин считается предпочтительным липидом для Na⁺K⁺-АТФазы).

Следует отметить, что мембраностабилизирующий эффект цитиколина проявляется не только повышенным содержанием фосфатидилхолина, но и восстановлением структурных белков, рецепторов и ферментов на поверхности мембран. В частности, к ним относятся γ-глутамилтранспептидаза, обеспечивающая транспорт мощного антиоксиданта – глутатиона из крови в клетки, что снижает вероятность развития митохондриальной дисфункции. Перехват свободных радикалов глутатионом осуществляется за счет тиоловых групп в его составе. Следовательно, усиленный переход глутатиона из плазмы крови в клетки будет сопровождаться изменением соотношения тиоловых групп в крови и цитоплазме, что и было обнаружено у представителей 2-й группы. У половины пациентов, получающих сочетанную терапию, наблюдалось уменьшение абсолютных значений количества SH-групп в плазме крови (рис. 4).

Комплексная терапия хронической ишемии мозга с применением ЭМГПС и цитиколина демонстрирует двунаправленное антиоксидантное действие этих препаратов: со стороны «Нейрокса» – нарастание активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, со стороны «Нейпилепта» – восстановление структуры поврежденных мембран и увеличение уровня внутриклеточного глутатиона. Полученные результаты связаны с различными точками приложения эффектов данных препаратов. В ходе комбинированного лечения антиоксидантный потенциал лекарственной комбинации увеличивается путем усиления синтеза глутатиона и глутатион-редуктазы (вклад «Нейпилепта») и повышения активности супероксиддисмутазы (вклад «Нейпилепта» и «Нейрокса»), что выражалось в снижении интенсивности хемилюминесценции (рис. 5), в отличие от монотерапии «Нейроксом».

Было зарегистрировано достоверное повышение уровня фосфатидилхолина, а также незначительное изменение концентрации фосфатидилинозитола, сфингомиелина и фосфатидилсерина, что, возможно, связано с недостаточным объемом выборки. Таким образом, комплексная терапия способствовала изменению фосфолипидного спектра крови: увеличение содержания фосфатидилхолина на 10 % и снижение уровней фосфатидилинозитола (на 4 %), сфингомиелина и фосфатидилсерина (на 3 %). Увеличение концентрации мембранного фосфатидилхолина и снижение сфингомиелина способствуют ослаблению активности фосфолипазы A₂ и накоплению церамида. Вследствие этого происходит стабилизация клеточных мембран, что приводит к увеличению активности супероксиддисмутазы и к усилению интенсивности связывания ее с субстратами. Помимо этого, восстановление содержания фосфатидилхолина в биомембранах также способствует аккумуляции на поверхности клеток такого антиоксиданта, как α-токоферол, уменьшающего генерацию гидропероксидов жирных кислот и соответствующих пероксильных радикалов [10].

Следует заметить, что липидный состав плазматических мембран влияет на процессы активации нейтрофилов. Кроме того, изменения микровязкости клеточных мембран способны влиять на рецепторный аппарат. Это сопровождается перестройкой сети мембранных белков, приводящей к повышению подвижности фосфолипидов, что влияет на процессы межклеточной кооперации [11].

Изменения соотношения фракций фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина

Таблица 2

Качественный состав фосфолипидов в плазме крови пациентов, принимавших нейропротекторы

Группа	Содержание фосфолипидов, %							
	Фосфатидилхолин		Фосфатидилинозитол		Сфингомиелин		Фосфатидилсерин	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я	53	53	20	18	14	13	13	16
2-я	53	60	20	19	14	12	11	11
3-я	55	65	21	17	13	10	11	8

и сфингомиелина в клетках крови пациентов 2-й и 3-й групп, по всей вероятности, указывают на изменения микровязкости клеточных мембран. А это может способствовать изменению функциональной активности липид-зависимых мембранолокализованных ферментов цикла Кребса, дыхательной цепи митохондрий и транспортных АТФаз.

В заключение важно отметить, что поиск оптимального антиоксидантного средства, несмотря на более чем тридцатилетнюю историю изучения роли радикальных процессов в патогенезе различных заболеваний, продолжается. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о терапевтической эффективности комплексного применения нескольких антиоксидантов с различными механизмами действия. Принимая во внимание существующие представления о патогенезе хронической недостаточности мозгового кровообращения, с одной стороны, и требования доказательной медицины к лекарственным препаратам – с другой, перед практическим врачом стоит задача обоснования выбора лекарственных средств, поскольку в специализированной зарубежной литературе и в рекомендациях по лечению неврологических заболеваний все реже и реже всерьез говорят о нейропротективной концепции. Решение проблемы выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, должно основываться на осмыслении результатов научных исследований и собственном клиническом опыте. Клинические данные и результаты биохимического анализа, полученные в настоящем исследовании, указывают на целесообразность использования ЭМГПС и цитиколина, а также их комбинации в рамках нейропротективной терапии хронической ишемии мозга.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Андреева Н. Н., Мухина И. В., Соловьева Т. И. Влияние мексидола на состав и перекисное окисление липидов миокарда в постреанимационном периоде // *Общая реаниматология*. 2005. Т. 1, № 2. С. 26–30.
Andreyeva N.N., Mukhina I.V., Solovyeva T.I. Postresuscitative effects of Mexidole on myocardial lipid composition and peroxidation // *General Reanimatology*. 2005. Vol. 1, No. 2. P. 26–30.
2. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 368 с.
Bilenko M.V. Ishemicheskiye i reperfusionnyye povrezhdeniya organov. Moscow: Meditsina, 1989. 368 p.
3. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. [и др.]. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // *Вопросы медицинской химии*. 2001. Т. 47, № 3. С. 288–300.
Klebanov G., Liubitskii O., Vasil'eva O. [et al.]. Antioxidant properties of 3-oxypyridine analogues: mexidol, emoxipin, proxipin // *Voprosy Meditsinskoy Khimii*. 2001. Vol. 47, No. 3. P. 288–300.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: МедиаСфера; 2006. 305 с.
Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Moscow: Media Sfera, 2006. 305 p.
5. Федин А.И., Румянцев С.А., Миронова О.П., Евсеев В.Н. Применение антиоксиданта «Мексидол» у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: методические рекомендации. М.: РГМУ, 2002. 16 с.
Fedin A.I., Rumyantsev S.A., Mironova O.P., Ivseev V.N. Primenenie antioksidanta "Meksidol" u bolnykh s ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashcheniya. Moscow: RGMU. 2002. 16 p.
6. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Определение тиоловых групп в ткани мозга при помощи thioflo-1 // *Биомедицинская химия*. 2004. Т. 50, № 4. С. 390–397.
Yakovlev A.A., Gulyaeva N.V. Determination of thiol groups in brain tissue using thioflo-1 // *Biomedical Chemistry*. 2004. Vol. 50, No. 4. P. 390–397.
7. Andrieu-Abadie N., Gouaze V., Salvayre R., Levade T. Ceramide in apoptosis signaling: relationship with oxidative stress // *Free Radical Biology and Medicine*. 2001. Vol. 31, No. 6. P. 717–728.
8. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y. Modified spray for the detection of phospholipids on thin-layer chromatograms // *J. Lipid. Res.* 1968. Vol. 9. P. 396.
9. Dávalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010 // *Stroke*. 2011. Vol. 42, No. 1. P. S36–39.
10. Huang Y., He Q., Zhan L. The effects of CDP-Choline on the improvement of the successful rate of cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation cardiac function // *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013. Vol. 25, No. 2. P. 80–83.
11. Labrousse S., Freyburger G., Gin H. [et al.]. Changes in phospholipid composition of blood cell membranes (erythrocyte, platelet, and polymorphonuclear) in different types of diabetes – clinical and biological correlations // *Metabolism*. 1996. Vol. 45, No. 1. P. 57–71.
12. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons // *Physiol. Rev.* 1999. Vol. 79. P. 1431–1568.
13. Martin K. Some properties of an SH group essential for choline transport in human erythrocytes // *Physiol. J.* 1971. Vol. 213, No. 3. P. 647–664.
14. Rao A.M., Hatcher J.F., Kindy M.S., Dempsey R.J. Arachidonic acid and leukotriene C4: Role in transient cerebral ischemia of gerbils // *Neurochem. Res.* 1999. Vol. 24, No. 10. P. 1225–1232.
15. Wayner D.D., Burton G.W., Ingold K.U. [et al.]. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma // *Biochim. Biophys. Acta*. 1987. Vol. 924, No. 3. P. 408–419.

Поступила в редакцию 13.11.2018.

THE STUDY OF MEMBRANE-PROTECTIVE AND ANTIOXIDANT POTENTIALS OF CITICOLINE AND ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE WITH COMBINED USAGE

E.Yu. Solovyeva, A.N. Karneev, A.V. Chekanov, O.A. Baranova, V.A. Shchelkonogov, K.I. Farakhova, A.I. Fedin

Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovitianov St. Moscow 119571 Russian Federation)

Objective: We studied an antioxidant status and phospholipid blood plasma composition of patients with chronic brain ischemia during individual use of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate ('Neurox'), citicoline ('Neipelept').

Methods: The study included 40 patients aged 54–72 y.o. with chronic brain ischemia 2 stage in the decompensating phase. The 1st group (14 patients) took 'Neurox' in addition to a basic regimen, the 2nd group (13 patients) – 'Neipelept', the 3rd group (13 patients) – a combination of these drugs. The control group – 14 healthy people aged 24–42 y.o.

Results: Having used a combination therapy with the drugs 'Neurox' and 'Neipelept', a significant increase of superoxide dismutase activity in blood plasma after the end of treatment was registered. A significant increase of reduced SH-groups number was detected after the treatment with 'Neurox'. Having studied quantitative and qualitative composition of blood phospholipids in patients taking 'Neurox', significant changes in their mass was not detected; meanwhile having used 'Neipelept' and the combinations of these drugs, there was an increase of content and total mass of phospholipids.

Conclusions: Clinical data and results of biochemical analysis signify the applicability of ethylmethylhydroxypyridine succinate and citicoline, and also their combinations as part of neuroprotective therapy of chronic brain ischemia.

Keywords: brain ischemia, neipelept, neurox, phospholipids

© Чуракова Ю.А., Антонова А.А., 2019

УДК 616.316–008.8–076–71

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.81–83

Применение лабораторного портативного устройства Crystallina для стандартизации преаналитического этапа кристаллографии ротовой жидкости

Ю.А. Чуракова, А.А. Антонова

Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 35)

Цель исследования: определить эффективность функционального лабораторного устройства Crystallina для стандартизации преаналитического этапа кристаллографии ротовой жидкости. **Материал и методы.** Проведен забор ротовой жидкости у 96 детей 9–11 лет. В контрольной группе (48 человек) образцы слюны исследованы по стандартной методике, в опытной группе (48 человек) – с помощью устройства Crystallina. **Результаты исследования.** Частота выявления стандартного качественного образца капли и фации слюны в опытной группе составила 96 %, в контрольной – 45 %. **Обсуждение полученных данных.** Выравнивание горизонтальной поверхности посредством дополнительного оснащения в устройстве Crystallina позволяет получить каплю смешанной слюны, соответствующую стандартным параметрам. Использование изолирующей крышки предотвращает попадание инородных частиц в каплю, что позволяет избежать артефактов. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности портативного лабораторного устройства Crystallina для стандартизации преаналитического этапа кристаллографии любой биологической жидкости.

Ключевые слова: устройство, ротовая жидкость, капля, метод клиновидной дегидратации

Биологические системы организма обладают универсальной способностью сохранять и передавать информацию в виде структур и функций [1]. Капля – объемная структура любой жидкости, чей объем определяется главным образом соотношением удельного веса жидкости и силы ее поверхностного натяжения [7]. Испарение жидкости происходит равномерно со всей поверхности капли. В связи с тем, что полусфера имеет разную толщину в центре и по периферии, в капле при испарении воды концентрация растворенных веществ изменяется неравномерно: в периферических отделах она возрастает быстрее, чем в центральной части. В результате периферическая аморфная зона представлена структурами органического происхождения, а центральная кристаллическая – структурами солей [2, 3].

Изучение физико-химических и метаболических показателей слюны становится все более актуальным. В настоящее время приобретает большую значимость метод клиновидной дегидратации слюны, который был открыт Е.Г. Рапис. Российские ученые В.Н. Шабалин и С.Н. Шатохина выявили основные закономерности формирования структур твердой фазы биожидкостей, классифицировали и описали их системные и локальные морфологические особенности [4, 5, 8].

Реализация метода проста: при высыхании капли образуется сухая пленка или фация, представляющая собой структурный макропортрет, в котором видны различающиеся по форме, направленности, занимаемой площади и другим параметрам фигуры. Нами выявлены недостатки метода клиновидной дегидратации В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной [8]: 1) обработка жидкости проводится в термостате, что ведет к быстрому высыханию капли, а это искажает фигуры фации слюны; 2) в термостате отсутствует горизонтальная плоскость

с возможностью выравнивания; 3) имеется вероятность попадания в высушиваемую каплю инородных частиц из-за отсутствия защиты. Поверхность, на которой проводится высушивание биологической жидкости, должна соответствовать определенным стандартам, а именно: располагаться в идеально ровной плоскости без смещения по осям относительно горизонта. При изменении же уровня поверхности, на которой высыхает биологическая жидкость, а также при влиянии внешних воздушных масс, центр капли смещается, и происходит ложная кристаллизация. Вследствие этого ухудшается эффективность диагностики, и повышается процент ошибок при оценке результата.

Метод клиновидной дегидратации используется при исследовании ротовой жидкости которая содержит 98–99 % воды, около 0,5 % неорганических солей и до 1 % органических веществ – протеинов и других компонентов [6, 8]. Для стандартизации преаналитического этапа кристаллизации и подготовки образца слюны нами предложено портативное лабораторное устройство Crystallina, изготовленное из акрилового стекла (рис. 1). Внутри столешницы устройства расположены два уровня по осям X и Y, под прямым углом друг относительно друга. С их помощью можно оценить выравнивание столешницы относительно горизонта (рис. 2).

