

*Журнал Научное обозрение.
Педагогические науки
зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-57475
ISSN 2500-3402*

Импакт-фактор РИНЦ (двухлетний) = 0,646

*Учредитель, издательство и редакция:
НИИЦ «Академия Естествознания»,
Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции: 410056, г. Саратов,
ул. им. Чапаева В.И., д. 56*

**Founder, publisher and edition:
SPC Academy of Natural History,
Post address: 105037, Moscow, p.o. box 47
Editorial address: 410056, Saratov,
V.I. Chapaev Street, 56**

*Подписано в печать 24.10.2019
Дата выхода номера 24.11.2019
Формат 60×90 1/8*

*Типография
НИИЦ «Академия Естествознания»,
410035, г. Саратов,
ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 24.10.2019
Release date 24.11.2019
Format 60×90 8.1**

**Typography
SPC «Academy Of Natural History»
410035, Russia, Saratov,
5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Нестерова С.Г.
Корректор Галенкина Е.С.*

*Тираж 1000 экз.
Распространение по свободной цене
Заказ НО 2019/5
© НИИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.



М.М. Филиппов (M.M. Philippov)

С 2014 года издание журнала возобновлено
Академией Естествознания

**From 2014 edition of the journal resumed
by Academy of Natural History**

Главный редактор: Н.Ю. Стукова
Editor in Chief: N.Yu. Stukova

Редакционная коллегия (Editorial Board)

**А.Н. Курзанов (A.N. Kurzanov)
М.Н. Бизенкова (M.N. Bizenkova)
Н.Е. Старчикова (N.E. Starchikova)
Т.В. Шнуровозова (T.V. Shnurovozova)**

НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

SCIENTIFIC REVIEW • PEDAGOGICAL SCIENCES

www.science-education.ru

2019 г.



***В журнале представлены научные обзоры,
литературные обзоры диссертаций,
статьи проблемного и научно-практического
характера***

The issue contains scientific reviews, literary dissertation reviews,
problem and practical scientific articles

СОДЕРЖАНИЕ

**Педагогические науки (13.00.01, 13.00.02, 13.00.03, 13.00.04, 13.00.05, 13.00.08)
Материалы XI Международной студенческой научной конференции
«СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2019»**

СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ ПРОБЛЕМ КАЧЕСТВА
ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И ИХ УСТРАНЕНИЮ

Атлас Е.Е., Голубев Н.В., Карасева М.А., Никоноров И.С. 7

**Медицинские науки (14.00.00, 14.01.00, 14.01.01, 14.01.04, 14.01.08, 14.01.12, 14.01.14, 14.01.17).
Материалы XI Международной студенческой научной конференции
«СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2019»**

РОЛЬ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

Алибаев Д.Р. 12

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Аликин С.В. 16

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ HELLР-СИНДРОМА

Башкова Д.И. 20

ВЛИЯНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Баиштанова А.А. 23

РОЛЬ ADAR1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА

Биктимиров В.Г., Нуралиева Р.А. 27

ВОПРОСЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕ

Болатжан Е.С., Алтынгазы А.А., Мусабекова Ж.А., Шонтасова Т.С. 30

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ
ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКОЙ
ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Бурлакова А.А., Сивакова Л.В. 34

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ АЛЛЕРГИИ НА ЛАТЕКСНЫЕ ИЗДЕЛИЯ

Вдовина К.С., Хасанов Р.Р., Латыпов А.А., Пономаренко Е.В. 37

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ КАК ОЦЕНОЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гареева А.И., Киреева Е.А. 40

ОЦЕНКА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПЕРМСКОГО КРАЯ
ЗА ПЕРИОД 2013–2017 ГГ.

Говязина Т.Н., Боталов Н.С., Чепкасова Н.И. 43

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ

Гуляева И.Л., Веселкова М.С., Завьялова О.Р. 47

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Джилисбаева Г.С., Дуйсенова А.М., Сакенова А.Ж., Орынказы У. 51

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗДЕЛА «ПРОФИЛАКТИКА»
КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ КАЗАХСТАНА И РОССИИ

Заженова Н.Н., Кожегулова А.Б., Кулишова Т.В., Папуша М.И. 55

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И КОЛЛАГЕНА В КУПИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА	
<i>Золотухин В.О.</i>	60
АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ СПЕЦИАЛИСТАМИ ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ	
<i>Исатаева А.И., Бресъ Д.А., Исмаилова Р.М., Дуйсенова А.М.</i>	65
ПОЛНАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ ОРГАНОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	
<i>Касимова Р.М., Тимошок А.Д.</i>	69
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ	
<i>Кизатова С.Т., Бусова Т.В., Здорнов М.О., Ахметова Н.А.</i>	75
НАРУШЕНИЯ СЕКРЕЦИИ И ПАТОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ	
<i>Коптева Е.С., Устюгова К.В., Пономаренко Е.В.</i>	81
ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ	
<i>Куриляк М.М., Ожгибесова М.А., Ганеева Е.Р.</i>	85
ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	
<i>Мухаметьянова Д.Р., Шайхулова Д.Ф.</i>	90
СКЛОННОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ НЕВРОЗА У РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕМПЕРАМЕНТА СРЕДИ СТУДЕНТОВ	
<i>Мякишева А.С.</i>	94
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У БЕРЕМЕННЫХ	
<i>Недельская Л.А., Прозорова Н.В., Бритова А.А., Романова М.В.</i>	99
БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	
<i>Рассохина Е.А., Сидакова Л.А., Кизатова С.Т.</i>	102
ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ, КРИСТАЛЛОГРАФИИ И pH ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩИХ РОДАХ	
<i>Романова А.В., Еликов А.В., Мильчаков Д.Е.</i>	106
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ АБСЦЕССОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	
<i>Сажнев Д.И., Елизаров Г.В.</i>	113
ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ ПОХМЕЛЬНОГО СИНДРОМА	
<i>Сибгатуллин Ф.Р.</i>	116
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА	
<i>Соцков А.Ю., Федосеев Д.А., Сивакова Л.В.</i>	119
ПИЕЛОЭКТАЗИЯ	
<i>Сторожева К.Д., Перевозчикова М.А., Семукова А.А.</i>	122
ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
<i>Якупова К.И., Князева О.А.</i>	126
Филологические науки (10.00.00, 10.01.10) Материалы XI Международной студенческой научной конференции «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2019»	
РОЛЬ СМИ И СЕТИ ИНТЕРНЕТ В АНТИНАРКОТИЧЕСКОЙ ПРОПАГАНДЕ	
<i>Коваленко Д.А., Видюкова К.В., Тонких Л.В.</i>	130

CONTENTS

**Pedagogical sciences (13.00.01, 13.00.02, 13.00.03, 13.00.04, 13.00.05, 13.00.08)
 Proceedings of the XI International Student's Scientific Conference
 «STUDENT SCIENTIFIC FORUM 2019»**

MODERN SYSTEM APPROACHES TO THE IDENTIFICATION OF THE QUALITY
 OF TRAINING MEDICAL STUDENTS AND THEIR ELIMINATION

Atlas E.E., Golubev N.V., Karaseva M.A., Nikonorov I.S. 7

**Medical sciences (14.00.00, 14.01.00, 14.01.01, 14.01.04, 14.01.06, 14.01.08,
 14.01.12, 14.01.14, 14.01.17).
 Proceedings of the XI International Student's Scientific Conference
 «STUDENT SCIENTIFIC FORUM 2019»**

ROLE OF CIRCADE RHYTHMS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF
 ONCOLOGICAL DISEASES

Alibaev D.R. 12

ANAPHYLACTIC SHOCK

Alikin S.V. 16

PATHOGENETIC BASES OF HELLP SYNDROME

Bashkova D.I. 20

THE ROLE OF OXIDATIVE SYSTEMS IN THE DEVELOPMENT OF CARCINOGENESIS

Bashtanova A.A. 23

THE ROLE OF ADAR1 IN THE PROGRESSION OF CANCER

Biktimirov V.G., Nuralieva R.A. 27

QUESTIONS OF DIETOTHERAPY AT CONGENITAL HYPERINSULINISM

Bolatzhan E.S., Altyngazy A.A., Mussabekova Zh.A., Shontasova T.S. 30

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND BASIC METHODS OF LABORATORY AND
 INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF TOXIC HEMOLYTIC ANEMIA

Burlakova A.A., Sivakova L.V. 34

THE PATHOLOGICAL ALLERGIC PROCESS TO LATEX PRODUCTS

Vdovina K.S., Khasanov R.R., Latupov A.A., Ponomarenko E.V. 37

CYTOKINE PRODUCTS AS AN ESTIMATED CRITERION OF THERAPY
 FOR BREAST CANCER

Gareeva A.I., Kireeva E.A. 40

ASSESSMENT OF ONCOLOGICAL MORBIDITY OF POPULATION
 IN THE PERM REGION FOR THE PERIOD 2013–2017

Govyazina T.N., Botalov N.S., Chepkasova N.I. 43

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PRINCIPLES OF PATHOGENETIC
 THERAPY OF LEUKEMIA

Veselkova M.S., Zavyalova O.R. 47

CLINICAL MANIFESTATIONS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN WOMEN OF
 REPRODUCTIVE AGE

Jilisbayeva G.S., Duisenova A.M., Sakenova A.Z., Orynkazy U. 51

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SECTION «PREVENTION»
 OF CLINICAL PROTOCOLS OF KAZAKHSTAN AND RUSSIA

Zazhenova N.N., Kozhegulova A.B., Kulishova T.V., Papusha M.I. 55

APPLICATION OF LASER TECHNOLOGIES AND COLLAGEN IN THE MUPPING OF CHRONIC OSTEOMYELITIS	
<i>Zolotukhin V.O.</i>	60
ANALYSIS OF AMBULATORY PURPOSE OF ANTIMICROBIAL PREPARATIONS BY SPECIALISTS OF GENERAL MEDICAL PRACTICE	
<i>Issatayeva A.I., Bres D.A., Ismailova R.M., Duysenova A.M.</i>	65
SITUS VISCERUS INVERSUS TOTALIS (CLINICAL CASE)	
<i>Kasimova R.M., Timoshok A.D.</i>	69
MANAGEMENT OF NEWBORNS WITH MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES	
<i>Kizatova S.T., Bussova T.V., Zdornov M.O., Ahmetova N.A.</i>	75
DISORDERS OF ADRENAL SECRETION AND PATHOLOGY	
<i>Kopteva E.S., Ustyugova K.V., Ponomarenko E.V.</i>	81
LABORATORY MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN MODERN CARDIOLOGY	
<i>Kyriliak M.M., Ozhgibesova M.A., Ganeeva E.R.</i>	85
HORMONAL THERAPY IN ONCOLOGY	
<i>Muhametyanova D.R., Shaihulova D.F.</i>	90
TENDENCY TO FORM NEUROSIS IN STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF TEMPERAMENT	
<i>Myakisheva A.S.</i>	94
ESTIMATION OF THE STATE OF ORAL CAVITY IN PREGNANT WOMEN	
<i>Nedelskaya L.A., Prozorov N.V., Golubeva, D.A. Britova A.A., Romanova M.V.</i>	99
GOCHÉ'S DISEASE: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT	
<i>Rassokhina E.A., Sidakova L.A., Kizatova S.T.</i>	102
STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF CRYSTALLOGRAPHY AND PH OF AMNIOTIC FLUID DURING PHYSIOLOGICAL COURSE OF CHILDBIRTH	
<i>Romanova A.V., Elikov A.V., Milchakov D.E.</i>	106
FIRST EXPERIENCE OF USING PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMPLEX MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF ABDOMINAL ABSCESES	
<i>Sazhnev D.I., Elizarov G.V.</i>	113
PATHOGENESIS AND THERAPY OF HANGOVER	
<i>Sibgatullin F.R.</i>	116
MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS	
<i>Sozkov A.Y., Fedoseev D.A., Sivakova L.V.</i>	119
PYELOECTASIS	
<i>Storozheva K.D., Perevozchikova M.A., Semukova A.A.</i>	122
ONKOMARKERS AND THEIR CLINICAL VALUE	
<i>Yakupova K.I., Knyazeva O.A.</i>	126
Philological sciences (10.00.00, 10.01.10) Proceedings of the XI International Student's Scientific Conference «STUDENT SCIENTIFIC FORUM 2019»	
THE ROLE OF THE MEDIA AND THE INTERNET IN ANTI-DRUG PROPAGANDA	
<i>Kovalenko D.A., Vidukova K.V., Tonkih L.V.</i>	130

УДК 378.091.26

СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ ПРОБЛЕМ КАЧЕСТВА ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И ИХ УСТРАНЕНИЮ

Атлас Е.Е., Голубев Н.В., Карасева М.А., Никоноров И.С.

ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет», Тула, e-mail: Atlas.lena@yandex.ru

В данной статье рассматривается современный системный подход к анализу качества обучения с целью выявления проблем, а также совершенствования подготовки специалиста. Применение современных методов контроля качества преподавания позволило определить критерии оценки качества и создать условия для полноценной реализации современных методов, форм и способов контроля преподавания дисциплины на кафедре «Внутренние болезни» Медицинского института Тульского Государственного Университета. В работе были использованы следующие методы статистического контроля качества: опросники для студентов и преподавателей для выявления недостатков качества преподавания дисциплины (по когнитивной, деятельности и личностной составляющим); статистический анализ студенческих ошибок и, как следствие, недостатков в преподавании клинической дисциплины; оценка стабильности систем (вариант контрольных карт); стратификация по факторным признакам (вариант аналитической группировки); стратификация по результативным признакам (вариант кластерного анализа); диаграмма Парето (вариант метода главных компонент); диаграмма причин и результатов (диаграмма Исикавы). Исследование в итоге подтвердило, что образовательный процесс является результатом оптимального взаимодействия многих составляющих. При реализации процесса обучения, немаловажен контроль качества преподавания дисциплины как составляющей педагогического процесса.

Ключевые слова: качество преподавания, системный анализ, управленческие решения

MODERN SYSTEM APPROACHES TO THE IDENTIFICATION OF THE QUALITY OF TRAINING MEDICAL STUDENTS AND THEIR ELIMINATION

Atlas E.E., Golubev N.V., Karaseva M.A., Nikonorov I.S.

Tula State University, Tula, e-mail: Atlas.lena@yandex.ru

A modern systematic approach to the analysis of the quality of education with the aim of identifying problems and improving the training of a specialist is considered. The use of modern methods of teaching quality control allowed defining criteria for assessing quality and creating conditions for the full implementation of modern methods, forms and methods of controlling the teaching of the discipline in the department «Internal Diseases» Medical Institute of Tula State University. The following methods of statistical quality control were used: questionnaires for students and teachers to identify deficiencies in the quality of teaching the discipline (for cognitive, activity and personal components); statistical analysis of student errors and, as a result, deficiencies in the teaching of clinical discipline; assessment of the stability of systems (option control charts); factor stratification (analytical grouping option); performance stratification (cluster analysis option); Pareto diagram (variant of the principal component method); diagram of causes and results (Ishikawa diagram). The study confirmed that the educational process is the result of the optimal interaction of many components. When implementing the learning process, quality control of the teaching of the discipline as an integral part of the pedagogical process is important.

Keywords: teaching quality, system analysis, management decisions

«Эффективное управление качеством невозможно без статистического анализа качества и процесса....Контроль или анализ невозможен без группировки данных по определенным признакам....».

Каору Исикава

Актуальность. Сегодня в России ведется разработка норм в области политики контроля и оценки образовательной деятельности в рамках глобальной реформы системы образования и контроля его качества как составной части. Эти нормы являются необходимой основой для создания единого педагогического пространства, обеспечивающего единый уровень общего образования, получаемого выпускниками в разных типах образовательных учреждений. Перед всеми участниками образовательного процесса

стоит проблема повышения качества образования, его адаптации к новым стандартам.

Контроль является одним из основных компонентов управления качеством образования. Его предполагается оценивать, с одной стороны, контролем уровня знаний и умений, а с другой – контролем процесса преподавания дисциплин. Эффективность обучения будущих специалистов-медиков напрямую зависит от умения преподавателя передать теоретические знания, а также свой личный практический опыт, поэтому общение педагога и студента приобретает особенное значение.

Задачи исследования. В процессе организации контроля эффективного педагогического процесса можно выделить ряд задач:

1. организовать объективный контроль качества преподавания дисциплины в медицинском вузе;

2. выстроить оптимальную систему контроля на основе применения современных методов оценки качества преподавания дисциплины;

3. на анализе недостатков качества преподавания дисциплины выделить оптимальные управленческие решения для их устранения.

Опытно-экспериментальная работа. Применение современных методов контроля качества преподавания повысит эффективность подготовки специалистов. Для этого необходимо определить критерии оценки качества и создать условия для полноценной реализации современных методов, форм и способов контроля преподавания дисциплины.

Материалы и методы опытно-экспериментальной работы. В нашей опытно-экспериментальной работе мы воспользовались компьютерно-математической системой контроля качества оказания медицинской помощи, используемой в страховой медицине. Данное исследование являлось частью комплексной учебно-методической работы кафедры «Внутренние болезни», направленной на повышения качества педагогического процесса.

Мы представили педагогический процесс как некий процесс преподавания определенной дисциплины в медицинском ВУЗе. А качество преподавания дисциплины (КПД) решили представить как свойство процесса преподавания дисциплины и объектом нашего опытно-экспериментального исследования (рис. 1) [1].

В ходе проведения аналитико-экспериментальной работы нами были использованы методы статистического контроля качества различных процессов, модифицированные для системного анализа состояния качества преподавания дисциплины «Внутренние болезни».

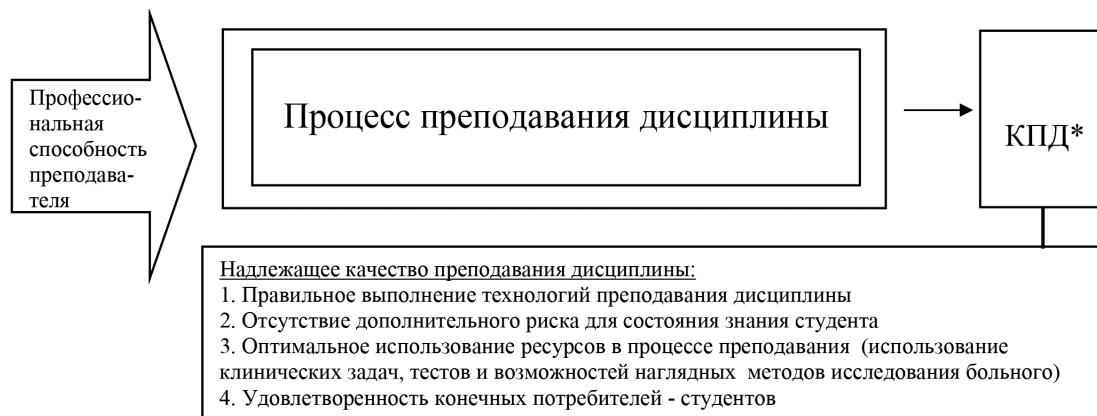
Это опросники для преподавателей и студентов для выявления недостатков качества преподавания дисциплины (по когнитивной, деятельностной и личностной составляющим); статистический анализ студенческих ошибок и, как следствие, недостатков в преподавании клинической дисциплины; оценка стабильности систем (вариант контрольных карт); стратификация по факторным признакам (вариант аналитической группировки); стратификация по результативным признакам (вариант кластерного анализа); диаграмма Парето (вариант метода главных компонент); диаграмма причин и результатов (диаграмма Исикавы).

Также для расчетов и анализа возможных рисков возникновения недостатков преподавания дисциплин была предложена динамическая модель риска, которая формулируется в виде автономной диссипативной динамической системы [2].

Выделенные нами риски позволили представить основные компоненты КПД (рис. 2).

Данные исследования позволили представить процесс преподавания дисциплины в виде системы и оценить стабильность ее состояния (рис. 3). Было представлено пять типов состояния системы с учетом удовлетворительного и неудовлетворительного уровня показателей КПД и стабильного и нестабильного состояния системы (рис. 4).

Изменение этих состояний возможно под влиянием воздействия окружающей ее факторов (уровень профессионализма, улучшение оснащения педагогического процесса и прочее). Эти факторы определяются результатами описанных выше статистических методов и анализом качества преподавания дисциплины. Наиболее частые возможные направления изменения состояния систем представлены на рис. 4 [3].



* – где КПД – качество преподавание дисциплины

Рис. 1. Система процесса преподавания дисциплины (на примере клинической дисциплины «Внутренние болезни»)

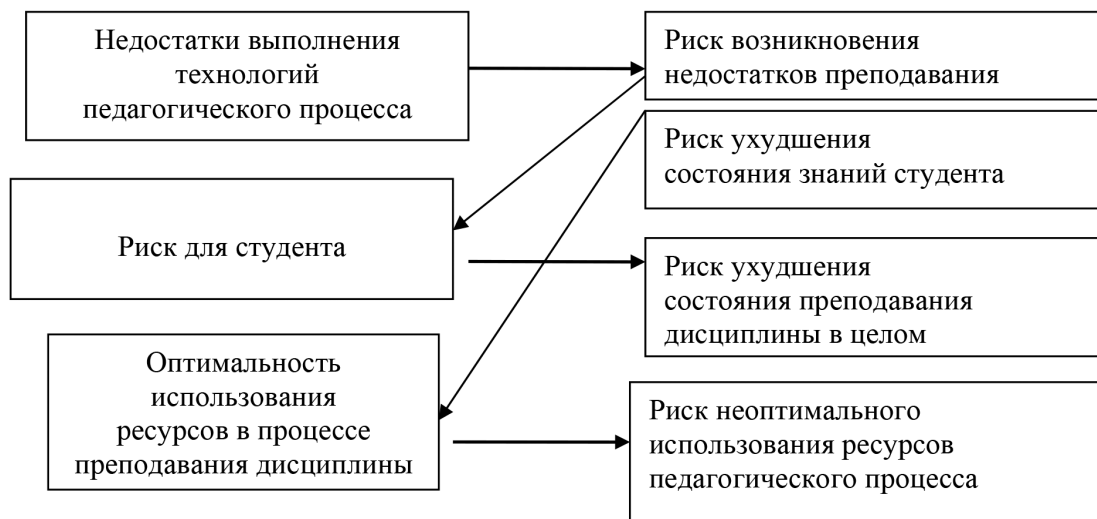


Рис. 2. Основные компоненты качества преподавания дисциплины

На динамику прогностического состояния системы последовательно будут влиять 3 типа причин:

1. Класс КПД, количество, структура, значимость, причинно следственные связи недостатков преподавания;

2. Показатели рисков структуры ненадлежащего КПД; типичные недостатки преподавания, их значимость и причинно-следственные связи;

3. Диагностика типа системы, причин ненадлежащего КПД; планирование мер по улучшению КПД, прогноз развития ситуации.

Качество обучения страдает из-за недостаточного владения теоретическим материалом вследствие разрозненности знаний и отсутствия их систематизации, недостаточного контакта студента и преподавателя, неумения взаимодействовать в группе, психологического дискомфорта и прочее.