Для выравнивания горизонтальной поверхности устройства Crystallina в дно столешницы вмонтированы четыре металлические ножки – болты с резьбой. Посредством вращения гайки по резьбе изменяется наклон поверхности столешницы, контролируемый уровнями. После выравнивания столешницы относительно горизонта на нее кладется предметное стекло и на него микропипеткой «Ленпипет» наносится капля смешанной слюны объемом 0,02 мл. Высушивание капли осуществляется в условиях помещения при комнатной температуре (18–25 °C) с обязательной изоляцией

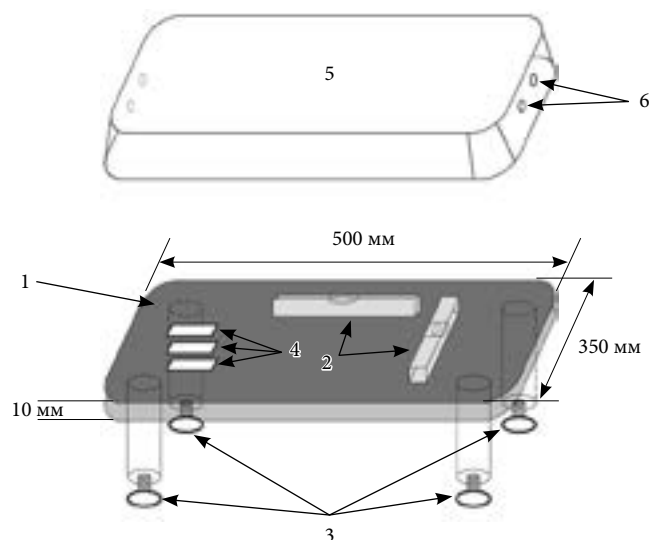


Рис. 1. Портативное лабораторное устройство Crystallina: 1 – столешница, 2 – уровни по осям X и Y, 3 – регулируемые по высоте ножки, 4 – предметные стекла, 5 – изолирующая крышка, 6 – отверстия изолирующей крышки.

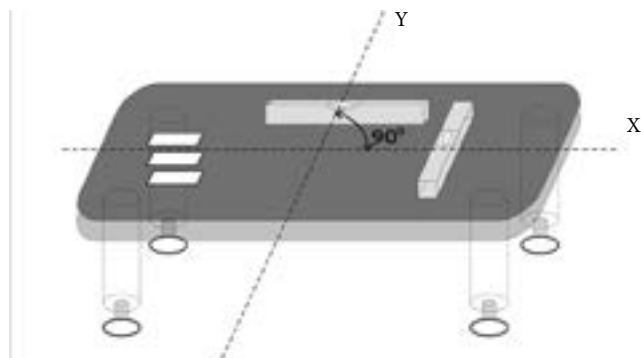


Рис. 2. Выставление уровня по осям X и Y: пузырек внутри должен располагаться в центральном положении.

образца с помощью крышки. На боковых поверхностях с каждой стороны крышки находится по два отверстия для поддержания постоянства температуры, влажности и устранения парникового эффекта. С помощью программы Photoshop CS5 нами был разработан шаблон стандартного качественного образца слюны с ровной окружностью и без смещения центра кристаллографии, с точными параметрами и размерами фации (высота – $1 \pm 0,47$ мм, диаметр – $4 \pm 0,38$ мм). Соотношение зон фации: центральная – 65–70 %, периферическая – 25–30 %. Фотография фации слюны помещается в программу, затем сверху накладывается эталонный шаблон центральной и периферической окружностей, выявляющий параметр смещения зон капли (рис. 3).

Цель настоящего исследования: определить эффективность функционального лабораторного устройства Crystallina для стандартизации преаналитического этапа кристаллографии ротовой жидкости.

Материал и методы

В стоматологической клинике ООО «Зубная Фея» (Хабаровск) обследованы 96 детей в возрасте от 9–11 лет, проходившие стоматологическое лечение. Помимо



Рис. 3. Фотография фации слюны, спроектированная в программе Photoshop CS5.

санации полости рта всем детям предлагалось провести забор ротовой жидкости для исследования. Перед стоматологическим лечением и дополнительным обследованием родители подписывали информированное согласие в соответствии с ФЗ № 323 (ст. 20). Дети были условно разделены на две группы: контрольная – 48 человек, опытная – 48 человек.

Забор образцов смешанной слюны в контрольной группе, осуществлялся с помощью стерильной пробирки в количестве 2 мл. После этого проводилось получение фации слюны из капли ротовой жидкости путем нанесения ее на предметное стекло с высушиванием и последующим получением фигур фации слюны из капли 0,02 мл на неоткалиброванной поверхности по методике, предложенной В.Н. Шабалиным и С.Н. Шапкиной (2001). Забор образцов смешанной слюны в опытной группе также осуществлялся с помощью стерильной пробирки в количестве 2 мл. После этого проводилось получение фации слюны из капли 0,02 мл ротовой жидкости методом нанесения на предметное стекло и высушивания с применением портативного лабораторного устройства Crystallina.

Микроскопия фации ротовой жидкости у детей обеих групп выполнялась с помощью стереомикроскопа МСБ-9 с бинокулярной лупой и объективом $f=90$ мм. Затем с помощью зеркальной фотокамеры Nikon D5000 полученная картина фиксировалась. Проводилось сравнение фаций ротовой жидкости контрольной и опытной групп со стандартным качественным образцом фации слюны в программе Photoshop CS5. Обработка полученных данных выполнена с помощью вычисления средней арифметической (M), ее стандартной ошибки (s) и оценки достоверности разности средних величин t -критерием Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Частота выявления стандартного качественного образца капли и фации слюны в опытной группе составила $96 \pm 2,6$ %. Получены образцы были высотой $1 \pm 0,47$ мм, диаметром $4 \pm 0,38$ мм, ровной округлой формы без искажения, без смещения центра кристаллизации и без нарушения текстурного рисунка. Для центральной зоны характерен четкий рисунок с образованием

крупных удлиненных кристаллопризматических структур, идущих от центра капли, сросшихся между собой и имевших древовидную и папоротникообразную форму. Соотношение зон фации: центральная – 65–70 %, периферическая – 25–30 %.

В контрольной группе доля качественных образцов капли и фации ротовой жидкости составила $45 \pm 1,4$ %. Были получены нестандартные образцы слюны высотой 1–3 мм, диаметром 4–6 мм, деформированной формы с неровным краем. Соотношение зон: центральная – 45–80 %, периферическая – 20–65 %. Рисунок центральной зоны часто оказывался искаженным и нечитабельным при микроскопии. В опытной группе частота возникновения неудовлетворительных образцов фации составляла $4 \pm 0,9$ %, в контрольной – $55 \pm 1,6$ %.

Обсуждение полученных данных

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности портативного лабораторного устройства Crystallina для стандартизации преаналитического этапа кристаллографии любой биологической жидкости. Биологические жидкости организма в процессе дегидратации проявляют свойства единой сложной системы, которая имеет свои физико-химические свойства и способна к самоорганизации [3]. Функциональное лабораторное устройство, предлагаемое нами, доступно, не требует дополнительного технического переоснащения лаборатории и гарантирует повышение эффективности исследования биологических жидкостей. Анализ результатов работы показал, что частота формирования стандартного качественного образца капли и фации слюны у детей с применением устройства Crystallina составляет около 96 %. Выравнивание горизонтальной поверхности посредством дополнительного оснащения позволяет получить каплю, соответствующую параметрам стандартизированного шаблона фации. Использование изолирующей крышки во время высыхания капли смешанной слюны предотвращает попадание в материал инородных частиц, что позволяет избежать артефактов. Высокая эффективность портативного лабораторного устройства Crystallina для исследования стандартизации преаналитического этапа кристаллографии любой биологической жидкости подтверждается клинико-статистическим анализом.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Барер Г.М., Денисов А.Б., Ревокатова И.П. [и др.]. Кристаллизация ротовой жидкости. Состав и частота поверхности подложки // Бюл. эксп. биол. и мед. 2007. № 12. С. 693–696. Barer G.M., Denisov A.B., Revoatova I.P. [et al.]. Crystallization of rotations. Constitution and Chance Sprinkles pads // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. No. 12. P. 693–696.
2. Блюмин Р.Б., Наумова А.А. Технологии безконтактной диагностики // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 146–149.

3. Воробьев А.В., Воробьева В.А., Киселева Т.Л. Кристаллография в гомеопатии. Итоги и перспективы развития традиционной медицины в России // Научная юбилейная конференция, посвященная 25-летию со дня открытия в Москве ЦНИИР: сб. материалов. М., 2002. С.230–231. Vorobiev A.V., Vorobyova V.A., Kiseleva T.L. Crystallography in homeopathy. Results and perspectives of the development of traditional medicine in Russia // Scientific Anniversary Conference dedicated to the 25th anniversary of the opening in Moscow of the Central Scientific Research Institute of Reflexotherapy: A collection of materials. Moscow, 2002. P. 230–231.
4. Король Д.М., Козак Р.В., Коробейникова Ю.Л. Фрактальность кристаллографических изображений нативной ротовой жидкости // Приволжский научный вестник. 2014. № 12–1. С. 136–139. Korol D.M., Kozak R.V., Korobeinikova J.L. Fractality of crystallographic images of the native oral fluid // Privolzhsky Scientific Bulletin. 2014. No. 12–1. P. 136–139.
5. Мулик А.Б., Постнова М.В., Мулик Ю.А. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека. Волгоград: Волгогр. науч. изд-во, 2009. 224 с. Mulik A.B., Postnova M.V., Mulik J.A. The level of general non-specific reactivity of the human body. Volgograd: Volgograd. sci. publishing house, 2009. 224 p.
6. Тарасевич Ю.Ю., Православнова Д.М. Качественный анализ закономерностей высыхания капли многокомпонентного раствора на твердой подложке // Журнал технической физики. 2007. Т. 77, № 2. С. 17–21. Tarasevich J.J., Pravoslavnova D.M. Qualitative analysis of the regularities of the drying of a droplet of a multicomponent solution on a solid substrate // Journal of Technical Physics. 2007. Vol. 77, No. 2. P. 17–21.
7. Чудакова И.О. Микрорекристаллизация ротовой жидкости у лиц 15–25 лет с различной интенсивностью кариеса и ее изменения при акупунктурном воздействии // Здравоохранение. 2000. № 1. С. 17–19. Chudakova I.O. Microcrystallization of oral fluid in persons 15–25 years old with varying caries intensity and its changes with acupuncture // Zdravooohranenie. 2000. No. 1. P. 17–19.
8. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризопраз, 2001. 304 с. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biological fluids. Moscow: Chrysoprass, 2001. 304 p.

Поступила в редакцию 25.12.2018.

THE USE OF LABORATORY PORTABLE DEVICE CRYSTALLINA TO STANDARDIZE A PRE-ANALYTICAL STAGE OF CRYSTALLOGRAPHY IN ORAL FLUID

Yu.A. Churakova, A.A. Antonova

Far Eastern State Medical University (35 Karl Marks St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

Objective: The study objective is to determine the effectiveness of functional laboratory device Crystallina to standardize pre-analytical stage of crystallography of oral fluid.

Methods: We took oral fluid samples from 96 children aged 9–11 y.o. Saliva samples were examined with a standard method in a control group (48 people); we used the device Crystallina to examine samples in an experimental group (48 people).

Results: The frequency of a standard qualitative sample of a saliva drop and facies was 90 % in the experimental group, and it was 45 % in the control group.

Conclusions: Leveling a horizontal surface with the additional equipment of Crystallina enables to take a drop of mixed saliva that meet the standards. The use of insulating cover blocks the insertion of foreign particles into the drop, and it enables to avoid artifacts. Obtained data provides evidence of high effectiveness of a portable laboratory device Crystallina to standardize a pre-analytical stage of crystallography of any biological fluid.

Keywords: device, oral fluid, drop, method of cone dehydration

© Гринько Е.Н., Омельченко А.С., 2019

УДК 61:378:005.963.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.84–88

Наставничество в формировании личности студента медицинского вуза

Е.Н. Гринько, А.С. Омельченко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002. г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Обзор литературы, посвященный проблемам формирования культуры личности студенческой молодежи через институт наставничества. Анализируются исторические аспекты возникновения социокультурного феномена наставничества и его влияние на субъекты культуры. Рассматривается роль наставников в учебно-воспитательном процессе медицинского вуза. Предлагается структура компонентов в деятельности будущего врача, посредством которых преподаватель-наставник может влиять на культуру личности студента-медика.

Ключевые слова: наставничество, социокультурный феномен, культура личности, общекультурные компетенции

В современной науке наставничество обрело новый импульс к исследованию его роли в подготовке молодых специалистов и их адаптации к производственной среде, в профессиональном и личностном росте. Интерес к наставничеству в обществе имеет не только теоретический, но и практический характер. Грамотно организованный процесс взаимодействия «учителя» и «ученика» ведет к более эффективной деятельности учреждения, организации, фирмы и т.д. Способствует «укоренению» человека в профессии, обеспечивает устойчивое развитие данной сферы деятельности.

Наставничество зародилось и получило свое развитие в рамках групповой деятельности людей. Действительно, феномен наставничества предопределен коллективным характером культуры, ее усложнением в ходе развития, появлением новых видов деятельности, освоение которых без участия другого, владеющего этими видами деятельности, невозможно. В отличие от мира природы, мир культуры строится на аксиологических и знаково-символических основаниях, каждое новое поколение, вступая в этот мир, получает «ключи» от него от предыдущего поколения: картину мира, формы взаимодействия, систему ценностей, язык общения, структуру деятельности и т.п. Таким образом социальный институт ученичества с системой наставничества уходит своими корнями в самые глубины культуры, выполняя роль цивилизационного фактора: уже в древних бесписьменных сообществах сформировались примитивные (по сравнению с современными) школы, где молодые люди получали от своих наставников не только новые знания (запоминание мифов, загадок, правил социума), но и духовное воспитание (приобретение полезных навыков, необходимых для того, чтобы выдерживать испытания, обрести чувство самодисциплины и мужского братства для юношей, понимание семейных обязанностей для девушек) [1].

Наставничество нельзя сводить к простой передаче конкретных приемов трудовой деятельности, оно имеет и духовное измерение. В своей высшей форме наставничество проявляется как трансляция важнейших ценностей и установок данной культуры,

олицетворенной в личности Другого, который служит нравственным, жизненным ориентиром новым субъектам культуры.

В последние годы проблема наставничества в медицинском образовании получила новый импульс. Все больше внимания уделяется вопросам наставничества в сфере непосредственной медицинской деятельности по отношению к молодым специалистам – врачам и медицинским сестрам. Предполагается, что роль наставника в учебно-воспитательном процессе медицинского вуза частично выполняет куратор, закрепленный за студентами 1–2-го курсов, который по большей части занимается проблемами организационными, учебно-контролирующими, хотя ему приходится решать вопросы воспитательного и психолого-педагогического характера. Укреплению наставничества в вузе препятствует позиция многих преподавателей, считающих, что проще учить микробиологии, хирургии, внутренним болезням. Но обучать культуре, т.е. воспитывать, – зачем? Бытует мнение, что если преподаватель учит конкретному теоретическому или клиническому предмету, зачем ему быть наставником, ментором? [2]. Однако преподавателям следует понимать, что прививать гуманитарную культуру среди студентов-медиков и врачей совершенно необходимо.

Далеко не все воспринимают термин «культура» однозначно. Между тем, в точном переводе с латинского языка он выглядит вполне конкретно: выращивание, воспитание, пестование. Следовательно, культура не передается с генами. Она должна целенаправленно выращиваться. Для этого, учитывая недостаток часов в учебном процессе, в наставничестве надо использовать самообразование, менторство, коучинг. Воспитание будущих врачей, включающее основы гуманитарной культуры, должно быть первоочередной задачей наставников [2, 3]. Между тем, настоящих наставников в медицине, к сожалению, меньше, чем необходимо. Наставничество – это призвание, а настоящий наставник – штучный товар. Без наставничества медицина будет все больше становиться важной, необходимой, но бездуховной профессией [2]. Речь идет не столько о передаче знаний и технических приемов, сколько о формировании культуры личности студента, его

ценностного мира, нравственных установок, внутренних психологических опор. В этом громадную роль играет личность самого наставника. В отличие от явных знаний, неявные тацитные знания (от имени римской богини безмолвия Тациты) не могут быть формализованы в пунктах, графиках, цифрах. Они передаются не информацией, а личным примером (делай как я), воспитанием. Тацитные знания могут существовать только с его обладателем. К проявлениям тацитных знаний обычно относят веру, инстинкт, интуицию, инсайт, коучинг, внутреннего цензора [2].

В истории медицинского образования немало примеров того, как личность преподавателя влияла на внутреннюю культуру студентов. Достаточно вспомнить имена видных педагогов и ученых Тихоокеанского государственного медицинского университета Павла Александровича Мотавкина, Нонны Степановны Мотавкиной, Владимира Станиславовича Шапкина и многих других. Каждый из них внес неоценимый вклад в становление и развитие высшей медицинской школы на Дальнем востоке.

Действительный член РАЕН, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Павел Александрович Мотавкин в течение 55 лет возглавлял кафедру гистологии, где щедро передавал свои знания и богатый педагогический опыт молодому поколению. Он лично направлял научные исследования докторантов, аспирантов, соискателей, студентов-кружковцев. Под его руководством защищено 129 диссертаций, из них 32 докторских и 97 кандидатских. Научная школа Павла Александровича получила широкую известность и признание не только у нас в стране, но и за рубежом. За относительно короткий исторический период под его руководством были сделаны выдающиеся научные открытия. Многие коллеги отмечали высокие человеческие качества и педагогический дар Павла Александровича. Это действительно был замечательный человек, блестящий лектор, педагог, ученый [10, 11].

Член корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Нонна Степановна Мотавкина долгие годы руководила кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. Нонна Степановна лично участвовала в нескольких научных экспедициях по изучению проблем морской микробиологии, иммунологии, биотехнологии. Ею подготовлены 14 докторов и 96 кандидатов наук, опубликовано более 500 печатных работ, издано 8 монографий, 12 учебно-методических пособий. Будучи высококвалифицированным педагогом, воспитателем и методистом, она самоотверженно и вдохновенно отдавала себя служению науке. Всегда много и плодотворно работала с молодежью, вся ее жизнь была посвящена служению во благо науке и здоровью людей [5].

Доктор медицинских наук, профессор, врач высшей категории, лауреат государственной премии СССР в области науки и техники, блестящий хирург Владимир Станиславович Шапкин долгое время заведовал кафедрой факультетской хирургии нашего вуза. Он вел активную лечебную, научную и преподавательскую

работу, подготовил не одно поколение хирургов для практического здравоохранения Приморского края и Дальнего Востока, опубликовал свыше 200 научных работ. Его всегда отличали высокий профессионализм, компетентность, готовность в любую минуту помочь своим молодым коллегам профессиональным советом и добрым словом [6].

Этот список можно дополнить и другими выдающимися педагогами, учеными, врачами, работавшими и работающими в нашем вузе, которые передавали и передают свои глубокие знания и огромный опыт молодому поколению. Всех их объединяет одно неосценимое качество: они представляют собой идеал личности наставника, с его выдающимся умом, глубокими знаниями, творческим подходом к своей профессиональной деятельности, поразительной работоспособностью, высокими человеческими качествами.

Применительно к педагогической профессии исследователи выделяют пять компонентов в структуре деятельности молодого педагога: мотивационный, гностический, конструктивно-проектировочный, коммуникативный и диагностико-рефлексивный и указывает критерии их сформированности [3]. Считаем возможным, опираясь на указанные компоненты и критерии их качества, предложить структуру компонентов в деятельности будущего специалиста-врача, которые могут стать заботой преподавателя-наставника при формировании культуры личности студента. По совокупности критериев и черт их выраженности можно обозначить уровни профессионального становления будущего врача: недостаточный, нормативный, повышенный.

1. Критерии мотивационного компонента: осознание личной и общественной значимости деятельности медицинского работника, его «служения» людям; осознание ответственности за результаты своей деятельности, ее этического, нравственного и деонтологического аспектов; осознание необходимости непрерывного образования, совершенствования в профессиональной деятельности; развитые познавательные интересы и способности.
2. Критерии гностического компонента: гибкость и оперативность мышления; умение думать, ставить и разрешать познавательные задачи; развитость и сочетание всех видов мышления – логического, образного, практического; умение видеть противоречия и проблемы, переносить знания и умения в новые ситуации; способность к творческому обобщению и саморазвитию.
3. Критерии конструктивно-проектировочного компонента: способность предвидеть близкие и отдаленные результаты решения профессиональной задачи; способность эффективно организовывать и планировать свою собственную деятельность; способность осуществлять гибкость в выборе методов и средств решения познавательных и практико-ориентированных задач.
4. Критерии коммуникативного компонента: способность к сотрудничеству и взаимопомощи во внутриколлективном общении, к бесконфликтному

решению проблем; способность к эффективному общению вне привычного коллектива (в ситуации диалога и полилога); способность излагать свои мысли точно, логично и понятно, отстаивать свою точку зрения и убеждать других в процессе дискуссии.

5. Критерии диагностико-рефлексивного компонента: умение проводить самоанализ успешности своей деятельности; умение управлять своим эмоциональным состоянием; умение анализировать психологическое состояние своего собеседника.

При организации наставнической деятельности следует учитывать специфику становления культуры личности студента в вузе, которая связана с этапами взросления, психологическими изменениями, происходящими в студенческом возрасте, условиями учебно-воспитательного процесса в вузе, требованиями к подготовке будущего специалиста и выработке у него соответствующих общекультурных и профессиональных компетенций. При этом наставническая деятельность должна «работать» на формирование всех сторон культуры личности студента, способствовать росту самосознания личности, усилению самостоятельности и ответственности студента за свое профессиональное и личностное развитие и ни в коей мере не превращаться в институт «нянек».

В системе воспитательной работы Тихоокеанского государственного медицинского университета уже многие годы функционирует институт кураторов. К кураторской деятельности привлекается профессорско-преподавательский состав вуза, как правило, имеющий большой преподавательский стаж и опыт работы со студентами. Проведенное нами анкетирование кураторов показало, что 57,5 % респондентов считают кураторскую (наставническую) деятельность в медицинском университете эффективным инструментом воспитания будущего врача, однако только 5,5 % преподавателей смогли предложить новые формы данной работы, а 20,3 % считают данный вид деятельности малоэффективным. К так называемой категории «сомневающихся» можно отнести группу кураторов, которые не смогли четко сформулировать аргументы «за» или «против» института кураторства в вузе (22,2 %).

Учитывая информатизацию современного общества, в качестве новых форм воспитательной деятельности кураторское сообщество вуза рассматривает применение методов дистанционного воспитания (рассылка материалов о важных событиях в жизни общества и государства на электронные адреса студентов) и создание общих групп в социальных сетях для обсуждения тем, актуальных для студенческой молодежи. По мнению профессорско-преподавательского состава вуза, одной из новых форм наставничества в высшей медицинской школе может стать так называемое ситуационное наставничество или тьюторство, суть которого заключается в привлечении старших и более опытных студентов к помощи студентам младших курсов в рамках конкретной дисциплины или вида практики (стажировки). Для какой-то дисциплины выбирается студент старшего курса, не просто получивший

по этому предмету оценку «отлично», но показавший личную заинтересованность в его освоении.

Анализируя работу вузовских преподавателей, которые являются кураторами уже не первый год, можно отметить, что студенты курируемой группы, перейдя на второй и последующие курсы обучения и уже не будучи «подопечными» преподавателей, по-прежнему обращаются к «своим» кураторам за помощью, что является подтверждением необходимости данной работы среди молодежи. Проведенное нами анкетирование студентов 1-го, 2-го и 3-го курсов (всего опрошено 203 человека) показало: 42,5 % из них считают необходимым и обязательным условием полноценного обучения наличие в учебной группе куратора. Студенты 2-го и 3-го курсов (21 % от общего количества опрошенных) опираясь на собственный опыт, уверено заявили, что необходимость в кураторе имеется только на 1-м курсе. Тем не менее 36,5 % респондентов считают кураторскую деятельность ненужным и устаревшим элементом в деятельности высшего учебного заведения. В качестве аргументов первая группа респондентов приводит доводы о том, что благодаря наличию куратора (наставника) в группе формируется более ответственное отношение к учебному процессу и гораздо быстрее решаются организационно-административные вопросы. Вторая группа считает, что в течение первого года обучения студенты способны самостоятельно адаптироваться в образовательном пространстве вуза, приобретая необходимый опыт и психологическую уверенность в своих силах, позволяющие им на старших курсах находиться в «свободном плавании». Третья группа респондентов обосновывает отсутствие необходимости в кураторской деятельности наличием в учебных группах старост, которые способны решать все возникающие проблемы, а также потребностью в развитии самостоятельности, необходимой для формирования полноценной личности.

В процессе опроса был высказан ряд предложений по повышению эффективности кураторской деятельности: создать на базе вуза консультативный центр по оформлению служебных документов, связанных с учебным процессом и административно-бытовыми вопросами; разработать нормативный документ, определяющий порядок взаимоотношений куратора и обучающихся; привлекать к кураторской деятельности только молодых преподавателей, с которыми легче найти общий язык студенческой молодежи; для обмена информацией создать общие группы в мессенджерах и социальных сетях.

Наставническая работа считается важным элементом в организации воспитательной деятельности медицинского вуза. При этом она имеет свои особенности, определенные профилем образования по избранной профессии, освоение широкого спектра медицинских и естественнонаучных дисциплин. Проблема воспитания у студентов-медиков общечеловеческих духовных и национальных ценностей остается чрезвычайно актуальной для медицинского вуза, поскольку именно эти качества являются основным источником становления

личности будущего врача. Поэтому для повышения эффективности данного вида деятельности необходимо совершенствовать методы работы со студентами, используя современные технологии воспитания и обучения [7, 8, 9]. В образовательном процессе давно назрела необходимость перехода с формального «субъект-объектного» характера передачи материала (по принципу «надо знать») на партнерское – «субъект-субъектное» [8, 12], подразумевающее утверждение ценностно-смыслового равенства всех участников воспитательного процесса. Существует обоснованное мнение о необходимости кардинального пересмотра организации учебно-воспитательной работы в вузе с целью перехода от поточного производства к индивидуализированному обучению, ориентированному на активные методы овладения знаниями и развитие творческих способностей у студентов» [7, 8, 9]. Для этого преподавателям медицинского вуза (в первую очередь кураторам и наставникам) необходимо использовать современные педагогические технологии: интеграционные, игровые, тренинговые, диалоговые, информационно-компьютерные, активно применять новые подходы и формы в воспитательном процессе. Нельзя не заметить, что в последние годы при обучении в медицинском вузе происходит переход от естественно-научной к гуманитарной парадигме. Основой гуманитарного знания, как известно, служит толкование смысла человеческого бытия, что соотносится с такими жизненно важными процессами, как образование, воспитание и обучение. Способ культурного наследования должен осмысливаться не как воспроизведение старого, а как творческое обогащение уже имеющегося опыта, где преподаватель и студент реализуют себя как субъекты культуры [4].

Обобщая все вышеизложенное, мы предлагаем в системе наставничества медицинского вуза выделить три уровня: тьюторство, кураторскую работу, деятельность наставников-специалистов (табл.). Данная модель может служить основой для разработки единой концепции по развитию системы наставничества в медицинском университете.

В настоящее время проходит апробация предложенной выше системы наставничества. В соответствии с данной концепцией на всех уровнях системы наставничества в большей или меньшей мере задействована система формирования всех компонентов деятельности будущего врача: мотивационного, гностического,

конструктивно-проектировочного, коммуникативного и диагностико-рефлексивного. Вместе с тем каждый из видов данной деятельности имеет свою специфику.

Тьюторская деятельность рассматривается нами как вид наставничества студентов старших курсов из числа более опытных и подготовленных над учебными группами студентов младших курсов. Цель тьюторской деятельности заключается в повышении адаптации студентов младших курсов к студенческой среде вуза: налаживание доброжелательных отношений в студенческой группе, между преподавателями и студентами, проведение мероприятий по включению студентов младших курсов в повседневную жизнь родного университета, понимание ими ценностей корпоративной культуры вуза и т.д. Для привлечения студентов в институт тьюторов предлагается строгая процедура отбора. Основными критериями являются успеваемость, участие в общественной жизни вуза, высокие морально-деловые качества обучающегося, а также личное желание заниматься данным видом воспитательной деятельности. Обязательное условие для всех участников – прохождение обучения в «Школе тьюторов».

Кураторская деятельность может быть определена как вид наставничества преподавателей над учебными группами студентов младших и старших курсов. Основной целью такой работы является организация учебно-воспитательной работы и координация действий студентов в ходе учебного процесса. Работа куратора учебной группы на первом и втором курсах осуществляется, как правило, преподавателями гуманитарных и социально-экономических дисциплин, закладывающих основы мировоззренческой и общекультурной подготовки студентов. Одна из важных задач куратора в этот период – развитие у студентов навыков самостоятельной работы и при необходимости – их своевременная коррекция. Другая задача куратора – сопровождение обучающихся в образовательном пространстве вуза, помощь в формировании общекультурных компетенций, профилактика и противодействие распространению идеологии экстремизма в студенческой среде.