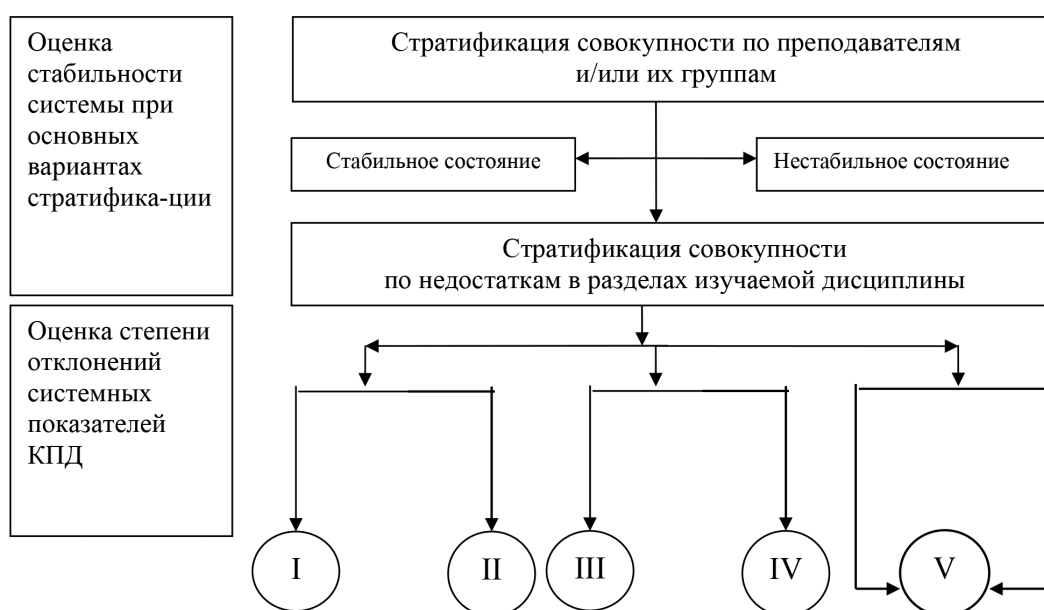


Рис. 3. Порядок диагностики типа статистического состояния системы КПД

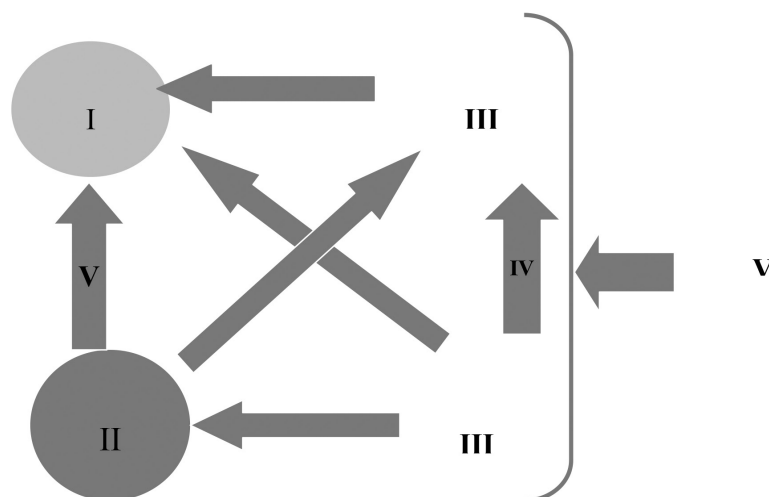


Рис. 4. Прогнозируемые варианты динамики статистического состояния системы

Таким образом, образовательный процесс, являясь многофакторным, весьма сложен. Качественное преподавание дисциплины является системным фактором, одной из функций педагогического процесса.

При реализации процесса обучения, немаловажен контроль качества преподавания дисциплины как составляющей педагогического процесса. Применение набора статистических методов делает возможным провести системный анализ качества преподавания дисциплин. Он позволяет выявить недостатки, определить их систематический или единичный характер, выявить приоритеты интересов преподавателей и студентов при анализе недостатков преподавания дисциплин, определить риски возникновения недостатков и возможные пути их устранения [4].

Углубленный анализ недостатков качества преподавания явился основой предложенных нами методических рекомендаций по организации эффективного контроля качества преподавания дисциплин:

1. Качество преподавания дисциплины является одним из важнейших условий повышения уровня преподавания в высшей школе.

2. Оценку качества преподавания дисциплины необходимо проводить с помощью выделения оптимальных критериев. Они приведены в опросниках нашей аналитико-экспериментальной работы и содержат когнитивную, деятельностьную и личностную составляющие.

3. Использование автоматизированной методики анализа качества преподавания дисциплины позволяет выделить недостат-

ки, оценить риски возникновения недостатков в качестве преподавания дисциплин, определить стабильность состояния педагогического процесса как системы.

4. Использование диаграммы Парето позволяет выделить факторные составляющие, воздействие на которые позволит изменить стабильность состояния системы.

5. На основании анализа Парето и диаграммы Исикавы становится возможна выработка оптимальных мер по устранению недостатков процесса преподавания дисциплины [5].

Примененная нами оценка качества преподавания дисциплины позволила определить тип системы преподавания дисциплины на кафедре как IV. Его характеристика: нестабильная система, в которой на фоне систематических факторов действуют немногочисленные особые причины отклонений.

После принятия управленческих решений после проведенного контроля КПД система перешла в состояние V типа (рис. 5). Его характеристика: нестабильная система, в которой на фоне случайных факторов действуют немногочисленные особые причины отклонений.

Вывод. В заключении нами сделан вывод о том, что качество подготовки специалиста определяется не только целями образования, но и реализацией всех педагогических приемов, в том числе и контроля качества преподавания дисциплины. Существующие методы контроля качества преподавания тем полнее отражают качество процесса подготовки специалиста, чем полнее реализуется принцип единства и целостности обучения.



Рис. 5. Изменение статистического состояния системы
(тип IV системы перешел в III тип системы)

Совершенствование методов обучения будущего врача с учетом комплексного подхода к преподаваемым дисциплинам и психологическим особенностям обучающихся позволит им в дальнейшем стать востребованными, конкурентоспособными специалистами, свести к минимуму количество совершаемых ими врачебных ошибок и облегчить их последствия.

Список литературы

1. Аванесов В.С. Основы научной организации педагогического контроля в высшей школе / В.С. Аванесов. – М.: МИСиС, 1989. – 167 с.

2. Агуреев И.Е., Атлас Е.Е. Прогноз развития ситуации для основных типов статистического состояния системы оказания медицинской помощи на основе применения автоматизированных технологий // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – №4. – С. 152–154.

3. Игнатъева Е.Ю. Менеджмент знаний в управлении качеством образовательного процесса в высшей школе: монография / Е.Ю. Игнатъева: НовГУ им. Ярослава Мудрого. – Великий Новгород, 2008. – 280 с.

4. Дианкина М.С. Профессионализм преподавателя высшей медицинской школы. – М., 2000. – 351 с.

5. Пальцев М.А., Перфильева Г.М., Денисов И.Н., Чекнев Б.М. Высшая медицинская школа России и Болонский процесс (интегрированный учебный план и кредитная система). – М.: ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, 2006. Вып. VIII. – С. 124–127.

УДК 616–006.04:57.034:576.32/34

РОЛЬ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Алибаев Д.Р.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: alibaevdmityr@gmail.com

Исследование посвящено изучению циркадных ритмов и нарушений в их работе с медико-диагностической точки зрения в свете формирования, развития и лечения онкологических заболеваний. Изучены циркадные ритмы и их биохимическая природа. Рассмотрены основные структурные компоненты клеточных часов и их участие в метаболизме как на клеточном, так и на организменном уровнях. Выявлены принципы взаимодействия клеточных часов с внешней средой и наиболее распространенные причины сбоев в их работе, способные привести к онкологическим заболеваниям. Оценено деструктивное воздействие позднего хронотипа на организм на разных уровнях организации живой материи, запускающее ряд онкогенных процессов. Отмечены воздействия отдельных компонентов клеточных часов на усиление и подавление развития опухолей. Рассмотрены возможности диагностики онкологических заболеваний по нарушению в работе определенных белков клеточных часов. Изучено прикладное значение хронобиологических знаний для более полного понимания патогенеза и изменений метаболической активности раковых клеток во времени, что в перспективе позволит более эффективно воздействовать на опухоли гораздо меньшими дозами препаратов и, следовательно, с меньшими побочными эффектами от лечения химио- и физиотерапией.

Ключевые слова: клеточные часы, онкологические заболевания, джет-лаг

ROLE OF CIRCADE RHYTHMS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

Alibaev D.R.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: alibaevdmityr@gmail.com

The study is devoted to the study of circadian rhythms and disorders in their work from a medical diagnostic point of view in the light of the formation, development and treatment of oncological diseases. Circadian rhythms and their biochemical nature were studied. The main structural components of cellular clocks and their participation in metabolism both at the cellular and at the organism level are considered. The principles of interaction of cellular clocks with the external environment and the most common causes of failures in their work, which can lead to cancer, are revealed. The destructive impact of the late chronotype on the organism at different levels of the organization of living matter, which triggers a number of oncogenic processes, has been evaluated. The effects of individual components of the cell clock on the enhancement and suppression of the development of tumors are noted. The possibilities of diagnosing oncological diseases due to disruption in the work of certain proteins of cellular clocks are considered. The practical significance of chronobiological knowledge has been studied for a more complete understanding of the pathogenesis and changes in the metabolic activity of cancer cells over time, which in the long term will make it possible to more effectively influence tumors with much lower doses of drugs and, therefore, with less side effects from chemo- and physiotherapy.

Keywords: cell clock, cancer, jet-lag

Занимая первое место по смертности, онкологические заболевания являются одной из малоизученных угроз существования человечества, поражая ткани человека на уровне клетки, поэтому изучение механизма клеточных часов и временной согласованности метаболизма в клетках, а также возможности воздействия на него позволят разработать новые более эффективные подходы в борьбе с этой болезнью.

Все живые организмы внутри клеток имеют собственные часы, которые посредством воздействия, в первую очередь, света, а также в зависимости от регулярности поступления пищи и физической активности (рис. 1) устанавливают с внешней средой прочную связь и подстраивают под неё физиологические и биохимические процессы как на клеточном, так и на организменном уровне [1].

Такое эволюционное приспособление возникло для упрощения скоординированной работы клеток организма в соответствии с окружающими условиями и позволяет значительное время обходиться без света, сохранив прежние ритмы. Например, достаточно сильное ощущение чувства голода перед обедом и чувство дискомфорта даже при небольших изменениях в часовых поясах [2].

Различают центральные часы, расположенные в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, и периферические, расположенные в клетках всех других органов и тканей, в разной степени зависимые и по-разному отсроченные от центральных при помощи нейрогуморальной регуляции [3]. Ритмы образуются при ежедневном повторяющемся каждые 24 часа взаимодействии компонентов молекулярных часов, включающих ос-

новную, дополнительную и регуляторную петли обратной связи (рис. 2) [3]. Однако сложная организация и разная чувстви-

тельность органов к определённым стимулам могут стать причиной ряда патологий, включая онкологические заболевания [4, 5].