Деятельность наставников-специалистов представляет собой эффективную форму, способствующую личностному и профессиональному развитию студентов старших курсов в соответствии с избранной специализацией. Главная цель этой работы состоит

Таблица

Трехуровневая модель системы наставничества

Уровень	Исполнители	Аудитория
1-й уровень: тьюторство	Студенты старших курсов вуза	Учебные группы 1-го и 2-го курсов
2-й уровень: кураторская работа	Профессорско-преподавательский состав вуза (преподаватели кафедр гуманитарной направленности и обеспечивающие изучение специальных дисциплин на данных курсах)	Учебные группы с 1-го по 4-й курс
3-й уровень: деятельность наставников-специалистов	Практикующие врачи из учреждений здравоохранения, заведующие кафедрами вуза, преподаватели, обеспечивающие изучение специальных дисциплин на данных курсах и в ординатуре	Студенты 5–6-го курсов, ординаторы вуза в соответствии со специализацией

в оказании помощи будущим молодым врачам в их профессиональном становлении, приобретении знаний и навыков для успешного выполнения должностных обязанностей. Наставник должен помочь студенту погрузиться в профессию в соответствии с выбранной специализацией, в формировании личных и профессиональных компетенций, раскрыть личностный потенциал. Деятельность наставников-специалистов позволяет решать одновременно несколько задач, главной из которых является обеспечение высокой мотивации к самостоятельной познавательной деятельности, приобретению прочности и глубины профессиональных знаний, развитие коммуникативных умений и навыков, что помогает установлению эмоциональных контактов в составе коллектива, развивает командный дух, взаимоуважение и свободу самовыражения. Тем самым наставники способствуют воспитанию моральных качеств у студентов медицинского вуза, которые приобретают особое значение при формировании личности врача.

Заключение

Для эффективной реализации системы наставничества в медицинском вузе требуется системный подход к организации данного направления воспитательной работы. Институт наставничества должен стать одним из наиболее действенных инструментов повышения качества воспитания и образования будущих врачей, обеспечить непрерывность передачи знаний, опыта и традиций «от старшего к младшему». Важно, чтобы высшая медицинская школа на современном этапе стала не только «кузницей врачебных кадров», а источником гуманистических знаний и нравственного воспитания.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Долгушева А.Н., Кадневский В.М., Сергиенко Е.И. Наставничество как педагогический феномен: история и современность // Вестник Омского университета. 2013. № 4. С. 264–268. Dolgusheva, Kadnevskiy V.M., Sergienko E.I. Tutorship as a pedagogical phenomenon: history and contemporaneity // Bulletin Omsk University. 2013. No. 4. P. 264–268.
2. Зильбер А.П. Проблема наставничества в медицине критических состояний. URL: <https://docviewer.yandex.ru/view> (дата обращения: 10.06.2018). Zilber A.P. The problem of mentoring in critical medicine: URL: <https://docviewer.yandex.ru/view> (date of access: 10.06.2018).
3. Круглова И.В. Наставничество как условие профессионального становления молодого учителя: дис. ... канд. пед. наук. М., 2007. 24 с. Kruglova I.V. Mentoring as a condition for the professional development of a young teacher: dis. ... cand. ped. sciences. Moscow, 2007. 24 p.
4. Кудрявая Н.В., Уколова Н.Б., Смирнова Е.А. [и др.]. Педагогика в медицине: учебное пособие для студ. учреждений высш. проф. образования / под ред. Н.В. Кудрявой. 2-е изд. М.: Академия, 2012. 320 с. Kudravoja N.V., Ukolova N.B., Smirnova E. A. [et al.]. Pedagogy in medicine: textbook / ed. N.V. Kudravoja. 2 ed. Moscow: Academia, 2012. 320 p.
5. Нонна Степановна Мотавкина // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 1. С. 99. Nonna Stepanovna Motavkina // Pacific Medical Journal. 2008. No. 1. P. 99.
6. Сотниченко Б.А. Вехи памяти. О Владимире Станиславовиче Шапкине // Тихоокеанский мед. журнал. 2008. № 3. С. 116–119. Sotnichenko B.A. Marks of memory. About Vladimir Stanislavovich Shapkin // Pacific Medical Journal. 2008. No. 3. P. 116–119.
7. Черток Д.В., Черток В.М. Парки и их роль в создании инновационного потенциала вузовской науки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 2. С. 95–98. Chertok D.V., Chertok V.M. Parks and their role in creating the innovative potential of university science // Pacific Medical Journal. 2008. No. 2. P. 95–98.
8. Черток В.М., Кацук Л.Н. Создание учебных видеофильмов как опыт использования технологии проектного обучения на кафедре анатомии человека // Морфология. 2016. Т. 150, № 5. С. 84–86. Chertok V.M., Katsuk L.N. Creation of educational videos as an experience of using the technology of project training at the Department of human anatomy // Morphology. 2016. Vol. 150, No. 5. P. 84–86.
9. Черток В.М., Корнева Н.А., Илларионова О.С. Результаты опыта по изучению анатомии человека при свободном посещении практических занятий студентами дневного отделения // Морфология. 1993. Т. 105, № 11–12. С. 144–146. Chertok V.M., Korneva N.A. Illarionova O.S. The results of the experience in the study of human anatomy at free attendance of practical classes by full-time students // Morphology. 1993. Vol. 105, No. 11–12. P. 144–146.
10. Черток В.М., Реутов В.П., Охотин В.Е. Павел Александрович Мотавкин – человек, педагог, ученый // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 7–8. Chertok V.M., Reutov V.P., Okhotin V.E. Pavel A. Motavkin – man, teacher, scientist // Pacific Medical Journal. 2012. No. 2. P. 7–8.
11. Черток В.М., Швалев В.Н., Пиголкин Ю.И. «Чем больше ты сделал, тем дольше ты жил». К 95-летию со дня рождения П.А. Мотавкина // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 98–100. Chertok V.M., Shvalev V.N., Pigolkin U.I. To more you did, the longer you lived // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 98–100.
12. Черток В.М., Кацук Л.Н., Ларюшкина А.В. Содержание и методическое обеспечение самостоятельной работы студентов на кафедре анатомии человека // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 93–96. Chertok V.M., Katsuk L.N., Laryushkina A.V. Maintenance and methodical maintenance of independent work of students in the department of human anatomy // Pacific Medical Journal. 2017. No. 2. P. 93–96.

Поступила в редакцию 10.12.2018.

MENTORING IN PERSONALITY FORMATION OF A MEDICAL

E.N. Grinko, A.S. Omelchenko
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok
690002 Russian Federation)

Summary: Literature review presents issues of personal culture formation of students via an institution of mentorship. The study analyzes the historical aspects of social and cultural phenomenon of the mentorship origin and its influence on culture subjects. It considers the role of mentors in teaching and educational process of medical university. A structure of the components in the future physician's activities is proposed, through which the teacher-mentor can influence the culture of the personality of the medical student.

Keywords: coaching, sociocultural phenomenon, general cultural competence

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 84–88.

© Рябец М.В., Лантух А.В., Моисеенко В.И., Захаров Д.В., Костив Е.П., 2019

УДК 616.831–006.328–06:615.849

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.89–91

Клинический случай радиоиндуцированной менингиомы головного мозга

М.В. Рябец¹, А.В. Лантух², В.И. Моисеенко¹, Д.В. Захаров¹, Е.П. Костив²

¹ Владивостокская клиническая больница № 2 (690105, г. Владивосток, ул. Русская, 57),

² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Описан клинический случай возникновения радиоиндуцированной интракраниальной менингиомы у женщины 35 лет через 22 года после удаления ангиоретикуломы правой теменной доли мозга и лучевой терапии (суммарная доза 68 Гр). Подчеркивается, что больные, получившие лучевую терапию по поводу первичной опухоли головного мозга, остаются в группе повышенного риска радиоиндуцированных опухолей на протяжении всей последующей жизни.

Ключевые слова: ангиоретикулома, фибробластическая менингиома, оперативное лечение

Лучевая терапия снижает риск рецидива опухоли и повышает выживаемость больных. Однако с ростом продолжительности жизни становится все более актуальной проблема долгосрочных осложнений лучевой терапии, в том числе развития радиоиндуцированных опухолей [1, 5]. Понятие «радиоиндуцированные опухоли головного мозга» подразумевает злокачественные опухоли (глиомы, саркомы, менингиомы и пр.), которые возникают после лучевой терапии первичного образования [2]. Радиоиндуцированная опухоль должна соответствовать следующим критериям: 1) возникать в зоне облучения и отсутствовать до начала радиологического воздействия; 2) между лучевой терапией и возникновением опухоли должен пройти значительный промежуток времени (несколько лет); 3) индуцированное новообразование должно иметь гистологические отличия от первичного [4]. Кроме того, в семейном анамнезе должны отсутствовать комбинированные опухолевидные пороки развития нервной системы. Радиоиндуцированные опухоли злокачественны, более агрессивны и чаще рецидивируют. Доказано, что риск возникновения опухолей центральной нервной системы возрастает при больших дозах облучения, особенно у детей [3]. Предполагается, что глиомы и саркомы чаще возникают после высоких доз облучения, тогда как менингиомы – при низких дозах радиации [6]. Приводим собственное наблюдение.

Женщина, 35 лет, поступила во 2-е нейрохирургическое отделение ВКБ № 2 19.04.2018 г. При поступлении предъявляла жалобы на постоянные головные боли, нервозность, общую слабость. По данным медицинских документов и со слов больной, в марте 1996 г. (в возрасте 13 лет) у нее появились постоянные головные боли, головокружения, слабость в левых конечностях, шаткость походки. При обследовании диагностировано объемное образование правой теменной доли головного мозга (рис. 1) и в том же году выполнена операция: краниотомия в правой височно-теменной области, удаление объемного образования правой теменной доли. Гистологическое заключение: ангиоретикулома. Через месяц после оперативного вмешательства проведена лучевая терапия (суммарная доза облучения 68 Гр). При контрольной магнитно-резонансной томографии головного мозга, выполненной 12.10.2014 г. признаков опухоли головного

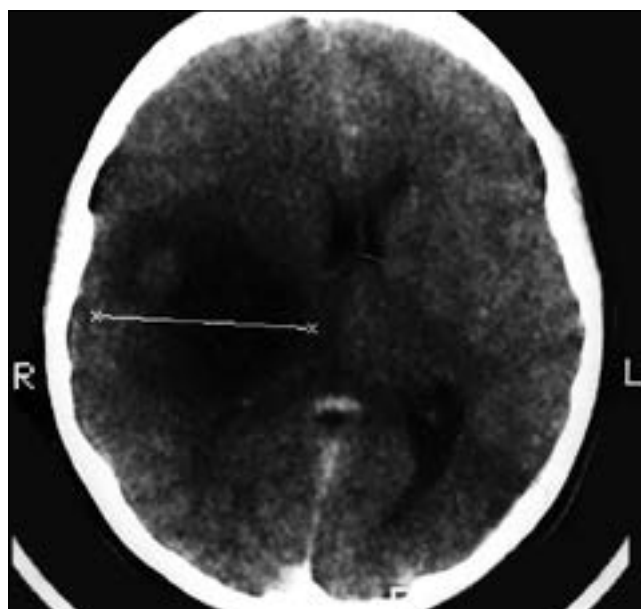


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга от 1996 г.: визуализируется объемное образование правой теменной доли с четкими, ровными контурами, с дислокацией срединных структур головного мозга влево.

мозга не выявлено, установлена зона постоперационных кистозно-глиозных изменений (рис. 2).

Начиная с 2014 г., пациентку периодически беспокоила головная боль, интенсивность и частота которой к моменту последней госпитализации увеличились. При контрольной магнитно-резонансной томографии 14.02.2018 г. отмечено появление объемного образования в правой лобной области головного мозга (рис. 3).

Осмотр на момент поступления: состояние относительно удовлетворительное; кожные покровы обычной окраски; тоны сердца ясные, ритмичные; артериальное давление 120/80 мм рт. ст.; пульс 66 уд./мин., ритмичный; частота дыхания 16 в мин. Неврологический статус: сознание ясное, эмоционально-лабильно, критика снижена. Глазные щели D=S. Зрачки D=S, реакция на свет живая. Диплопии нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм в обе стороны. Корнеальные рефлексы живые. Мышцы лица симметричны. Слух в норме. Фокация, глотание сохранено. Язык по средней линии. Легкий левосторонний гемипарез. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних и нижних конечностей низкие, D<S. Координаторные пробы выполняет с миопопаданием слева. Патологические рефлексы отсутствуют. Локальный

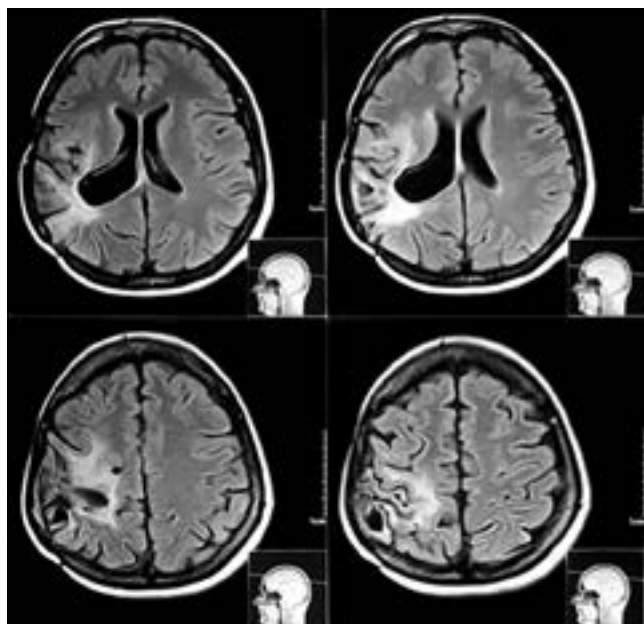


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 12.10.2014 г.:

признаков продолженного роста опухоли головного мозга нет. Визуализируется зона постоперационных кистозно-глиозных изменений в правой теменной доле. Задний рог правого бокового желудочка подтянут за счет постоперационных рубцовых изменений. Признаков нарушений циркуляции ликвора нет.

статус без особенностей. При осмотре офтальмолога патологии не выявлено.

Общий анализ крови: эритроциты – $4,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 133 г/л, лейкоциты – $10,6 \times 10^9/л$, тромбоциты – $245 \times 10^9/л$. Биохимический анализ крови: общий белок – 58,8 г/л, глюкоза – 5,9 ммоль/л, билирубин общий – 5,49 мкмоль/л, креатинин – 80,9 мкмоль/л, мочевины – 3,72 ммоль/л. Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачность – мутность 1+, уд. вес – 1010, pH – 6,5, белок и сахар – отр. Свертывающая и антисвертывающая системы крови: фибриноген – 4,4 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 52,6 с, тромбиновое время – 19,6 с, протромбиновое время – 15,5 с. Электрокардиограмма в пределах нормы.

22.04.2018 г. выполнена краниотомия в правой лобной области, микрохирургическое удаление опухоли. Визуально: опухоль серо-коричневого цвета, плотной консистенции, размерами 3×4 см с экспансивным ростом. Матрикс опухоли располагался на конвексимальной поверхности твердой мозговой оболочки. После ее рассечения по периметру матрикса опухоль отделена от мягкой мозговой оболочки, а затем тотально удалена единым блоком. Образовавшийся дефект твердой мозговой оболочки замещен надкостницей. На гистологических препаратах опухолевая ткань состояла из фибробластоподобных вытянутых клеток, которые располагались параллельно друг другу и складывались в пучки, переплетающиеся в различных направлениях. Типичных менингеальных структур не обнаружено. Гистологический диагноз: фибробластическая менингиома.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка получала антибактериальную терапию, глюкокортикоидные гормоны. Рана зажила первичным натяжением. В послеоперационном периоде отмечен регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. При контрольной компьютерной томографии головного мозга на вторые сутки после операции признаков опухоли головного мозга не обнаружено. Выписана на амбулаторное лечение через 10 суток после

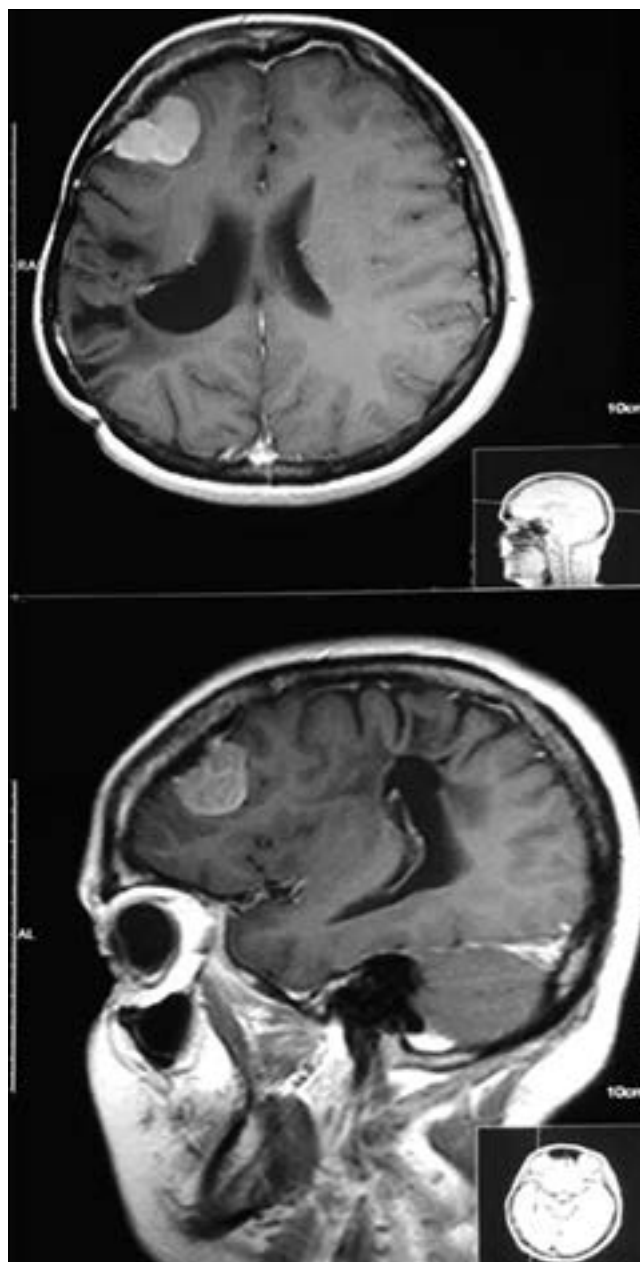


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 14.02.2018 г.:

в конвексимальных отделах правой лобной доли визуализируется объемное образование с четкими ровными контурами, интенсивно равномерно накапливающее контраст, с широким матриксом на твердой мозговой оболочке. В правой теменной доле имеются постоперационные кистозно-глиозные изменения.

операции. Послеоперационный диагноз: фибробластическая менингиома лобной области справа.

Таким образом менингиома, возникшая у пациентки, может трактоваться как радиоиндуцированная опухоль, согласно следующим критериям: в 1996 г. при первичном обследовании диагностирована и удалена ангиоретикулема. Менингиома была обнаружена через 22 года после хирургического удаления первичной опухоли и радиологического облучения. При этом гистологически первичное новообразование отличалось от опухоли, диагностированной повторно, а в семейном анамнезе отсутствовали факоматозы.

Одним из факторов, спровоцировавших развитие вторичной опухоли головного мозга, по нашему мнению, может считаться повышенная доза радиологического облучения, использованная после удаления опухоли у данной пациентки в возрасте 13 лет. Тем не менее оптимально скорректировать дозу и режим облучения практически невозможно ввиду выраженной индивидуальной чувствительности больных, особенно детей, к лучевому воздействию, которая может варьировать от сверхчувствительности до резистентности, однако наименьшая частота осложнений в таких случаях наблюдается при стандартной фракционированной дозе 60 Гр [1, 3, 6].

Заключение

В настоящее время хирургическое вмешательство служит основным методом лечения радиоиндуцированных опухолей головного мозга. Несмотря на очевидные достижения лучевой терапии сохраняется проблема возникновения радиоиндуцированных новообразований центральной нервной системы. Больные, получившие лучевую терапию по поводу первичной опухоли головного мозга, остаются в группе повышенного риска на протяжении всей последующей жизни.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Говорина Е.В., Щербенко О.И. Радиационные повреждения головного мозга после лучевой терапии опухолей ЦНС: обзор литературы // Вестник РНЦР МЗ РФ. 2004. № 4. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v4/papers/gov_v4.htm (дата обращения: 21.10.2018 г.).
Govorina E.V., Shcherbenko O.I. Radiation brain damage after radiotherapy of tumors of the central nervous system: A review of the literature // Journal RNCRR MZ RF. 2004. No. 4 (date of access: 21.10.2018).
2. Ханов А. М. Современные представления о первично-множественных опухолях. Классификации. 2015. URL: <http://travelexpress.lt/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestiennyye-opuholi.html> (дата обращения: 21.10.2018 г.).
Khanov A.M. Modern ideas of multiple primary tumors. Classifications. 2015. URL: <http://travelexpress.lt/obschaja-onkologija/pervichno-mnozhestiennyye-opuholi.html> (date of access: 21.10.2018).
3. Шунько Е.Л. Лучевая и химиотерапия как факторы развития первично-множественных злокачественных новообразований // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 6. URL: <http://www.science-educatin.ru/ru/article/view&id=526> (дата обращения: 19.11.2018 г.).
Shun'ko E.L. Radiation and chemotherapy as factors in the development of multiple primary malignancies // Modern Problems of Science and Education. 2011. No. 6. URL: <http://www.science-educatin.ru/ru/article/view&id=526> (date of access: 19.11.2018).
4. Al-Mefty O., Topsakal C., Pravdencova S. [et al.]. Radiation-induced-meningiomas: Clinical, pathological, citokinetic and cytogenetic characteristics // J. Neurosurgery. 2004. Vol. 100, No. 6. P. 1002–1013.
5. Musa B.S., Pople I.J.C., Cummins I.B.S. [et al.]. Intracranial meningiomas following irradiation – a growing problem? // Br. J. Neurosurg. 1995. Vol. 9. P. 629–637.
6. Ron E., Modan B., Boice J.D. Jr., [et al.]. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood // Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. P. 1033.

Поступила в редакцию 29.11.2018.

CLINICAL CASE OF A RADIATION-INDUCED MENINGIOMA OF THE BRAIN

M.V. Ryabets¹, A.V. Lantuh², V.I. Moiseenko¹, D.V. Zakharov¹, E.P. Kostiv²

¹ Vladivostok Clinical Hospital No. 2 (57 Russkaya St. Vladivostok 690105 Russian Federation), ² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary: The study describes a clinical case of radiation-induced intracranial meningioma in a woman aged 35 y.o., 22 years later after the removal of angioreticuloma of the right parietal lobe and X-Ray therapy (total dose 68Gy). It is emphasized that patients, who received an X-Ray therapy for a primary tumor of the brain, are at-risk of radiation-induced tumors for the whole life.

Keywords: angioreticuloma, fibroblastic meningioma, surgical treatment

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 89–91.

© Шапкина Л.А., Бочарникова Н.Н., 2019

УДК 616.45–97–056.7–053.2

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.91–93

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа в детском возрасте

Л.А. Шапкина¹, Н.Н. Бочарникова²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Краевая клиническая больница № 2 (690050, г. Владивосток, ул. Русская, 55)

Описано клиническое наблюдение аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа у мальчика 11 лет. Заболевание манифестировало хронической надпочечниковой недостаточностью и признаками субклинического гипопаратиреоза. Диагноз был подтвержден после молекулярно-генетического исследования. На фоне заместительной терапии состояние ребенка нормализовалось.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, хроническая надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, ген AIRE

Одним из уникальных и сложных в плане ранней диагностики аутоиммунных заболеваний считается

аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) 1-го типа. Это наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, которое встречается с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек, связанное с мутациями в гене «аутоиммунного регулятора» AIRE

Шапкина Любовь Александровна – д-р мед. наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ТГМУ; e-mail: shapkinala@mail.ru

(autoimmune regulator) [1, 4]. Дефектный ген располагается в хромосоме 21q22.3. Он кодирует предполагаемый ядерный протеин, экспрессируемый во многих тканях иммунной системы, преимущественно в эпителиальных антиген-презентирующих клетках тимуса. Отсутствие белка AIRE приводит к снижению экспрессии аутоантигенов в тимусе и нарушению негативной селекции Т-лимфоцитов, что способствует развитию различных аутоиммунных компонентов этого заболевания: хронического кожного-слизистого кандидоза, гипопаратиреоза, первичной надпочечниковой недостаточности, витилиго, аутоиммунной энтеропатии, аутоиммунного тиреоидита, первичного гипогонадизма и т.д. [2, 3].

Диагностика АПС 1-го типа основана на обнаружении у пациента как минимум двух из трех основных компонентов патологического процесса (классическая «диада» или «триада»): хронического кожного-слизистого кандидоза, гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности. Заболевание развивается постепенно, период между манифестацией новых симптомов может составлять десятки лет. Клинический полиморфизм АПС 1-го типа определяет трудности в диагностике, что приводит к позднему выявлению угрожающих жизни состояний и неадекватному лечению, в связи с чем генетический анализ сегодня стал основным методом ранней доклинической диагностики АПС 1-го типа. В отечественной литературе имеются лишь единичные описания данного синдрома. Приводим собственное наблюдение.

Мальчик, 11 лет, поступил в эндокринологическое отделение ККБ № 2 впервые в феврале 2014 г. с жалобами на слабость, вялость, сонливость, быструю утомляемость и потемнение кожных покровов. Периодически отмечал тошноту и рвоту, тягу к соленой пище, головокружения при резкой смене положения тела, обморочные состояния, похудание. Данная симптоматика беспокоила в течение двух лет с нарастанием в динамике, амбулаторное обследование без эффекта. Направлен в Приморский центр диабета и эндокринных заболеваний для уточнения диагноза.

Состояние при поступлении средней тяжести. Телосложение правильное. Кожа гиперпигментирована, особенно складки в области локтевых и коленных суставов, пальцев кистей. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые. Щитовидная железа не увеличена, мягкая, безболезненная. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений 115 в мин., артериальное давление 100/70 мм рт. ст. лежа, сидя – 90/60 мм рт. ст. Число дыхательных движений – 18 в мин. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не страдает. Стадия полового развития: Таннер 2. Хронологический возраст – 12,6 года, рост – 147,5 см, вес – 45,45 кг, стандартное отклонение индекса массы тела – 1,2. Физическое развитие соответствует возрасту. Сознание ясное. Ориентирован верно. Лицо симметричное, язык по средней линии. Мышечный тонус удовлетворительный. Коленные, ахилловы рефлексы вызываются, симметричные. Симптомы Хвостека и Труссо, рефлекс Бабинского – отрицательные с обеих сторон. Менингеальные знаки отсутствуют.

Проведено лабораторное обследование. Общий анализ мочи: выявлены оксалаты. Клинический анализ крови: без патологии. Электрокардиограмма, сонография органов брюшной полости,

надпочечников и щитовидной железы – патологии не выявлено. Гормональный статус: лютеинизирующий гормон – 2,1 мМЕ/л, фолликулостимулирующий гормон – 1 мМЕ/л, пролактин – 300 мМЕ/л, тиреотропный гормон – 5,37 мМЕ/л, свободный тироксин – 11,9 пмоль/л, тестостерон – 24,1 нмоль/л, кортизол – 32 нмоль/л, адренокортикотропный гормон – 1250 пг/мл, паратгормон – 8,4 пг/мл. Биохимический анализ крови: калий – 5,88 ммоль/л, натрий – 122,3 ммоль/л, ионизированный кальций – 0,72–0,78 ммоль/л, фосфор – 1,75–1,81 ммоль/л. Другие показатели в пределах нормы.

С учетом клинических проявлений заподозрена хроническая надпочечниковая недостаточность. Этот диагноз подтверждался низким базальным уровнем кортизола плазмы крови, высоким уровнем адренокортикотропного гормона и электролитными нарушениями. Низкий уровень паратгормона (норма – 12–95 пг/мл) свидетельствовал в пользу субклинического гипопаратиреоза (клинических проявлений гипокальциемии не было). Но бессимптомная длительная гипокальциемия была подтверждена проявлениями синдрома Фара – наличие множественных кальцинатов базальных ганглиев по данным компьютерной томографии головного мозга. Наличие двух из трех классических критериев позволило заподозрить АПС 1-го типа. Проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции, прямое секвенирование гена AIRE в отделении наследственных эндокринопатий (зав. – д-р мед. наук А.Н. Тюльпаков) Эндокринологического научного центра (г. Москва). По результатам обследования выявлена наиболее часто встречаемая мутация этого гена – R257X.