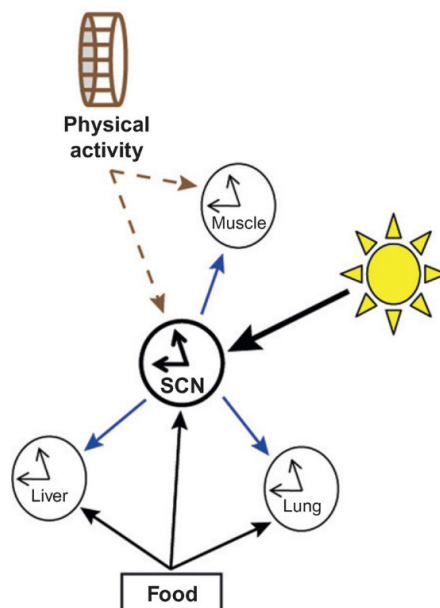


Рис. 1. Основные синхронизаторы клеточных часов с внешней средой [2]

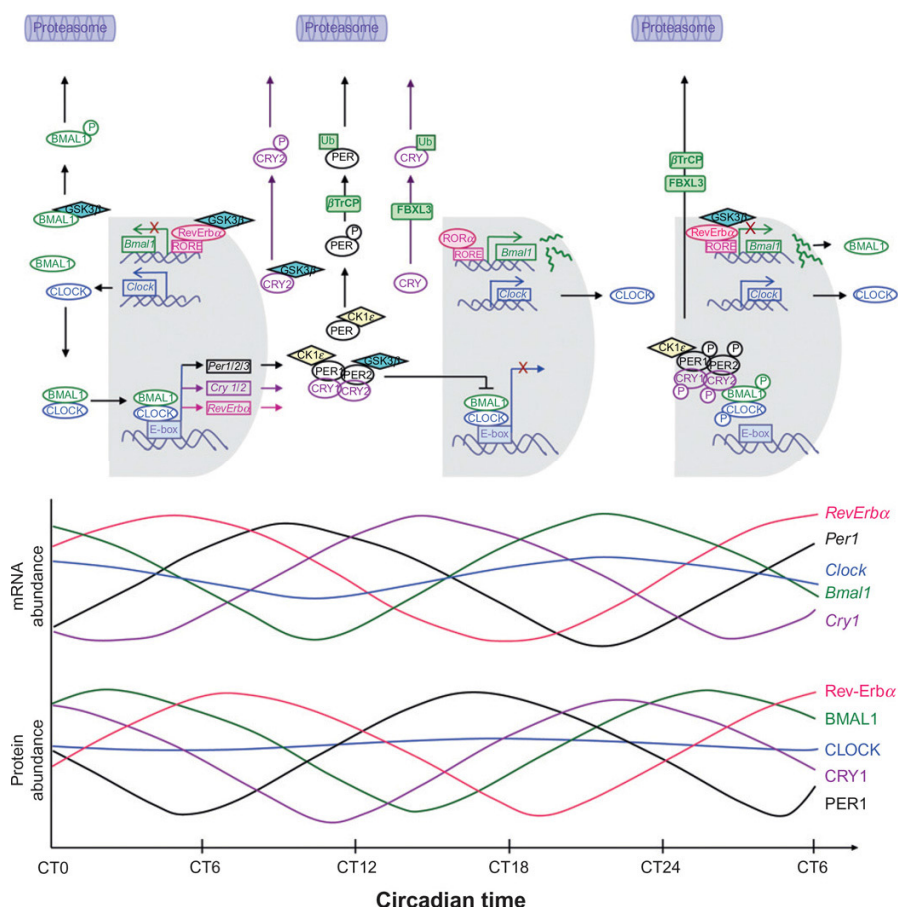


Рис. 2. Суточные превращения компонентов клеточных часов от пробуждения (CT0) до полудня следующего дня (CT6) для дневного животного в естественных условиях [2]

У пациентов с дезорганизацией клеточного метаболизма во времени отмечается высокий риск возникновения онкологических заболеваний и быстрого метастазирования, снижение эффективности противоракового лечения и выживаемости [5]. Одним из стимулов запуска раковых процессов может стать поздний хронотип – хроническое и наиболее опасное нарушение циркадных ритмов, результатом которого являются эрозии слизистой желудочно-кишечного тракта, постоянный стрессовый фактор и ожирение, по своей природе являющиеся деструктивными состояниями для человека, способными не только значительно повысить вероятность, но и стать первопричиной ракового заболевания [5–11].

Важное место в риске развития онкологических заболеваний с чувствительность организма к определённому фактору внешней

среды. Например, у слабовидящих людей периферические часы гораздо более автономны от центральных часов, реагирующих на свет, поэтому у них отмечается гораздо меньший риск возникновения рака [12].

На сегодняшний день выявлены прямые связи белков циркадных ритмов с возникновением и протеканием ряда онкологических заболеваний, в частности, с онкогенными вирусными инфекциями [6, 9, 12]. Например, между вирусом герпеса и убиквитин-специфической протеазой (HAUSP). Выявлено ингибирующее действие белков PER на убиквитин-лигазу MDM2 E3 водителя рака p53 и убиквитирующая стимуляция белков CRY на водитель рака c-MYC (рис. 3) [6, 8]. Другим примером является высокая корреляция между рецидивами у пациентов с раком молочной железы и поздним хронотипом [6, 9].

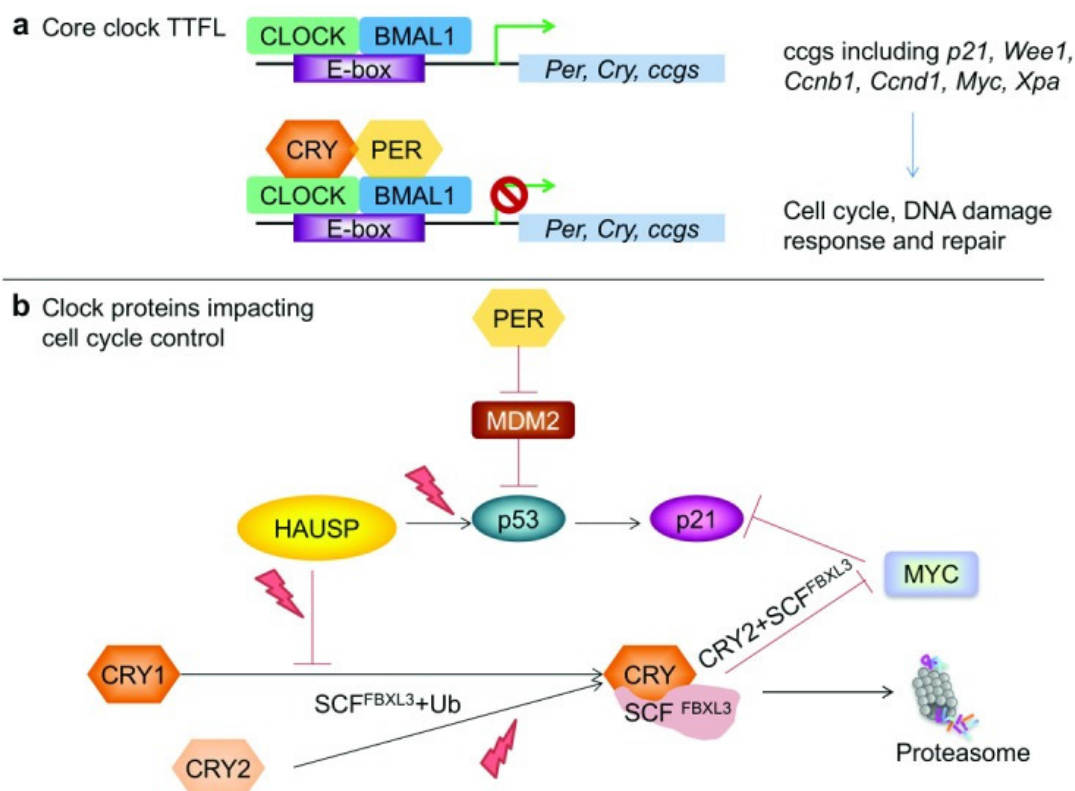


Рис. 3. а – образование белков клеточных часов семейств PER и CRY по принципу отрицательной обратной связи, б – связь этих белков с онкогенным действием вируса герпеса человека [6]

Выявлены механизмы связывания ДНК с помощью белков основной петли CLOCK и механизмы включения белком PER1 репаративных ферментов при двухцепочечных разрывах ДНК [9]. Выявлена роль белка BMAL1 в предотвращении колоректального рака, обусловленного воздействием γ -излучения. Белок Per1 обладает функцией подавления опухоли, в то время как Per2 усиливает пролиферацию патологических клеток у больных с раком молочной железы [9, 12].

Как правило, онкологические заболевания предполагают нарушения в работе циркадных ритмов на клеточном уровне в тканях (до 12 часов разницы), а также на системном уровне, широко распространены нарушения сна, несмотря на это даже на поздней стадии волны пролиферативной активности опухоли не дезорганизованы во времени и могут варьировать в зависимости от типа ткани и опухоли [6, 9]. Так как уже исследованы взаимосвязи многих видов рака человека и млекопитающих и изменения активности соответствующих компонентов клеточных часов и связанных с ними метаболических датчиков и рецепторов, противораковая терапия может предусматривать подавление роста опухоли путём воздействия цитотоксических веществ на клетки в момент клеточной пролиферации, тем самым повышая эффективность лечения [6].

Таким образом, нарушения циркадного ритма играют важнейшую роль в развитии и течении онкологических заболеваний. Хочется верить, что все те накопленные хронобиологические знания, мы сможем применять как в диагностике той или иной формы рака, так и для эффективного и, главное, своевременного лечения онкологических заболеваний.

Список литературы

1. Ralph E. Mistlberger Nonphotic Entrainment in Humans? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748730405277982> (Дата обращения: 10.02.2019).
2. Mellani Lefta Circadian Rhythms, the Molecular Clock, and Skeletal Muscle – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545213/> (Дата обращения 10.02.2019).
3. A. Mayeuf Louchart Skeletal muscle functions around the clock – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.12517> (Дата обращения: 10.02.2019).
4. Shawn D. Youngstedt Circadian Phase-Shifting Effects of Bright Light, Exercise, and Bright Light + Exercise [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.jcircadianrhythms.com/articles/10.5334/jcr.137/> (Дата обращения: 10.02.2019).
5. Joseph T. Bass The circadian clock system's influence in health and disease [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664921/> (Дата обращения: 10.02.2019).
6. Katja A. Lamia Ticking time bombs: connections between circadian clocks and cancer– [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664980/> (Дата обращения 10.02.2019).
7. Isabella M. Hower Circadian Rhythms, Exercise, and Cardiovascular Health – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.jcircadianrhythms.com/articles/10.5334/jcr.164/> (Дата обращения: 10.02.2019).
8. Kelly Glazer Baron. Circadian Misalignment and Health [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677771/> (Дата обращения: 10.02.2019).
9. Loning Fu. The Circadian Clock in Cancer Development and Therapy – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103166/> (Дата обращения: 10.02.2019).
10. Lihong Chen Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system Therapy – [Электронный ресурс] – Режим доступа – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381645/> (Дата обращения: 10.02.2019).
11. Martin E. Young Circadian Control of Cardiac Metabolism: Physiologic Roles and Pathologic Implications [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385788/> (Дата обращения: 10.02.2019).
12. Christos Savvidis. Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology– [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3521792/> (Дата обращения 10.02.2019).

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Аликин С.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: alikin.sergey.2013@mail.ru

Анафилактический шок – одно из самых грозных осложнений течения аллергических заболеваний. Термин «анафилаксия» (в переводе с греческого «беззащитность») впервые введен французскими учеными Рише Ш., Портье П. в 1902 году для обозначения необычной, иногда смертельной реакции у собак, возникающей при повторном введении антитоксической сыворотки утя и экстракта щупалец актиний. Вначале анафилаксия считалась экспериментальным феноменом, но затем она была описана и у людей. В настоящее время анафилаксию рассматривают как тяжелую, угрожающую жизни, генерализованную или системную реакцию гиперчувствительности, для которой характерно быстрое развитие и нарастание клинических симптомов, обуславливающих тяжесть состояния (в первую очередь, со стороны жизненно-важных органов) и нередко приводящую к гибели пациента. Под анафилактическим шоком в настоящее время понимают генерализованную аллергическую реакцию немедленного типа, возникающую при повторном попадании аллергена в организм, сопровождающуюся гипотензией и гипоперфузией жизненно важных органов. В статье дано определение понятия шока, рассмотрены вопросы классификации шоковых состояний, рассмотрены этиология, патогенез анафилактического шока, характеристика медиаторов, клинические проявления. Так как анафилактический шок является состоянием, угрожающим жизни больного, требует неотложной терапии, её принципы также рассмотрены в данной статье.