Была назначена заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами («Кортеф» и «Кортинефф»), тиреоидными гормонами (тироксин), препараты кальция и витамин D («Кальций Сандоз», «Альфа Д3-Тева»). На фоне лечения состояние улучшилось. Мальчик постоянно наблюдался у эндокринолога и педиатра. Однако в октябре 2016 г. был госпитализирован в эндокринологическое отделение ККБ № 2 по экстренным показаниям в состоянии надпочечникового криза на фоне самостоятельной отмены глюкокортикоидов. Тогда же выявлен кандидоз пищевода (антимикотическая терапия не проводилась). За последние годы состояние и самочувствие ребенка на фоне назначенного лечения не страдают.

Таким образом, выраженный клинический полиморфизм АПС 1-го типа, длительность периода возможной манифестации симптомов предопределяет позднюю клиническую диагностику заболевания. Ранняя верификация этого синдрома с помощью молекулярно-генетических методов исследования позволяет выявлять надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз и сахарный диабет на доклиническом этапе, тем самым предотвращая острую манифестацию этих заболеваний, которая угрожает жизни пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л. [и др.]. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа (первый опыт в России) // Проблемы эндокринологии. 2015. № 3. С. 4–8.
Sozaeva L.S., Karmanov M.E., Breivik L. [et al.]. New immunological methods of diagnostics of an autoimmune poliglandular syndrome of 1 type (first experience in Russia) // Endocrinology Problems. 2015. No. 3. P. 4–8.

2. Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 22 с.
Orlova E.M. Genetic bases and clinical options of an autoimmune polyglandular syndrome of 1 type: Abstract of MD Thesis. Moscow, 2005. 22 p.
3. Фадеев В. В., Шевченко И. В., Мельниченко Г. А. Аутоиммунные полигланулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. 1999. № 1. С. 47–54.
Fadееv V.V., Shevchenko I.V., Melnichenko G.A. Autoimmune polyglandular syndromes // Problems of Endocrinology. 1999. No. 1. P. 47–54.
4. Ahonen P. Autoimmune polyendocrinopathy – candidosis – ectodermal dystrophy (apeded): autosomal recessive inheritance // Clin. Genetic. 2008. Vol. 27, No. 6. P. 535–542.

Поступила в редакцию 12.12.2017.

THE AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 IN CHILDREN

L.A. Shapkina¹, N.N. Bocharnikova²

¹ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation), ² Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya St. Vladivostok 690050 Russian Federation)

Summary: The study describes a clinical observation of autoimmune polyglandular syndrome type 1 in a boy aged 11 y.o. The disease manifested a chronic adrenal insufficiency and symptoms of subclinical hypoparathyroidism. The diagnosis was confirmed after molecular and genetic test. Child's condition became normal due to replacement therapy.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, chronic adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, AIRE

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 91–93.

© Парамзина Л.А., Мархаева Б.Б., 2019

УДК 616.74–009.54–056.7:612.398.145.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.93–94

Клинический случай врожденной миопатии (болезни Помпе) у ребенка

Л.А. Парамзина, Б.Б. Мархаева

Областная детская больница (693006, г. Южно-Сахалинск, ул. Ленина, 311)

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, связанное с системным повреждением мышечных и нервных клеток при недостатке в организме кислой альфа-глюкозидазы, которая необходима для расщепления гликогена. В представленном клиническом наблюдении диагноз болезни Помпе был подтвержден только после медико-генетического исследования. Ребенок начал получать патогенетическую терапию.

Ключевые слова: болезнь Помпе, гликогеноз II типа, миопатия

Болезнь Помпе (генерализованный гликогеноз, гликогеноз II типа) – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, связанное с системным повреждением мышечных и нервных клеток. У пациентов с болезнью Помпе наблюдается недостаток кислой альфа-глюкозидазы, которая необходима для расщепления гликогена [3]. Когда в скелетных мышцах накапливается избыточное количество гликогена, развивается вторичная миопатия, характеризующаяся мышечной слабостью [1, 2]. Диагностировать данное заболевание без генетического обследования практически невозможно.

Приводим собственное наблюдение.

В январе 2017 г. в ГБУЗ «Областная детская больница» г. Южно-Сахалинск обратились родители девочки 2006 года рождения с жалобами на снижение двигательной активности, плохую переносимость физических нагрузок, затруднение ходьбы, тяжесть в ногах при подъеме по лестнице, гнусавость, быструю утомляемость. В возрасте 7 лет, перед поступлением в 1-й класс родители впервые заметили изменение походки по типу «утиной» и быструю утомляемость. По мере взросления ребенка, слабость в ногах нарастала. Из анамнеза жизни: ребенок от первых срочных родов (кесарево сечение) с массой тела 2700 г. Психомоторное развитие соответствовало возрасту, начала ходить с 1 года 2 месяцев. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные вирусные инфекции. Вакцинация проведена

в соответствии с календарем прививок. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственных заболеваний нет.

При осмотре в неврологическом статусе: функции черепно-мозговых нервов не нарушены, рефлекс с задней стенки глотки живой, глотание не нарушено. Язык по средней линии без фибрилляций и девиации. Отмечено диффузное снижение мышечного тонуса, ягодичные мышцы гипотоничны, гипертрофия икроножных мышц, сила в проксимальных отделах ног снижена до 3,5 балла, в дистальных – до 3 баллов, в дистальных отделах рук – до 4 баллов. Сенсорных расстройств явно не выявлено. Сухожильно-периостальные рефлексы с ног отсутствуют, с рук – низкие, на грани исчезновения. Патологических стопных знаков нет. Походка по типу «степпаж», старается высоко поднимать стопы. Проба «лестницы» положительная. Тазовых нарушений нет. Координационные пробы (коленнопяточную) выполняет с неточностью. Проба Ромберга – неустойчивость. Интеллект не страдает. В анамнезе приступов потери сознания нет. Учитывая клиническую картину поставлен диагноз: миопатия, неуточненная форма.

Проведено лабораторное обследование. Биохимические анализы крови: креатинфосфокиназа – 1744 ед./л, аспартатаминотрансфераза – 296 ед./л, аланинаминотрансфераза – 206 ед./л. Медико-генетическое консультирование: кариотип – 46, XX. Магнитно-резонансная томография спинного мозга патологии не выявила. Электронейромиография (выполнена в июле 2017 г. в Хабаровске): данные говорят о первичном мышечном поражении (средняя длительность и амплитуда потенциалов действия двигательных единиц значительно уменьшена, отмечается увеличение числа полифазных потенциалов двигательных единиц). Предположительный диагноз невролога (г. Хабаровск): миопатия Дюшена?

Парамзина Людмила Алексеевна – зав. неврологическим отделением ОДБ, главный внештатный детский специалист-невролог Сахалинской области и ДВФО; e-mail: l.paramzina@sakhalin.gov.ru

Для уточнения формы заболевания продолжено обследование на другие виды врожденных миопатий, в т.ч. на болезнь Помпе. По результатам исследования сухого пятна крови в Медико-генетическом научном центре (г. Москва) методом тандемной спектрометрии от 25.08.2017 г. выявлено снижение активности альфа-1,4-глюкозидазы – 0,17 мкмоль/литр/ч (при норме 1–25 мкмоль/литр/ч). Заключение: диагноз болезни Помпе высоковероятен.

При молекулярной диагностике определены мутации g.78082617T>A и g.78087080C>T в гетерозиготном состоянии в гене GAA. Такие мутации описаны у больных с болезнью Помпе. С целью подтверждения диагноза с 12 по 23 марта 2018 г. девочка прошла обследование в отделении психосоматической патологии Научного центра здоровья детей (г. Москва). На основании клинической картины, результатов генетического и лабораторного обследования на заседании врачебной комиссии центра коллегиально подтвержден диагноз болезни Помпе и вынесено решение о проведении ферментозаместительной терапии препаратом «Майозайм», согласно приказу Минздрава от 09.08.2005 г. № 494 от 09.08.2005 г. «О порядке назначения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям».

В настоящее время в условиях неврологического отделения Областной детской больницы (г. Южно-Сахалинск) ребенок два раза получил «Майозайм» в дозе 600 мг на одно введение. По данным расчета (20 мг/кг) требуется введение 600 мг препарата один раз в две недели (1 флакон – 50 мг, стоимость 36–40 тыс. руб.; стоимость инъекции – от 432 до 480 тыс. руб.; стоимость годового курса лечения – 11,5 млн руб.). Лечение начато на средства благотворительной помощи. Дальнейшее лекарственное обеспечение ребенка возложено на МЗ Сахалинской области.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Котлукова Н.П., Михайлова С.В., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Младенческая форма болезни Помпе: клиника, диагностика и лечение // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 4. С. 66–73. Kotlukova N.P., Mikhailova S.V., Bukina T.M., Zakharova E.Yu. Infantile Pompe disease: Clinical picture, diagnosis, and treatment // Neuromuscular Diseases. 2012. No. 4. P. 66–73.
2. Никитин С.С., Ковальчук М.О., Захарова Е.Ю., Цивилева В.В. Болезнь Помпе с поздним началом: первое клиническое описание в России // Нервно-мышечные болезни. 2014. № 1. С. 62–68. Nikitin S.S., Kovalchuk M.O., Zakharova E.Yu., Tsivilova V.V. Late Pompe disease: The first clinical description in Russia // Neuromuscular Diseases. 2014. No. 1. P. 62–68.
3. Winkel L.P., Van den Hout J.M., Kamphoven J.H. [et al.]. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up // Ann. Neurol. 2004. Vol. 55, No. 4. P. 495–502.

Поступила в редакцию 21.12.2018.

CLINICAL CASE OF CONGENITAL MYOPATHY (POMPE DISEASE) IN A CHILD

L.A. Paramzina, B.B. Markhaeva

Regional Children's Hospital (311 Lenina St. Yuzhno-Sakhalinsk 693006 Russian Federation)

Summary: Pompe disease (type 2 glycogenosis) is a rare hereditary disease with autosomal recessive inheritance mechanism associated with systemic damage to muscle and nerve cells with a lack of acidic alpha-glucosidase in the body, which is necessary for the decomposition of glycogen. Diagnosis of Pompe disease was confirmed only after medical and genetic study in the presented clinical observation. The child is received pathogenetic therapy.

Keywords: Pompe disease, type 2 glycogenosis, myopathy

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 93–94.

© Моргошия Т.Ш., 2019

УДК 617(092):61(091)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.94–97

Памяти профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого – архиепископа и хирурга: к 140-летию со дня рождения

Т.Ш. Моргошия

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2)

После получения диплома врача В.Ф. Войно-Ясенецкий совершенствовался в клинике П.И. Дьяконова и в Институте топографической анатомии и оперативной хирургии у Ф.А. Рейна, а затем вернулся к практической деятельности. В 1905–1914 гг. работал земским врачом в Симбирской, Курской и Владимирской губерниях, а в годы первой мировой войны был врачом-хирургом и главным врачом лазарета для раненых. В 1915 г. Войно-Ясенецкий издал книгу «Регионарная анестезия», а в 1916 г. защитил докторскую диссертацию по этой теме. В 1917–1930 гг. работал в Ташкенте. В 1920 г. стал профессором кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии Туркестанского университета. В статье анализируется его вклад в практическую хирургию. Указано, что Войно-Ясенецкому принадлежит авторство ряда операций и хирургических доступов. За книги «Очерки гнойной хирургии» (1943) и «Поздние резекции при инфицированных огнестрельных ранениях суставов» (1944) в 1946 г. он был удостоен Сталинской премии первой степени.

Ключевые слова: В.Ф. Войно-Ясенецкий, архиепископ Лука, биография, «Очерки гнойной хирургии»

«Ходит по России странная молва, будто в советское уже время жил некий хирург-священник. Положит он больного на операционный стол, прочтает над

ним молитву, да йодом и поставит крест на том месте, где надо резать. А уж после того берется за скальпель. И операции получались у того хирурга отменные: слепые прозревали, обреченные поднимались на ноги» [5].

Моргошия Темури Шакроевич – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии СПбГПМУ; e-mail: temom1972@mail.ru



В.Ф. Войно-Ясенецкий



В.Ф. Войно-Ясенецкий (слева) в операционной земской больницы.

Талантливый хирург, последователь П.И. Дьяконова Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий на протяжении более 30 лет своей научно-практической деятельности успешно развивал отечественную хирургию, обогащая ее как экспериментальным, так и большим клиническим опытом.

В.Ф. Войно-Ясенецкий родился 27 апреля 1877 г. в Керчи, в семье провизора Феликса Станиславовича Войно-Ясенецкого (по некоторым данным, до 1929 г. двойная фамилия Валентина Феликсовича писалась как Ясенецкий-Войно), который происходил из обедневшего польского дворянского рода. После окончания гимназии и Киевского художественного училища он учился живописи в г. Мюнхене в частной школе профессора Книрра. В 1898 г. Войно-Ясенецкий стал студентом медицинского факультета Киевского университета. В 1903 г. он окончил с отличием медицинский факультет университета Св. Владимира в Киеве, а в 1904–1905 гг. как врач-хирург лазарета Красного Креста участвовал в русско-японской войне на Дальнем Востоке – в военном госпитале в Чите, где женился на медсестре Киевского военного госпиталя Анне Васильевне Ланской – дочери управляющего помещьем на Украине. Совершенствовался в клинике П.И. Дьяконова и в Институте топографической анатомии и оперативной хирургии у Ф.А. Рейна, после чего вновь вернулся к практической деятельности [3]. С 1910 по 1916 гг. заведовал больницей в Переславле-Залесском. В 1905–1914 гг. В.Ф. Войно-Ясенецкий работал земским врачом в больницах Симбирской, Курской и Владимирской губерний, а в годы первой мировой войны был врачом-хирургом и главным врачом лазарета для раненых [4]. В 1915 г. издал в Санкт-Петербурге книгу «Регионарная анестезия» с собственными иллюстрациями, а в 1916 г. защитил в Московском университете докторскую диссертацию по регионарной анестезии: диссертация была удостоена премии Варшавского университета [2].

В октябре 1919 г. в возрасте 38 лет Анна Васильевна скончалась. У Войно-Ясенецких было четверо детей. Валентин Феликсович тяжело переживал кончину

своей любимой супруги и верной подруги, считая, что эта смерть была угодна Богу.

В женском монастыре, где Валентин Феликсович был врачом, до сего дня чтится его светлая память. Монастырская деловая переписка неожиданно приоткрывает еще одну сторону деятельности врача-бессребренника, которую Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий не посчитал нужной упомянуть в своих рукописях. Принятие решения о безвозмездной врачебной помощи не могло быть случайным шагом со стороны молодого земского врача. Матушка игумения не нашла бы возможным принять подобную помощь от молодого человека, не убедившись прежде, что это желание исходит из глубоких духовных мотивов. Личность почтенной старицы могла произвести сильное впечатление на будущего исповедника веры. Его мог привлекать монастырь и неповторимый дух старинной обители.