Ключевые слова: шок анафилактический

ANAPHYLACTIC SHOCK

Alikin S.V.

Perm State Medical University, Perm, e-mail: alikin.sergey.2013@mail.ru

Acute anaphylaxis – one of the most terrible complications of a course of allergic diseases. The term «anaphylaxis» (in translation from Greek «vulnerability») is introduced by the French scientists of Richet Sh., the Porter P. in 1902 for designation unusual, sometimes the deadly reaction at dogs arising at repeated administration of anti-toxic serum of an eel and extract of feelers actinium for the first time. In the beginning the anaphylaxis was considered as an experimental phenomenon, but then it was described also at people. Now the anaphylaxis is considered as heavy, life-endangering, generalized or system reaction of hypersensitivity of which fast development and increase of the clinical symptoms causing weight of a state (first of all is characteristic, from vitals) and the patient who is quite often leading to death. Now understand the generalized allergic reaction of immediate type arising at repeated hit of allergen in an organism, which is followed by hypotension and hypoperfusion of vitals as an acute anaphylaxis. In article definition of a concept of shock is given, questions of classification of depressed cases are considered, the etiology, a pathogeny of an acute anaphylaxis, characteristic of mediators, clinical manifestations are considered. As the acute anaphylaxis is a state, life-endangering the patient, demands emergency treatment, its principles are also considered in this article

Keywords: anaphylactic shock

Шок – патологический процесс, характеризующийся острой системной, органной и тканевой гипоперфузией, неспособностью вследствие этого обеспечить адекватный аэробный клеточный метаболизм, и проявляющийся прогрессирующей полиорганной дисфункцией [1].

При шоке недостаточность тканевого кровообращения может быть результатом гиповолемии (гиповолемический шок, для которого характерна абсолютная гиповолемия – геморрагический, ожоговый), нарушения распределения крови с патологическим ее депонированием, увеличением ёмкости сосудистого русла (перераспределительный шок) и относительной гиповолемией (анафилактический, септический), кардиогенный шок с первичным снижением насосной функции сердца [2].

Таким образом, шок – это синдром тканевой гипокции, гипоперфузии жизненно-важных органов, проявляющийся гипотензией, гипоксией (тканевой) и гипотермией как следствием вышеперечисленного [3].

Анафилактический шок – анафилаксия с выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического АД ниже 90 мм рт.ст или на 30% от исходного уровня, в результате чего регистрируются признаки недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах) (определение World Allergy Organization) [3].

Этиология

Анафилактический шок возникает при попадании аллергена парентерально (чаще всего), перкутанно, энтерально,

реже – ингаляционно. К аллергенам, провоцирующим развитие анафилактического шока, относятся:

- на догоспитальном этапе: пищевые продукты (у детей до трех лет – молоко, куриное яйцо, в более старшем возрасте – орехи, морепродукты), укусы перепончатокрылых насекомых (ос, пчел, шмелей, шершней, муравьев), пыльцевые аллергены деревьев, трав, домашняя пыль;

- на госпитальном этапе: лекарственные средства (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики), иммуноглобулины для в/в введения, рентгеноконтрастные препараты, вакцины, сыворотки, латекс.

Патогенез

Пусковым механизмом в патогенезе анафилактического шока является реакция «антиген+антитело», в результате чего активируются протеиназы крови, высвобождаются из тучных клеток гистамин, серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывающие первичную дилатацию сосудов сопротивления. При этом виде шока отсутствует эректильная фаза, понижается периферическое сопротивление и развивается артериальная гипотензия [4].

По механизму развития анафилактический шок относится к аллергическим реакциям немедленного типа, протекающим по классификации Джелла и Кумбса (1975) по первому типу (реагиновому или анафилактическому). В его течении выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую [5].

1. Иммунологическая стадия. В ответ на первичное попадание аллергена в организм вырабатываются иммуноглобулины класса Е – реагены, которые фиксируются на базофилах и тучных клетках соединительной ткани, находящихся вблизи сосудов (так называемые клетки-мишени I порядка). Основная биологическая функция IgE-антител заключается в таком связывании с клетками и тканями, которое обеспечивает феномен сенсибилизации.

$$\text{Антиген} + \text{макрофаг} \xrightarrow{\text{IL}_1} \text{T-хелпер} \xrightarrow{\text{IL}_4} \text{Плазмоцит} \rightarrow \text{В-лимфоцит} \rightarrow \text{пул IgE [6].}$$

2. Патохимическая стадия характеризуется выделением клетками-мишенями I порядка медиаторов аллергических реакций. При повторном попадании аллергена образуется комплекс «антиген+антитело», из этих клеток вследствие дегрануляции выделяются медиаторы: гистамин, гепарин,

медленно реагирующая субстанция анафилаксии, серотонин, активируется калликреин-кининовая система и др.

Гистамин повышает проницаемость клеточных мембран, вызывает расширение микроциркуляторных сосудов и увеличивает их проницаемость. Происходит это за счет активации H_1 -рецепторов и сокращения эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, результатом чего является развитие отека. Кроме того, гистамин усиливает процессы микроциркуляции, вызывает усиленное склеивание лейкоцитов, преходящий стаз, спазм гладкой мускулатуры легких и кишечника, повышает секрецию слизи в верхних дыхательных путях, выделение пищеварительных соков, слюны, слез, желудочного сока. Гистамин возбуждает также чувствительные окончания болевых нервов. Образуется он путем декарбоксилирования гистидина ферментом гистидиндекарбоксилазой.

Брадикинин. При аллергических реакциях также активируется калликреин-кининовая система плазмы, ключевым веществом которой является брадикинин. Он расширяет преимущественно мелкие кровеносные сосуды, повышает их проницаемость (в этом плане в 10–15 раз активнее гистамина [7]), снижает тонус артериол, что обуславливает гипотензивный эффект.

Простагландины – метаболиты арахидоновой кислоты. Синтезируются всеми клетками организма за исключением эритроцитов, стимулом к их синтезу служит повреждение клеток и тканей. Простагландины стимулируют высвобождение медиаторов тучными клетками, влияют на гладкие мышцы бронхов (констрикторное действие), оказывают гипотензивное действие.

Медленно реагирующая субстанция анафилаксии, или МРС-А – это группа веществ, представляющих серосодержащие ненасыщенные жирные кислоты. МРС-А в основном выделяется тучными клетками. Аллерген стимулирует синтез МРС-А в тучных клетках. Вызывает медленное сокращение гладкой мышцы, в отличие от гистамина.

Серотонин содержится в тромбоцитах, селезенке, нервной ткани и тучных клетках. При повреждении клеток он высвобождается, регулирует давление в микроциркуляторном русле, вызывая констрикцию собирательных венул, увеличивает проницаемость посткапиллярных венул, регули-

рует проведение возбуждения в ЦНС и проницаемость клеточных мембран.

Таким образом, основную роль в патогенезе анафилактического шока играют: расширение артериол и прекапилляров, повышение сосудистой проницаемости, спазм гладкой мускулатуры бронхов, увеличение секреции слизи, обуславливающее нарушение легочной вентиляции вследствие массивного выброса медиаторов.

3. Патологическая стадия (стадия клинических проявлений).

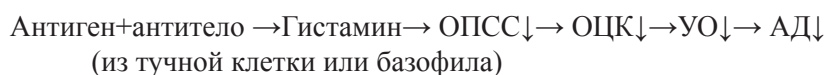
Анализируя точки приложения в действии медиаторов аллергических реакций, можно выделить три главных звена патогенеза:

- гладкомышечный компонент;
- сосудистый компонент (повышение проницаемости стенки сосуда);
- нервный компонент.

Классическим объектом анафилактического шока является морская свинка [7]. Анафилаксия – это повышенная чувствительность организма к повторному, парентеральному введению чужеродного белка. Свинку сенсибилизируют парентеральным введением 0,1–0,2 мл лошадиной сыворотки (доза, в 10 раз превышающая минимальную сенсибилизирующую дозу), но можно использовать и меньшую дозировку. Период сенсибилизации 12–14 дней. Затем в сосуды вводят разрешающую дозу аллергена 1,0 мл той же сыворотки. Через несколько секунд после введения разрешающей дозы свинка начинает испытывать беспокойство, почесывать мордочку, на ней взъерошивается шерсть – нервный компонент. Затем появляется одышка – спазм бронхиол – непроизвольное мочеиспускание, дефекация – гладкомышечный компонент. Развиваются судороги. Свинка падает на бок. Кровяное давление сначала повышается, а затем падает – сосудистый компонент. Анафилактический шок характеризуется повышением тонуса парасимпатической нервной системы.

Животное погибает при явлениях асфиксии от паралича дыхательного центра – у морской свинки в клинике анафилактического шока преобладает спазм бронхиол. На вскрытии находят очаги эмфиземы и ателектаза в легких, легкие эмфизематозно расширены, закрывают сердце.

Схема развития анафилактического шока при повторном попадании антигена:



Примечание. ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ОЦК – объем циркулирующей крови; УО – ударный объем (сердца); АД – артериальное давление.

Клиника

Клинические проявления анафилаксии чаще всего развиваются в течение нескольких минут – одного часа после взаимодействия с аллергеном.

Основные симптомы анафилаксии:

- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: резкое снижение АД, развитие острой сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца;
- нарушения со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, отек слизистой дыхательных путей;
- нарушение мозгового кровообращения, судороги;
- гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота);
- состояние кожных покровов и слизистых: уртикарные высыпания, ангиоотек, гиперемия, кожный зуд, на более поздних стадиях – бледность, холодный пот, цианоз губ. Отсутствие симптомов со стороны кожных покровов не исключает диагноз анафилаксии! [3].

Принципы терапии

1. Этиотропная: немедленно прекратить дальнейшее поступление предполагаемого аллергена в организм [8];

2. Патогенетическая:

Для устранения основного патогенетического фактора АШ (системной гипотензии) необходимо введение адреналина, который является прямым биологическим антагонистом гистамина [6, 9].

Введение больших доз глюкокортикоидов, особенно в первые минуты лечения, оказывает положительное инотропное влияние на сердце, уменьшает спазм почечных сосудов и проницаемость капилляров; устраняет адгезивные свойства форменных элементов крови; восстанавливает сниженную осмотическую внутри- и внеклеточную жидкостных пространств. Помимо перечисленных свойств, ГКС стабилизируют мембраны лизосом, подавляют выход протеолитических ферментов, снижают проницаемость капилляров, обеспечивают антигистаминный эффект [10].

Инфузионная терапия обеспечивается растворами кристаллоидов, скорость и объем введения, которых определяется состоянием гемодинамики. Растворы коллоидов

назначаются таким пациентам с осторожностью и только при резистентной к терапии гипотензии [95].

Антигистаминные препараты обладают в десятки раз более слабым десенсибилизирующим и мембраностабилизирующим эффектом по сравнению с глюкокортикоидами, что само по себе делает их использование нецелесообразным при лечении анафилактического шока, почти все препараты этой группы обладают слабовыраженным ганглиоблокирующим эффектом, который наиболее четко проявляется при исходной гипотензии. Исходя из вышеизложенного, использование антигистаминных препаратов при оказании экстренной помощи больным, находящимся в состоянии анафилактического шока, не показано [3].

3. Симптоматическая: при гипотензии – терапия вазопрессорами, при бронхоспазме – применение бронхолитиков, при сохраняющейся дыхательной недостаточности – оксигенотерапия, ИВЛ

Список литературы

1. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации / под ред. С.Ф. Багненко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 872 с.

2. Левитэ Е.М., Бобринская И.Г. Введение в анестезиологию-реаниматологию. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 256 с.

3. Сумин С.А., Шаповалов К.Г. Анестезиология-реаниматология: Учебник для подготовки кадров высшей квалификации в 2 т. – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – Т.1 – 968 с., Т.2 – 744 с.

4. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самodelкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии. – Пермь: ПГНИУ, 2014. – 324 с.

5. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология. Цветной атлас. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 288 с.

6. Кулагин А.Е. Шок: патогенез, классификация, принципы неотложной терапии у детей. – Минск: БГМУ, 2017. – 44 с.

7. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патопфизиология. Учебник. – М.: Вече, 2001. – 704 с.

8. Серебрякова О.В. Неотложная помощь при различных видах шока: Учебное пособие / О.В. Серебрякова, Е.И. Маякова, Е.Н. Романова, В.И. Просяник, Н.В. Муха, М.И. Мочалова, Е.В. Казанцева, А.М. Мироманов, В.А. Сизоненко, К.Г. Шаповалов, Емельянова А.Н., Серкин Д.М. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2015. – 82 с.

9. Прасмыцкий О.Т., Ялонский И.З. Анафилактический шок. – Минск: БГМУ, 2015. – 32 с.

10. Гаркави А.В., Кавалерский Г.М. Медицина чрезвычайных ситуаций: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 352 с.

УДК 618.3–06

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ HELLP-СИНДРОМА

Башкова Д.И.

*ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: ariabashkova@gmail.com*

HELLP синдром – это осложнение нормально протекающей беременности, которое может повлечь за собой угрозу жизни матери и плода, характеризующееся гемолизом (Hemolysis), повышением уровня печеночных ферментов (Elevated Liver Enzymes Level) и снижением уровня тромбоцитов (Low Platelets Level). Дополнительно неизвестны причины возникновения заболевания, но считается, что к факторам риска могут быть отнесены возраст, многоплодная беременность, белая раса или европеоидный тип, а также неблагоприятные исходы предыдущих беременностей. Симптомы и признаки, такие как гипертензия, протеинурия, слабость, утомляемость, боли, желтуха и др., могут также сопровождать другие заболевания, например, преэклампсию. Но все проявления HELLP-синдрома могут привести к материнским осложнениям: гематологические: ДВС-синдром, кровотечения, гематома, сердечно-сосудистые: остановка сердца, ишемия миокарда, дыхательные: отек легких, легочная недостаточность, эмболии, респираторный дистресс-синдром, ЦНС: кровоизлияние/инсульт, отек мозга, тромбоз центральных вен, отслойка сетчатки, мочевыводящая система: острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, требующая диализа, инфекции. Относительно плода также возможны неонатальные осложнения HELLP-синдрома: преждевременные роды, задержка внутриутробного роста, тромбоцитопения. В связи с тем, что патофизиологические основы HELLP-синдрома недостаточно выяснены имеет смысл собрать и обобщить имеющиеся данные относительно данного синдрома.

Ключевые слова: HELLP, гемолиз, акушерские осложнения, преэклампсия

PATHOGENETIC BASES OF HELLP SYNDROME

Bashkova D.I.

Academician Y.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: ariabashkova@gmail.com

HELLP syndrome is a complication of a normal pregnancy that can lead to a threat to the life of the mother and fetus, characterized by hemolysis (Hemolysis), an increase in the level of liver enzymes (Elevated Liver Enzymes Level) and a decrease in the level of platelets (Low Platelets Level). The causes of the disease are not known for certain, but it is believed that risk factors may include age, multiple pregnancy, white race or Caucasoid type, as well as adverse outcomes of previous pregnancies. Symptoms and signs, such as hypertension, proteinuria, weakness, fatigue, pain, jaundice, etc., may also accompany other diseases, such as preeclampsia. But all manifestations of HELLP-syndrome can lead to maternal complications: hematological: DIC-syndrome, bleeding, hematoma, cardiovascular: cardiac arrest, myocardial ischemia, respiratory: pulmonary edema, pulmonary insufficiency, embolism, respiratory distress syndrome, CNS: hemorrhage/stroke, brain edema, Central vein thrombosis, retinal detachment, urinary system: acute renal failure, chronic renal failure insufficiency requiring dialysis, infection. Regarding the fetus, neonatal complications of HELLP syndrome are also possible: premature birth, intrauterine growth retardation, thrombocytopenia. Due to the fact that the pathophysiological basis of HELLP-syndrome is not sufficiently clarified, it makes sense to collect and summarize the available data on this syndrome.

Keywords: HELLP, hemolysis, obstetric complications, preeclampsia

HELLP-синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, гемолитической анемией и дисфункцией печени, возникающей в результате микроваскулярной эндотелиальной активации и травм клеток.

Первые шаги в изучении HELLP-синдрома были совершены в начале 20 века, однако именно в 1982 году L. Weinstein дал современное название данному синдрому. HELLP-синдром встречается в 0,1–0,6% случаев всех беременностей и в 4–12% беременностей у пациенток с преэклампсией и обычно проявляется между 27 недель и периодом родов либо в послеродовой период (15–30% случаев) [1].

Имеется несколько взглядов относительно причин возникновения и развития данного синдрома.

1. HELLP – синдром долгое время рассматривался как вариант преэклампсии. Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, которое возникает во второй половине беременности (соответственно после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с развитием протеинурией, нередко, отеком, и возникновение проявлений полиорганной (затрагивающей несколько органов) и/или полисистемной (влияющей на органы в рамках одного системного комплекса) дисфункции или недостаточности.

При развитии преэклампсии возникает дефектное плацентарное ремоделирование сосудов на 16–22 недели беременности с вторичной волной трофобластической инвазии в децидуальную оболочку эндо-

трия. Возникшие изменения приводят к неадекватной перфузии плаценты недостаточной для функционирования и развития плода.

В ответ плацента высвобождает биологически активные вещества, плацентарные факторы такие как растворимый сосудистый эндотелиальный фактор роста 1 (sVEGFR-1), который связывается с сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и плацентарным фактором роста (PGF), вызывая дисфункцию эндотелиальных клеток и клеток плаценты, предотвращая возможность их связывания с эндотелиальными клеточными рецепторами. В результате возникает гипертензия, протеинурия и повышение активности тромбоцитов и их склонности к агрегации.

Более того, активация коагуляционного каскада вызывает уменьшение количества тромбоцитов в связи с их адгезией на поврежденный и активированный эндотелий сосудов, также к развитию микроангиопатического гемолиза, вызванному сдвигом эритроцитов, когда они проходят через капилляры с отложениями тромбоцитов. Мультиорганный микроваскулярная травма и некротические изменения, возникающие в капиллярах, способствуют возникновению печеночной дисфункции, способствующую развитию Hellp – синдрома [2].

2. Острое материнское иммунное отторжение возникает в связи с реакцией иммунокомпетентных материнских клеток с генетически отличными клетками плода, которые меняют иммунный баланс матери и плода и вызывающее эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов и агрегацию, и артериальную гипертензию [3].

3. Врожденные ошибки окислительно-метаболизма жирных кислот, мутации длинных и средних цепей жирных кислот, которые являются причиной повреждения печени в результате недостаточного митохондриального окисления жирных кислот, требуемых для синтеза кетонных тел [4].

4. Применение лекарственных препаратов [1]. Таких как, например, хлорамфеникол или тетрациклины.

Развитие данного синдрома следует рассматривать с двух позиций: плацентарной (плод) и материнской.

Плацентарный патогенез HELLP

Синцитиотрофобластическая мембрана, которая разделяет материнскую и эмбриональную кровь имеет аномальную морфологию границ при ПЭ и HELLP. Активация плацентарного протеина 13 (ПП13) аномально при обоих синдромах, осложняющих протекающую беременность.

Высокая концентрация плацентарного протеина-13 в материнской крови в 3 триместре отражает проникновение ПП13 через апонекротический край мембраны. Абнормальная концентрация ПП13 и появление других ангиогенных факторов, которые испускаются плацентой, возникает при HELLP и преэклампсии в 3 триместре и после него [2]. В околоплодной жидкости уровень плацентарного протеина-13 одинаково повышен при преэклампсии и HELLP, однако в пуповинной крови плацентарный протеин-13 снижен при преэклампсии и в несколько раз выше при HELLP [2]. Высокий уровень ПП13 в пуповинной крови может быть результатом абнормального проникновения плацентарного протеина-13 из синцитотрофобласта.

Повышение уровня антиангиогенных факторов вызывает материнскую сосудистую эндотелиальную дисфункцию, которая вызывает артериальную гипертензию и гломерулярный эндотелиоз [5].

Были проведены опыты доказывающие, что повышение уровня sFlt 1 (Растворимый fms-подобный тирозинкиназа 1) у беременных мышей может вызывать развитие преэклампсии. Повышение sEng (Растворимый эндоглин) в крови беременных мышей совместно с sFlt1 вызывает синдром схожий своими клиническими проявлениями с человеческим HELLP [6].

Плацентарные выбросы биологически активных веществ при HELLP могут вызывать образование воспалительных цитокинов в материнском кровотоке [7].

В крови беременных женщин концентрация эмбриональной мРНК, кодирующей Flt-1(VEGFR-1) и эндоглин в несколько раз выше при HELLP чем в ранний период преэклампсии [2].

Уровень растворимого HLA-DR в материнской крови повышается во второй и третий триместр беременности. Повышение sHLA-DR при HELLP интерпретируется как ответная реакция иммунной системы матери против циркулирующих клеток плода, которые экспрессируют отцовские антигены [2].

Патогенетические механизмы матери

Установлено, что воспалительный ответ нормально протекающей беременности усиливается сильнее при HELLP чем при преэклампсии [7]. Быстрое развития ДВС-синдрома при HELLP развиваться остро. Воспалительный ответ с активацией коагуляции и комплемента обусловлена частицами синцитотрофобласта и другими плацентарными веществами, которые взаимодействуют с иммунными клетками

матери и клетками эндотелия [8]. Концентрация в материнской крови С-реактивного белка, IL-6 и TNF- α больше повышается при HELLP чем при преэклампсии.

Нарушение регуляции системы комплемента может привести к тромботической микроангиопатии и развитию HELLP-синдрома. Активация сосудистых эндотелиальных клеток активирует фактор фон Виллебранда (антигеморрагический сосудистый фактор), который запускает коагуляционный каскад реакций, приводящий к агрегации тромбоцитов и который может вызывать прилипание тромбоцитов к внутренней оболочке сосудов и повышенному тромбообразованию [2].

Повреждение гепатоцитов вызывается производимым плацентой цитокином FasL(CD95L), который токсичен для клеток печени. Содержание FasL в материнской крови выше при HELLP чем при преэклампсии. FasL триггеры продукции TNF- α , которые могут индуцировать развитие некроза и апоптоза [2]. А гибель клеток гепатоцитов под действием данного цитокина соответственно приводит к нарушению функций печени и возникновению желтушности кожных покровов беременной женщины.

HELLP-синдром обычно проявляется между 27 недель беременности и родами при возрасте женщины в среднем 25 лет.

Существует широкий диапазон симптомов, которые не являясь диагностическими, могут возникать у пациенток с HELLP-синдромом.