В 1917–1930 гг. он трудился в Ташкенте – сначала врачом-хирургом городской больницы, а с марта 1917 г. – главным врачом. В 1920 г. Войно-Ясенецкий стал профессором кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии вновь открывшегося Туркестанского университета.

«Неожиданно для всех, прежде чем начать операцию, Войно-Ясенецкий перекрестился, перекрестил ассистента, операционную сестру и больного. В последнее время он это делал всегда, вне зависимости от национальности и вероисповедания пациента. Однажды после крестного знамения больной – по национальности татарин – сказал хирургу: «Я ведь мусульманин. Зачем же вы меня крестите?». Последовал ответ: «Хоть религии разные, а Бог один. Под Богом все едины» [1].

В Сретение (15 февраля) 1921 г. Войно-Ясенецкий был рукоположен в диакона, а через неделю – в пресвитера епископом г. Ташкента Туркестанским Иннокентием. Весной 1923 г. в Туркестанской епархии основная часть духовенства и храмов признали власть обновленческого Синода (епархия перешла под управление обновленческого епископа Николая); архиепископ Иннокентий после ареста ряда «староцерковных»

священнослужителей самовольно покинул епархию. В мае 1923 г. протоиерей Валентин Войно-Ясенецкий был тайно в своей спальне пострижен в монашество ссыльным епископом Андреем (Ухтомским), имевшим благословение от Патриарха Тихона самому избирать кандидатов для епископской хиротонии, с именем святого апостола Луки. 31 мая 1923 г., по поручению епископа Андрея (Ухтомского), будучи лишь иеромонахом он был тайно рукоположен в епископа в Пенджикенте двумя ссыльным епископами: Болховским Даниилом (Троицким) и Суздальским Василием (Зуммером), а спустя неделю был арестован. Войно-Ясенецкий прошел по этапу Ташкент – Москва – Енисейск – Туруханск – дер. Плахино (между Игаркой и Дудинкой) [5].

В январе 1926 г. Валентин Феликсович вернулся в Ташкент, но 6 мая 1930 г. вновь арестован и этапирован в г. Архангельск. Освобожден в мае 1933 г. В Москву он приехал лишь в конце ноября и сразу же явился в канцелярию Местоблюстителя митрополита Сергия. Сам Владыка так вспоминал об этом:

«Его секретарь спросил меня, не хочу ли я занять одну из свободных архиерейских кафедр» [5]. Но истосковавшемуся в ссылке по настоящей работе профессору хотелось основать Институт гнойной хирургии и передать громадный врачебный опыт. Осенью 1934 г. Войно-Ясенецкий издал монографию «Очерки гнойной хирургии», которая приобрела мировую известность [2].

24 июля 1937 г. Валентин Феликсович был арестован в третий раз, и с марта 1940-го года работал хирургом в ссылке в Большой Мурте, что в 110 километрах от Красноярска. В 1941–1944 гг., во время Великой Отечественной войны, Войно-Ясенецкий, находясь в ссылке, получил разрешение работать врачом-хирургом и консультантом в госпитале для раненых в Красноярске, а в 1944–1945 гг. – в Тамбове [4]. С октября 1941 г. выполнял обязанности консультанта всех госпиталей Красноярского края и главного хирурга эвакогоспиталя (в красноярской школе № 10, где располагался один из госпиталей, в 2005 г. был открыт музей).

Осенью 1942 г. В.Ф. Войно-Ясенецкий был возведен в сан архиепископа и назначен на Красноярскую кафедру. В конце 1943 г. он опубликовал второе издание «Очерков гнойной хирургии», а в 1944 г. – монографии «О течении хронической эмпиемы и хондритах» и «Поздние резекции инфицированных огнестрельных ранений суставов». С февраля 1944 г. возглавлял Тамбовскую кафедру. 4 мая 1944 г. во время беседы в Совете по делам Русской православной церкви Патриарха Сергия с председателем Совета Карповым, патриарх поднял вопрос о возможности его перемещения на Тульскую епархию, мотивировал такую необходимость болезнью архиепископа Луки (малярия). В свою очередь, Карпов «ознакомил Сергия с рядом неправильных притязаний со стороны архиепископа Луки, неправильных его действий и выпадов». В служебной записке наркому здравоохранения РСФСР Андрею Третьякову от 10 мая 1944 г.

Карпов, указывая на ряд допущенных архиепископом Лукой поступков, «нарушающих законы СССР»: повесил икону в хирургическом отделении эвакогоспиталя № 1414 в Тамбове, совершал религиозные обряды в служебном помещении госпиталя перед операциями; 19 марта явился на межобластное совещание врачей эвакогоспиталей одетым в архиерейское облачение, сел за председательский стол и в этом же облачении сделал доклад по хирургии и другое. Карпов также указывал наркому, что «облздравотдел (г. Тамбов) должен был сделать соответствующее предупреждение профессору Войно-Ясенецкому и не допускать противозаконных действий, изложенных в настоящем письме» [5]. В феврале 1945 г. В.Ф. Войно-Ясенецкий был награжден патриархом Алексием I правом ношения на клобуке бриллиантового креста. Написал книгу «Дух, душа и тело» [1]. 5 апреля 1946 г. патриарх Алексей подписал указ о переводе архиепископа Луки в г. Симферополь.

За книги «Очерки гнойной хирургии» (1943) и «Поздние резекции при инфицированных огнестрельных ранениях суставов» (1944) В.Ф. Войно-Ясенецкий в 1946 г. был удостоен Сталинской премии первой степени – 200 тыс. рублей, 130 тыс. из которых пожертвовал детским домам [5].

С 1946 г. в связи с болезнью Валентин Феликсович отошел от хирургической деятельности и до конца жизни жил в г. Симферополе (Крым). В 1955 г. Войно-Ясенецкий ослеп полностью. В 1957 г. он диктовал свои мемуары. В постсоветское время вышла автобиографическая книга «Я полюбил страдание...» [5].

Следует особо отметить, что В.Ф. Войно-Ясенецкий плодотворно работал во многих областях хирургии. На протяжении почти четверти века он изучал вопросы гнойной хирургии. В ряде работ, изданных в годы Великой Отечественной войны, Войно-Ясенецкий одним из первых указал на необходимость раннего и радикального лечения остеомиелита, осложняющего огнестрельные ранения. Его авторству принадлежат хирургическая операция по удалению пораженного гнойным процессом крестцово-подвздошного сустава с задней частью крыла подвздошной кости (резекция таза по Войно-Ясенецкому), операция иссечения пораженной кожи и жировой клетчатки из подмышечной ямки при множественном гидрадените (операция Войно-Ясенецкого), разрез в подколенной ямке, дополняющий артротомию при гнойном гоните (разрез Войно-Ясенецкого). Он описал гнойный затек, распространяющийся по межтканевым пространствам, главным образом, за счет гнойно-некротического поражения их клетчатки (флегмона-затек Войно-Ясенецкого) [2, 6].

В.Ф. Войно-Ясенецкий занимался и другими проблемами клинической хирургии. Ему принадлежит оригинальный способ ушивания раны, расположенной на периферии диафрагмы (способ Войно-Ясенецкого). Он предложил свой метод мобилизации селезенки и перевязки сосудов при спленэктомии, описал важные для хирургов топографо-анатомические

ориентиры – проекцию седалищного нерва на кожу задней поверхности бедра (линия Войно-Ясенецкого) и место выхода седалищного нерва из-под ягодичной складки (точка Войно-Ясенецкого). Кроме того, В.Ф. Войно-Ясенецкий разрабатывал вопросы регионарной анестезии, спиртовой блокады тройничного нерва при невралгии, способы закрытия пузырно-влагалищных и пузырно-маточных свищей, операцию при ущемленной грыже, осложненной флегмоной, методику удаления слезного мешка при лечении язв роговицы и др. [2].

Опытный клиницист, прекрасный хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий виртуозно выполнял сложнейшие операции на органах брюшной и грудной полостей. Его хирургическое мастерство было красивым. Он оперировал быстро, но не спеша, четко и анатомично, никогда не ругая своих ассистентов. Его блестящему мастерству учились не только многочисленные последователи и молодые хирурги, но и именитые врачи со всей России. Войно-Ясенецкий был прекрасным педагогом: читал лекции всегда живо, приводя интересные и поучительные случаи из своей практики. Он обладал прекрасной памятью и широким кругозором и не пользовался конспектами. По воспоминаниям его коллег и учеников Войно-Ясенецкий полностью отдавал себя любимой работе как разносторонний хирург, прекрасный учитель и вдумчивый ученый.

Валентин Феликсович умер 11 июня 1961 г. в воскресенье, в день «Всех Святых», в сане архиепископа Крымского и Симферопольского. Святитель Войно-Ясенецкий (Лука) канонизирован в святые Русской православной церковью на Украине. Это произошло 22 ноября 1995 г. [5]. Дом Луки (Войно-Ясенецкого) в г. Симферополе – ныне часовня в его память.

Ушел великий человек из жизни, но остались идеи и светлая память о нем. Образ замечательного человека, священника, целеустремленного хирурга и ученого свято хранят его соратники. Талантливый педагог, ученый, хирург и человек, В.Ф. Войно-Ясенецкий (архиепископ Лука) навсегда останется в сердцах его почитателей и последователей. Третий век спустя после своей кончины владыка Лука предстал перед современниками в своем истинном виде: святой...

Резюмируя вышеизложенное, хочется привести слова великого хирурга и мыслителя: «...Когда мы пройдем этот путь, который только вначале кажется страшным и тяжким, когда почувствуем мы укрепляющую нас на этом пути Божию благодать, тогда радостно и со смирением будем нести крест свой и, идя, будем знать, что этим открывается для нас вход в Царство Небесное» (из проповеди святителя Луки 30 сентября 1945 г.) [5].

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Дух, душа и тело / Лука (Войно-Ясенецкий), архиеп. Киев: Св.-Троицкий Ионинский монастырь, 2015. 180 с.

Duh, dusha i telo / Luka (Vojno-Yaseneckij), arhier. Kiev: Sv.-Troickij Ioninskij monastyr, 2015. 180 p.

2. Мирский М.Б., Хирургия от древности до современности. Очерки истории. М.: Наука, 2000. 798 с.
Mirskij M.B. Hirurgiya ot drevnosti do sovremennosti. Ocherki istorii. – Moscow: Nauka, 2000. 798 p.
3. Околов В.Л. В.Ф. Войно-Ясенецкий (к 10-летию со дня смерти) // Клиническая хирургия. 1971. № 7. С. 87.
Okolov V.L. V.F. Vojno-Yaseneckij (k 10-letiyu so dnya smerti) // Klinicheskaya hirurgiya. 1971. No. 7. P. 87.
4. Поляков В.С. Валентин Феликсович Войно-Ясенецкий (к 80-летию со дня рождения) // Хирургия. 1957. № 8. С. 127.
Polyakov V.S. Valentin Feliksovich Vojno-Yaseneckij (k 80-letiyu so dnya rozhdeniya) // Hirurgiya. 1957. No. 8. P. 127.
5. Поповский М.А. Жизнь и житие святителя Луки Войно-Ясенецкого, архиепископа и хирурга. Санкт-Петербург: Сатис Держава, 2005. 528 с.
Popovskij M.A. Zhizn i zhitie svyatitelya Luki Vojno-Yaseneckogo, arhieriskopa i hirurga. St.-Petersburg: Satis Derzhava, 2005. 528 p.
6. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. 2014. Т. 5, № 2. С. 81–87.
Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'ev A.G. Aktual'nye problemy sepsisa i septicheskogo shoka // Pediatr. 2014. Vol. 5, No. 2. P. 81–87.

Поступила в редакцию 16.03.2018.

IN MEMORY OF PROFESSOR V.F. VOYNO-YASENETSKY – ARCHBISHOP AND SURGEON: TO THE 140th ANNIVERSARY FROM THE BIRTHDAY

T.Sh. Morgoshiia

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya St. Saint-Petersburg 194100 Russian Federation)

Summary: After obtaining the diploma of the doctor Voino-Yasensky was improved in clinic, P. I. Dyakonov and at the Institute of topographic anatomy and operative surgery at F.A. Reina, and then returned to the practice of the surgeon. In 1905–1914 V.F. Voino-Yasensky worked as a country doctor in hospitals Simbirsk, Kursk and Vladimir provinces, and in the years of the first world war was a surgeon and chief physician of the infirmary for the wounded. The article noted that in 1915 Voino-Yasensky issued in St. Petersburg the book «Regional anesthesia» with his own illustrations, and in 1916 he defended at Moscow University his doctoral thesis on regional anesthesia: the dissertation was awarded the University of Warsaw. In 1917 – 1930s he worked in Tashkent – the first doctor-surgeon of the city hospital, and from March 1917 – chief doctor. Since 1920 Voino-Yasensky became a professor of topographical anatomy and operative surgery of newly discovered Turkestan University. Analyzes his contributions to practical surgery. Stated that he owns the delete operation affected purulent process in the sacroiliac joint, the posterior part of the Ilium (pelvic resection for Voino-Yasensky), an incision in the popliteal fossa, supplementing arthrotomy purulent chase (cut Voino-Yasensky). He worked on other problems of clinical surgery. Voino-Yasensky belongs to the original closure method of the wound located on the periphery of the diaphragm (method Voino-Yasensky). He has proposed a way of mobilization of the spleen and ligation of blood vessels during splenectomy (method Voino-Yasensky). He described important for surgeons topographic-anatomical landmarks – the projection of the sciatic nerve on the skin back of the thigh (line Voino-Yasensky) and the place of exit of the sciatic nerve under the gluteal folds (dot Voino-Yasensky). The book «Sketches of purulent surgery» (1943) and «Late of resection for infected gunshot wounds of the joints» (1944) in 1946 he was awarded the Stalin prize of the first degree.

Keywords: V.F. Voino-Yasensky, Archbishop of Thessalonica, biography, Sketches of Purulent Surgery

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 94–97.