Например, тошнота, рвота, эпигастральные боли и боли в правом верхнем квадранте, головные боли, визуальные изменения и желтуха [9]. В дополнение, у пациенток может развиваться независимый отек, который может быть периорбитальным либо отек конечностей. У некоторых беременных женщин с данным синдромом при осмотре легких может проявляться потрескивающий звук в случае развития отека легких или возникновение диспноэ [10].

Также HELLP-синдром может вызывать у пациенток: ДВС-синдром, отслойку плаценты, острую почечную недостаточность, отек легких. [11]

В таком случае заболеваемость и смертность младенца может достигать 9–24% и обычно возникает в результате отслойки плаценты, внутриматочной асфиксии или преждевременных родов [1].

Дифференциальная диагностика HELLP синдрома весьма непростая. К заболеваниям, с которыми необходимо дифференцировать HELLP-синдром относятся [11]:

1. Отслойка плаценты.
2. Острый жировой гепатоз беременных.

3. Анемия и тромбоцитопения.
4. Антифосфолипидный синдром в совокупности с беременностью.
5. Эклампсия.
6. Гемолитическая анемия.
7. Гемолитический Уремический синдром.
8. Рвота беременных.
9. Гипертензия и возникновение сопутствующей беременности.
10. Нефролитиаз.
11. Язвенная болезнь.
12. Преэклампсия.
13. Тромбоцитопения беременных.
14. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.
15. Вирусный гепатит.
16. Цитомегаловирусная инфекция и инфекционный мононуклеоз [1].
17. Кокаиновая наркомания [1].

Список литературы

1. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – 2009 – С. 311–316.
2. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – №166 – P. 117–123.
3. Zhou Y., McMaster M., Woo K. et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome // *Am. J. Pathol.* – 2002. – V. 160. – P. 1405–1423.
4. Nelson J., Lewis B., Walters B. The HELLP syndrome associated with fetal medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency // *Journal of Inherited Metabolic Diseases*. – 2000. – V.23. – P. 518–519.
5. James J.L., Whitley G.S., Cartwright J.E. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces // *Journal of Pathology*. – 2010. – V. 221. – P. 363–378.
6. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // *Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – V. 111. – P. 649–658.
7. Landi B., Tranquilli A.L. HELLP syndrome and placental inflammatory pathology // *Minerva Ginecologica*. – 2008. – V. 60. – P.389–398.
8. van der Post JAM, Lok CAR, Boer K., Sturk A., Sargent I.L., Nieuwland R. The function of microparticles in preeclampsia // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2011. – V. 37. – P. 146–152.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. HELLP-синдром // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – Т. 8; №2. – С. 61–68.
10. Lichtman M., Kipps T., Seligsohn U., Kaushansky K., Prchal J. Hemolytic Anemia resulting from physical injury to Red Cells. *Williams Hematology*, Eighth Edition. 8. McGraw-Hill Companies; 2010. Chapter 50.
11. Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л. Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях. Эклампсия, HELLP-синдром // *Анестезиология и реаниматология*. – 2013. – №5. – С. 75–81.

УДК 577.114.7

ВЛИЯНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Баштанова А.А.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: arinebashtanova@gmail.com*

При избыточной концентрации АФК вызывают генетические мутации, повреждают ДНК, клеточную мембрану, хроматин и способствуют развитию канцерогенеза. Системы образования АФК возникают во всех отделах клетки спонтанно или с участием ферментов. АФК продуцирует в большей степени дыхательная цепь митохондрий. Также АФК поддерживают иммунную защиту организма усиливая синтез цитокинов и иммунных рецепторов. В реакциях АФК с ненасыщенными жирными кислотами происходит свободно-радикальный процесс – перекисное окисление липидов (ПОЛ), который должен контролироваться на определенном уровне. Активация ПОЛ сигнализирует о наличии в организме патологий, таких как онкологические заболевания. При высоком уровне содержания АФК происходит окислительный стресс, который приводит к повреждению наиболее важных биологических молекул – нуклеиновых кислот, белков, липидов. В настоящее время окислительный стресс в организме рассматривается как универсальный неспецифический механизм инициации опухолевого роста, процесс окислительного стресса осуществляет антителозависимую цитотоксичность. При активации фагоцитов, которая возникает при контакте плазматической мембраны с опухолевой клеткой, при этом возникает состояние – респираторный взрыв.

Ключевые слова: канцерогенез, фагоциты, активные формы кислорода, NADPH-оксидаза

THE ROLE OF OXIDATIVE SYSTEMS IN THE DEVELOPMENT OF CARCINOGENESIS

Bashtanova A.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: arinebashtanova@gmail.com

When excessive concentrations of ROS cause genetic mutations, damage the DNA, cell membrane, chromatin and contribute to the development of carcinogenesis. ROS education systems occur in all parts of the cell spontaneously or with the participation of enzymes. ROS produces a greater mitochondrial respiratory chain. ROS also support the body's immune defense by enhancing the synthesis of cytokines and immune receptors. In the reactions of ROS with unsaturated fatty acids, a free-radical process occurs – lipid peroxidation (LPO), which must be controlled at a certain level. The activation of the FLOOR signals the presence of pathologies in the body, such as cancer. At high levels of ROS, oxidative stress occurs, which causes damage to the most important biological molecules – nucleic acids, proteins, and lipids. Currently, oxidative stress in the body is considered as a universal nonspecific mechanism for the initiation of tumor growth, the process of oxidative stress provides antibody-dependent cytotoxicity. With the activation of phagocytes, which occurs when the plasma membrane contacts the tumor cell, a state occurs – a respiratory burst.

Keywords: carcinogenesis, phagocytes, reactive oxygen species, NADPH oxidase

Канцерогенез является сложным патофизиологическим процессом возникновения и развития опухоли. В последние годы широкое признание получила свободно-радикальная теория канцерогенеза.

Активные формы кислорода (АФК) – это группа свободно-радикальных молекул, являющихся частично восстановленными производными кислорода, обладающими очень мощной окислительной способностью. К ним относятся: супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($OH^\cdot$), синглетный кислород (1O_2), гипогалоиды и другие. Зачастую они являются побочными продуктами работы дыхательной цепи – группы митохондриальных белков, утилизирующих кислород и непрерывно поставляющих клетке энергию в форме АТФ. Системы образования АФК возникают во всех отделах клетки спонтанно или с участием ферментов. Существенный вклад в этот процесс вносит дыхательная цепь митохондрий при низкой

концентрации АДФ. Важную роль играет цитохром P-450, локализованный в эндоплазматической сети. Также АФК вырабатывается ферментами с участием NADPH в плазматической мембране фагоцитов [1].

АФК необходимы для иммунной защиты, так как усиливают синтез цитокинов и иммунных рецепторов, способствуют выходу лейкоцитов в ткани, лизировать фагцитированные бактерии, подавляют синтез ДНК и деление клеток и могут активировать апоптоз, что предупреждает прогрессирование опухолевых процессов.

АФК, вызывая генетические мутации, играют существенную роль на всех этапах канцерогенеза. Считается, что они вызывают мутаций больше, чем алкилирующие вещества. Действие АФК заключается в повреждении хроматина, ДНК, клеточных мембран, кальциевых каналов, что вызывает нарушение поступления кальция в клетку. Наиболее

реактивная форма АФК – $\text{OH}^\cdot$ -радикал вызывает разрывы цепей ДНК, повреждение хромосом, что, в свою очередь, запускают механизмы повреждения и гибели клеток, а также их злокачественного перерождения. Мутации под действием АФК в половых клетках, служат источником наследуемых онкологических заболеваний [2].

При реакции АФК с ненасыщенными жирными кислотами плазматических мембран происходит перекисное окисление липидов (ПОЛ) – свободно-радикальный процесс, постоянно протекающий в организме. В норме он поддерживается на определенном уровне.

Активация ПОЛ характерна при таком патологическом состоянии как канцерогенез, который является многоступенчатым процессом накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к развитию разнообразных форм рака.

При избыточной концентрации АФК повреждают клетки и способствуют развитию острых воспалительных и злокачественных процессов. Высвобождение АФК в ходе «респираторного взрыва» происходит в фагосомы и в окружающую среду, при этом бактериальные клетки теряют свою биологическую активность, также при этом могут повреждаться сами фагоциты и здоровые нормальные ткани.

При чрезмерном накоплении АФК, пероксидов и окисленных продуктов происходит окислительный стресс, который способствует разрушению фагоцитируемого объекта. В этом случае АФК выделяются во внешнюю среду. Это универсальный эффекторный механизм фагоцита. Окислительный стресс приводит к повреждению наиболее важных биологических молекул – нуклеиновых кислот, белков, липидов. В настоящее время окислительный стресс в организме рассматривается как универсальный неспецифический механизм инициации опухолевого роста [3].

Получая сигнал от лимфоцита, с помощью антител, взаимодействующих с Fc-рецепторами фагоцита, процесс окислительного стресса осуществляет антителозависимую цитотоксичность. Активация фагоцитов заключается в повышении проницаемости цитоплазматической мембраны и перестройке клеточного метаболизма, опосредованной повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция, активированием аденилатциклазы и протеинкиназы C. В активированных фагоцитах

значительно усиливается окисление глюкозы по апотомическому пути (пентозофосфатный цикл) и резко (в десятки раз) усиливается потребление кислорода. Последнее обстоятельство, а также внезапность и скорость, с которой возникают и развиваются эти реакции, послужили основанием для того, чтобы назвать это явление «респираторным « взрывом – одним из универсальных проявлений реактивности фагоцитирующих клеток. Основной механизм сводится к активации фагоцитов в результате контакта плазматической мембраны с опухолевой клеткой, что стимулирует активность цитоплазматического ферментного комплекса NADPH-оксидазы, который катализирует перенос электронов с NADPH на молекулярный кислород с образованием супероксидного анион-радикала [4].

NADPH-оксидаза представляет собой мультикомпонентную систему, состоящую из мембраносвязанных и цитозольных компонентов. В ее состав входят два интегральных мембранных белка, четыре цитозольных белка: $p40^{\text{phox}}$, $p47^{\text{phox}}$, $p67^{\text{phox}}$ и гуанин-нуклеотидсвязывающий белок Rac2. Фермент локализован на мембране таким образом, что NADPH-связывающий центр направлен внутрь клетки, а супероксиданион-связывающий центр расположен на внешней стороне мембраны. В результате молекулярный кислород восстанавливается на внутренней поверхности мембраны, а супероксидный анион-радикал выделяется в среду окружающую фагоцит. Убыль NADPH по механизму обратной связи стимулирует пентозофосфатный цикл окисления глюкозы, восполняющий фонд НАДФН [5].

Сборка и активация комплекса NADPH оксидазы происходит следующим образом:

Стимуляция нейтрофила вызывает переход Rac в активную форму и фосфорилирование цитозольных компонентов $p47^{\text{phox}}$ и $p67^{\text{phox}}$. Эти субъединицы транслоцируются к мембране и связываются с $p22^{\text{phox}}$ и $gp91^{\text{phox}}$, что инициирует продукцию АФК.

Субъединицы $p22^{\text{phox}}$ и $gp91^{\text{phox}}$ образуют гетеродимерный флавопротеин, известный как цитохром b_{558} , который локализован в мембранах секреторных везикул и специфических гранул. Субъединица $gp91^{\text{phox}}$ является гликозилированной р-субъединицей цитохрома b_{558} , $p22^{\text{phox}}$ -а-субъединицей. Стабильность каждой субъединицы флавоцитохрома b зависит от гетеродимерной формации таким образом, что мутации как $gp91^{\text{phox}}$ так и $p22^{\text{phox}}$ приводят к отсутствию обоих субъединиц на клеточной поверхности.