© Андреянов В.Ю., Нагирная Л.Н., Бектасова М.В., Шепарев А.А., Скварник В.В., 2019

УДК 616–053.2:613.95:614.2(571.63)(091)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.98–100

Медико-санитарная помощь детскому населению Приморья в послевоенные годы (исторический экскурс)

В.Ю. Андреянов, Л.Н. Нагирная, М.В. Бектасова, А.А. Шепарев, В.В. Скварник

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Организация и оказание медицинской помощи детям в послевоенный период, когда был утвержден 4-й пятилетний план развития народного хозяйства СССР (1946–1950) характеризовались рядом мер по улучшению здоровья детского населения Приморского края. Материалы Государственного архива Приморского края и другие источники литературы позволяют оценить развитие детского здравоохранения в Приморье после Великой Отечественной войны.

Ключевые слова: дети, педиатрическая служба, инфекционные заболевания, санитарно-эпидемиологическая обстановка

В 1948 г. промышленное производство в Приморье достигло довоенного уровня. Здравоохранение края в 1946–1947 гг. испытывало дефицит кадров, так как за годы войны из края выбыло более тысячи врачей и средних медработников. Санитарно-эпидемиологическая служба из-за неукомплектованности кадрами, слабой материальной базы, отсутствия специального транспорта не могла в должной мере обеспечить благополучие территорий. Ухудшилось санитарное состояние и водоснабжение городов и сел. Производственные мощности банно-прачечных предприятий не обеспечивали потребности населения [2, 7]. Все это способствовало созданию неблагоприятной санитарно-эпидемиологической обстановки. В крае отмечался рост заболеваемости брюшным тифом, скарлатиной, дизентерией, корью, дифтерией. Значительную долю в инфекционной заболеваемости занимали детские инфекции. Их подъем был обусловлен недостаточной профилактической работой с пациентами группы риска (недоношенные, дети на искусственном вскармливании, с заболеванием рахитом и др.). Из-за дефицита коечного фонда не все заболевшие дети поступали в стационарные инфекционные отделения, в ряде случаев отмечалась поздняя госпитализация. Среди беспризорников Владивостока появились случаи брюшного тифа [7].

Несмотря на сложную послевоенную санитарно-эпидемиологическую обстановку в Приморье усилия органов здравоохранения были направлены на совершенствование медицинской помощи населению. С 1948 г. детские больницы и отделения объединяются с консультациями и поликлиниками. Такая объединенная больница превращалась в научно-методический центр района. В ее задачу входило не только улучшение работы всех видов детских учреждений, но и повышение квалификации врачей-педиатров, в первую очередь

участковых. Теперь участковые врачи часть времени работали в детском стационаре, а часть времени вели прием в поликлинике (консультации) или оказывали помощь на дому. Так создавалась трехзвенная система обслуживания (при двухзвенной системе врач-педиатр работал либо в больнице и в консультации, либо в больнице и на участке). При этом участковая сеть по обслуживанию детей в возрасте до 14 лет на дому была разукрупнена, что укрепило связь врача и медицинской сестры с семьей, улучшило качество медицинской помощи на дому, способствовало раннему выявлению начальных стадий заболеваний и своевременной госпитализации больных. Но новая система медицинского обслуживания имела ряд недостатков. В городах стационары находились на расстоянии 3–4 км и более от консультаций, поэтому работа врача сильно затруднялась из-за большой потери времени на дорогу, что отражалось на ее качестве.

В 1948–1950 гг. коечная сеть в детских больницах увеличилась на 116 единиц, но детская специализированная медицинская помощь в 1950 г. еще была слабо развита. Только во Владивостоке и Уссурийске проводились приемы детей оториноларингологом, окулистом и невропатологом. Для детей с хроническими формами дизентерии функционировали четыре специализированных детских сада на 340 мест. Дети с туберкулезной интоксикацией находились в двух детских яслях и группах детского сада (115 мест). В 1950 г. были развернуты: детская туберкулезная больница (50 коек), детский туберкулезный санаторий для детей раннего возраста (50 коек), костно-туберкулезная больница (75 коек), детский противотуберкулезный санаторий (75 коек) и санаторный детский дом на 100 мест. Сеть зубоучастковых кабинетов в крае была недостаточной, как правило, детские поликлиники не имели своих зубных кабинетов. В 1950 г. при стоматологической поликлинике г. Владивостока открылось детское зубоучастковое отделение на два кресла. В этом же году для оздоровления детей, больных ревматизмом,

при детском соматическом санатории организовано специальное отделение на 15 коек [7].

В марте 1951 г. на 5-м пленуме Совета лечебно-профилактической помощи детям МЗ СССР и РСФСР подведены итоги работы по объединению детских больниц с поликлиниками и консультациями. Было отмечено снижение внимания врачей-педиатров к профилактической работе, а также большое число детей, обслуживаемых на одном участке (1500 и более). Поэтому в качестве основной в педиатрии приняли двухзвеньевую систему медицинской помощи. По этой системе врачи детских консультаций, поликлиник и участковые врачи каждые 2–3 года в течение 5–6 месяцев должны были работать исключительно на базах детских больниц. В 1956 г. значительно усилилась профилактическая работа среди детей первого года жизни, произошло разукрупнение педиатрических участков [1, 8].

За 5-ю пятилетку (1951–1955) в Приморье по сравнению с 1940 г. на 146 % увеличилось количество мест в детских яслях, но и этого было недостаточно особенно в городах. Лишь 29 % детских яслей и садов находились в типовых учреждениях, к тому же повсеместно наблюдался дефицит в обеспечении твердым и мягким инвентарем, мебелью. Питание детей в дошкольных учреждениях осуществлялось без учета их физиологических потребностей. Плановый лабораторный контроль питания детей был организован только во Владивостоке, Уссурийске, Сучане и еще в четырех районах края [7].

В неудовлетворительном состоянии находились сезонные ясли, которые, как правило, развертывались в приспособленных помещениях, а в качестве обслуживающего персонала часто привлекались подростки и пенсионеры. Ясли были переполнены, не имели достаточного количества твердого и мягкого инвентаря, игрушек, неудовлетворительно снабжались продуктами питания [5]. Нарушение санитарно-гигиенических условий воспитания в яслях и садах способствовало росту детских инфекций, острых желудочно-кишечных заболеваний.

Санитарно-эпидемиологическая служба края испытывала значительные трудности в работе. В 1955 г. функционировало 38 санитарно-эпидемиологических станций (СЭС), но их кадровая обеспеченность была недостаточной. Объединение СЭС с районными больницами отрицательно сказалось на их работе и тормозило проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий [1, 8].

В 1955 г. под контролем СЭС находилось 1003 школы, в которых обучались 209,6 тыс. учащихся. Медико-санитарное обслуживание школ осуществляли 34 школьных врача, остальные должности были заняты средними медработниками. Обследование школ края, проведенное СЭС в 1956 г., выявило ряд нарушений: несоблюдение сменности занятий, режима проведения, рассаживания учащихся, недостаточность

освещения. Низким оставалось качество медицинского обслуживания, отсутствовал динамический контроль физического развития, неудовлетворительно было организовано гигиеническое обучение и воспитание. Углубленные медицинские осмотры учащихся проводились только в городских школах. В сельской местности школьники осматривались средними медработниками. Результаты медицинских осмотров не обобщались и не анализировались [6].

С 1956–57 учебного года в городских школах организуются группы продленного дня для 1–4 классов. В школах городов и поселков городского типа вводятся горячие завтраки для всех учащихся и соответствующее питание для групп продленного дня. Каждое лето в крае в 39 загородных пионерских лагерях и 11 оздоровительных площадках отдыхало более 22 тысяч детей и подростков.

В 1955 г. из осммотренных медкомиссией 3557 работающих подростков, у 34,4 % обнаружены отклонения в состоянии здоровья. Среди хронических заболеваний преобладали кариес зубов (35 %) и заболевания ЛОР-органов (14,4 %). Из 1000 учащихся фабрично-заводского ученичества и горно-промышленных школ осмотрены 812 (81,2 %), у 30 % выявлены нарушения в состоянии здоровья, в том числе: кариес зубов (38 %), хронический отит (26 %), заболевания носоглотки (24 %). У учащихся ремесленных училищ (2044 человека) хронические заболевания установлены у 46,5 %, в том числе кариес зубов (50 %), заболевания носоглотки (19 %), глистные инвазии (7,5 %) хронический отит (3,4 %). Все подростки с патологией были взяты на диспансерный учет [4].

В 15 детских домах Приморья находилось 954 воспитанника. Условия воспитания и обучения в них специалистами СЭС оценивались как удовлетворительные. 11 детских домов обслуживали врачи, в остальных работали фельдшеры и медицинские сестры. Углубленный медосмотр детей проводился один раз в год. Ослабленные и дети с туберкулезной интоксикацией ставились на диспансерный учет и получали дополнительное питание, рыбий жир, витамины [3].

Знаменательным событием для Приморья стало открытие в 1958 г. во Владивостоке медицинского института (ВМИ), сыгравшего важную роль в обеспечении края врачами-педиатрами, эпидемиологами, санитарными врачами, а в г. Лесозаводске – медицинского училища, которое вместе с Владивостокским и Уссурийским медучилищами решили проблему обеспечения края средними медицинскими работниками [1, 8].

Таким образом, в послевоенные годы (годы 4-й и 5-й пятилеток) в организации медицинского обслуживания детей и подростков края произошел ряд позитивных изменений. Окрепла и продолжала развиваться государственная система охраны материнства и детства, были заложены основы детской специализированной медицинской помощи. Все это позволило несколько снизить инфекционную заболеваемость

и детскую смертность. Вместе с тем в организации медицинского обслуживания детей и подростков оставался ряд нерешенных вопросов. Неудовлетворительно, с низким качеством проводились профилактические медицинские осмотры в детских учреждениях, сравнительно медленно развивалась специализированная медицинская помощь. Санитарно-эпидемиологическая служба не обеспечивала в должной мере контроль за условиями воспитания и обучения детей и подростков [1].

Внеочередной XXI съезд КПСС (1959) утвердил программу дальнейшего улучшения охраны здоровья трудящихся, предусматривавшую комплекс санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности населения, особенно детской. С 1959 г. реализуется идея строительства объединенных детских учреждений – ясли-сад. Объединение детей дошкольного и дошкольного возраста в одном учреждении наряду с положительными сторонами (преемственность в воспитании и обучении, удобство для родителей, единый персонал воспитателей и медработников, снижение напряженности процессов адаптации при переходе детей из ясельных групп) имели и отрицательные (основная – нарушение принципа групповой изоляции), которые способствовали увеличению общей и инфекционной заболеваемости. Медицинское обслуживание «организованных» детей в детских яслях-садах осуществлялось, как правило, средними медработниками.

В 1959 г. детские консультации реорганизовываются в детские поликлиники. Расширение их сети и улучшение материально-технического оснащения дало возможность организовать во всех районах края базовые детские поликлиники со специализированными кабинетами узких специалистов (хирургов, логопедов, фтизиатров, невропатологов, окулистов). Улучшилось медицинское обслуживание новорожденных и детей первого года жизни. Так например, показатель числа новорожденных, матери которых были на дорожном патронаже, увеличился в 1960 г. до 60,1 % (1956 г. – 58,3 %). Показатель врачебного осмотра детей первого года жизни вырос до 93,9 % (1956 г. – 74,5 %), сестринского наблюдения – до 99,7 % (1956 г. – 86,6 %). Количество детей первого года жизни, находившихся на искусственном вскармливании снизилось до 7,7 % (1956 г. – 15,3 %). Отмечалось некоторое уменьшение заболеваемости дизентерией, дифтерией, скарлатиной, корью, пневмонией. Вместе с тем нельзя признать удовлетворительными темпы снижения детской инфекционной заболеваемости в крае в 1956–1960 годах. Низкой оставалась культура медицинского обслуживания детей в лечебных учреждениях.

Таким образом, медико-санитарное обеспечение детского населения Приморского края в послевоенные годы испытывало значительные трудности. В условиях перестройки промышленности на производство «мирной» продукции, недостаточного финансирования, здравоохранение и санитарно-эпидемиологическая служба прилагали немалые усилия для снижения детской заболеваемости и сохранения здоровья детей и подростков.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Андреянов В.Ю. Охрана материнства и младенчества в Приморье // Здравоохранение РСФСР. 1981. № 3. С. 37–39.
Andreyanov V.Yu. Ohrana materinstva i mladenchestva v Primorye // Zdravooohranenie v RSFSR. 1981. No. 3. P. 37–39.
2. Государственный архив Приморского края (ГАПК). Ф. 91. Оп. 1. Д. 37. Л. 2–19.
State Archives of Primorsky Region (SAPR). F. 91. Inv. 4. File 37. P. 2–19.
3. ГАПК. Ф. 113. Оп. 1. Д. 24. Л. 10–14.
SAPR. F. 113. Inv. 1. File 24. P. 10–14.
4. ГАПК. Ф. 268. Оп. 7. Д. 303. Л. 14–16.
SAPR. F. 268. Inv. 7. File 303. P. 14–16.
5. ГАПК. Ф. 318. Оп. 1. Д. 39. Л. 8.
SAPR. F. 318. Inv. 4. File 39. P. 8.
6. ГАПК. Ф. 318. Оп. 1. Д. 39. Л. 27.
SAPR. F. 318. Inv. 4. File 39. P. 27.
7. Лухта П.А. Краткий очерк о здравоохранении Приморского края // Советское здравоохранение. 1957. № 1. С. 41–47.
Luhta P.A. Kratky ocherk o zdravooohranenii Primorskogo kraja // Sovetskoye Zdravooohranenie. 1957. No. 1. P. 41–47.
8. Маслов Д.В., Будаева И.Б., Васильева Н.А. История развития государственной санитарно-эпидемиологической службы Приморского края: мат. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию Госсанэпидслужбы России. Владивосток, 2017. С. 7–16.
Maslov D.V., Budaeva I.B., Vasilyeva N.A. Istoriya razvitiya gosudarstvennoy sanitarno-epidemiologicheskoy sluzhby Primorskogo kraja: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii. Vladivostok, 2017. P. 7–16.

Поступила в редакцию 29.05.2018.

HEALTH CARE FOR THE CHILDREN OF PRIMORSKY TERRITORY IN THE POST-WAR YEARS (HISTORICAL DIGRESSION)

V.Yu. Andreyanov, L.N. Nagirnaya, M.V. Bektasova, A.A. Sheparev, V.V. Skvarnik
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Summary: Health care management and services for children during post-war period, when the 4th five-year-plan of the USSR national economy development was approved (1946–1950), was characterized by a range of measures to improve the health of the children's population of Primorsky territory. Materials of State archive of Primorsky territory enable to assess the development of children's health care in Primorsky territory after the Great Patriotic War.

Keywords: children, pediatric service, infectious diseases, health and disease control

Pacific Medical Journal, 2019, No. 1, p. 98–100.