Цитохром Fe_{558} содержит одну молекулу флавина и два гема, которые образуют электронно-транспортную цепь NADPH оксидазы. Экспериментально показано, что цитохром b_{558} способен генерировать $0\sim$, в отсутствии других компонентов NADPH оксидазы [5].

Белок $\text{gp91}^{\text{phox}}$ рассматривается как член семейства NOX-белков, которые экспрессируются в фагоцитирующих клетках, и имеют множество функций, не относящихся к антимикробной активности.

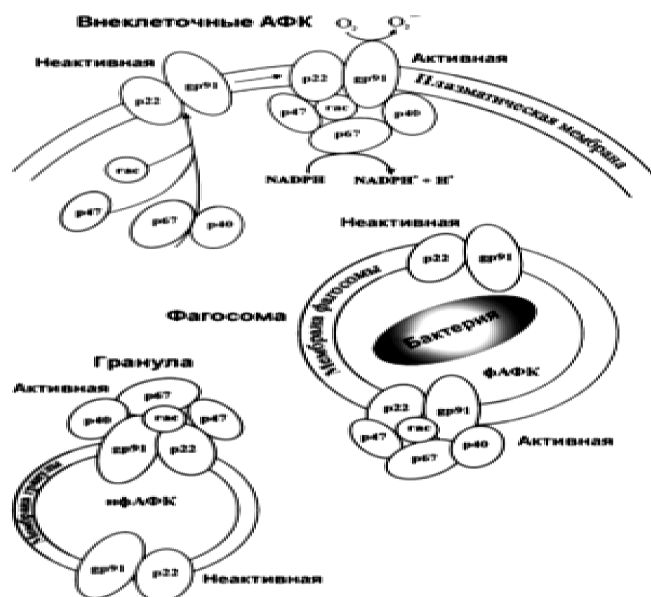
Цитозольный компонент p47^{phox} состоит из 390 аминокислот. Он содержит два SH3 мотива, один обогащенный пролином регион и один PX домен (плекстрин-гомологичный домен). PX-домен специфически взаимодействует с инозитолфосфатидами, в частности, с фосфатидилинозит-3,4-дифосфатом, что важно для удержания p47^{phox} в примембранной области. SH3 мотивы и обогащенный пролином домен также участвуют во взаимодействии с цитохромом b_{558} и p67^{phox} . Во время активации NADPH оксидазы p47^{phox} связывается с цитохромом b_{558} , обеспечивая транслокацию цитозольного комплекса $\text{p40}^{\text{phox}} - \text{p47}^{\text{phox}} - \text{p67}^{\text{phox}}$ из цитозоля к мембране. Этот процесс не происходит без множественного фосфорилирования p47^{phox} . Показано, что p47^{phox} является наиболее фосфорилированной субъединицей NADPH оксидазы, имеющей 11 сайтов фосфорилирования. Известно, что p47^{phox} является субстратом ПКС, MAPKs, PKA, p21-активируемой киназы, ФИ-3-K для фосфорилирования *in vitro*. Ка-

кой из этих ферментов фосфорилирует *in vivo* и по какому сайту, остается неизвестным. Подобно p47^{phox} , p22^{phox} и p67^{phox} также фосфорилируются при активации клетки, хотя функциональная значимость фосфорилирования не известна [6].

Субъединица p67^{phox} состоит из 526 аминокислот, содержит два SH3 домена: пролин-обогащенный и связывающий NADPH. Белок p67^{phox} тесно взаимодействует с цитоскелетом и фосфорилируется во время стимуляции нейтрофила, но в меньшей степени, чем p47^{phox} . Эта субъединица взаимодействует с Rac2 и с цитохромом b_{558} и регулирует каталитическую активность NADPH оксидазы через последовательность, называемую «активный домен» («Активный домен» (200–210 аминокислот) необходим для активации переноса электрона через флавоцитохром b_{558}).

Субъединица p40^{phox} состоит из 339 аминокислот, содержит один SH3 домен и один PX домен. Белок слабо фосфорилируется при активации клетки и не является необходимым для сборки NADPH оксидазы. Функциональная роль белка p40^{phox} до конца не определена, в экспериментах *in vitro* было показано как и его стимулирующее, так и ингибирующее действие на NADPH оксидазу. PX домен специфично связывается с фосфатидилинозит-3-фосфатом, который накапливается в фагосомальных мембранах, что способствует удержанию NADPH оксидного комплекса в мембране.

Структура и сборка NADPH-оксидазы показана на рисунке.



Структура и сборка NADPH-оксидазы

Цитохром b, состоящий из субъединиц gp91phox (NOX2; ген CYBB) и p22phox (ген CYBA), расположен в цитоплазматической мембране и мембранах внутриклеточных гранул. После активации цитозольные компоненты p47phox (NOXO2; NCF1), p67phox (NOXA2; NCF2), p40phox (NCF4) и Rac2 (Rac2) транслоцируются к цитохрому b с образованием функциональной NADPH-оксидазы. При активации NADPH-оксидазы на плазматической мембране происходит образование внеклеточных АФК, а при активации ферментного комплекса на внутренних мембранах образуются внутриклеточные фагосомальные (фАФК) и нефагосомальные АФК (нфАФК), остающиеся внутри клетки. [7].

В настоящее время ведутся исследования, направленные на возможность использования в комплексной терапии онкологических заболеваний иммунокорректирующих препаратов, проявляющих антиокислительные свойства. Так, отмечены позитивные изменения в уровне АФК под действием соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой, способствующих повышению активности антиоксидантных ферментов [8]. Показана взаимосвязь между показателями ПОЛ, окислительной модификации белка и развитием злокачественной опухоли у мышей с индуцированной миеломой [9].

Список литературы

1. Segal A.W. How neutrophils kill microbes // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – V. 23. – P. 197–223.
2. Anderson K.E., Boyle K.B., Davidson K. et al. cD18-dependent activation of the neutrophil NADPH oxidase during phagocytosis of *Escherichia coli* or *Staphylococcus aureus* is regulated by class III but not class I or II PI3ks // *Blood.* – 2008. – V. 112. – P. 5202–5211.
3. Князева О.А., Уразаева А.И. Влияние хронического стресса на развитие привитой миеломы Sp 2/0 Ag 14 у мышей BALB/c на фоне ингаляционного введения эфирных масел // *Здоровье и образование в XXI веке.* – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 83–87.
4. Klebanoff S.J. Myeloperoxidase friend and foe // *J. Leukoc Biol.* – 2005. – V. 77. – P. 598–625.
5. Bokoch G.M., Zhao T. Regulation of the phagocyte NADPH oxidase by Rac GTPase. *Antioxid // Redox Signal.* – 2006. – V. 8. – P. 1533–1548.
6. Groemping Y., Rittinger K. Activation and assembly of the NADPH oxidase: a structural perspective // *Biochem. J.* – 2005. – V. 386. – P. 401–416.
7. Воробьева Н.В. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией // *Иммунология.* – 2013. – № 4. – С. 227–232.
8. Князева О.А., Уразаева А.И., Киреева Е.А. Анализ взаимосвязей между показателями развития миеломы и нейроиммуноэндокринной системы у мышей после проведения аэрофитотерапии // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – № 3; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27698> (дата обращения: 09.03.2019). DOI: 10.17513/spno.27698.
9. Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г., Муринов Ю.И. Влияние глюконатов 3d-металлов на активность антиоксидантных ферментов и окислительные процессы in vivo при экспериментальном иммунодефиците // *Медицинский Вестник Башкортостана.* – 2018. – № 4. – С. 48–52.

УДК 616–006

РОЛЬ ADAR1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА

Биктимиров В.Г., Нуралиева Р.А.

ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, e-mail: nayka606@mail.ru

Как известно, причиной превращения нормальной клетки в раковую могут быть мутации РНК. Одной из групп ферментов, провоцирующих эти изменения в генетическом составе, является семейство аденозин-деаминаз, действующих на РНК (ADAR). Оно ответственно за связывание с двухцепочечной рибонуклеиновой кислотой (дцРНК) и превращение аденозина (А) в инозин (I) путем дезаминирования. Поскольку клетка интерпретирует инозин как гуанозин (G), редактирование A-to-I может привести к не синонимичным изменениям кодона в транскриптах, к альтернативному сплайсингу, повлиять на таргетинг и нарушить созревание микроРНК. ADAR1 обычно сверхэкспрессируется при раке молочной железы, легких, печени и пищевода, а также при хроническом миелогенном лейкозе, способствуя прогрессированию рака. В данном обзоре обсуждаются регуляторные механизмы ADAR1 во время онкогенеза посредством aberrантного редактирования специфических субстратов. Также этот фермент регулирует выработку интерферона I (ИФН), который выступает в роли барьера для образования и прогрессирования опухоли. Экспрессия ADAR1, в свою очередь, регулируется ИФН. Таким образом, ADAR-опосредованное редактирование РНК необходимо для выживания млекопитающих, однако его дисрегуляция может приводить к перерождению нормальных клеток в раковые.

Ключевые слова: ADAR1, редактирование РНК, рак

THE ROLE OF ADAR1 IN THE PROGRESSION OF CANCER

Biktimirov V.G., Nuralieva R.A.

BSMU, Ufa, e-mail: nayka606@mail.ru

As it is known, RNA mutations can be the reason for the transformation of a normal cell into a cancer cell. One of the groups of enzymes that provoke these changes in the genetic makeup is the adenosine deaminase family acting on RNA (ADAR). It is responsible for binding to double-stranded ribonucleic acid (dsRNA) and converting adenosine (A) to inosine (I) by deamination. Because the cell interprets inosine as guanosine (G), editing A-to-I can lead to non-synonymous codon changes in transcripts, alternative splicing, affect targeting, and disrupt microRNA maturation. ADAR1 is usually overexpressed in breast, lung, liver and esophagus, as well as in chronic myelogenous leukemia, contributing to the progression of cancer. This review discusses the regulatory mechanisms of ADAR1 during oncogenesis through aberrant editing of specific substrates. This enzyme also regulates the production of interferon I (IFN), which acts as a barrier to the formation and progression of the tumor. Expression ADAR1, in turn, is regulated by IFN. Thus, ADAR-mediated editing of RNA is necessary for the survival of mammals, but its dysregulation can lead to the transformation of normal cells into cancer cells/

Keywords: ADAR1, RNA editing, cancer

Причиной перерождения нормальной клетки в раковую могут быть мутации РНК. Одной из групп ферментов, провоцирующих такие изменения в генетическом составе, является семейство аденозин-деаминаз, действующих на РНК (ADAR). Оно ответственно за связывание с двухцепочечной рибонуклеиновой кислотой (дцРНК) и превращение аденозина (А) в инозин (I) путем дезаминирования. ADAR1 защищает организм от ряда заболеваний, связанных с активацией интерферона I (ИФН), таких как аутоиммунный синдром Aicardi-Goutières [1], симметричный дисхроматоз конечностей [2] и псориаз [3]. Неудивительно, что в дополнение к аутоиммунному заболеванию, ADAR1 также участвует в распознавании иммунитета рака [4]. Дефицит ADAR1 приводит к выработке ИФН и усилению регуляции ИФН-стимулированных генов (ISG).

Однако при редактировании аденозин в инозин (A-to – I) в двухцепочечной РНК [5], общей посттранскрипционной модификации у млекопитающих, опосредуемой

через аденозин-деаминазы, действующие на РНК (ADAR), инозин интерпретируется как гуанозин во время спаривания оснований. Таким образом, редактирование может привести к изменениям кодона в результате изменения функции белка, альтернативного сплайсинга или повлиять на таргетирование и созревание микроРНК, в зависимости от того, где это происходит. В нескольких исследованиях было показано, что транскриптомное, а также протеомное разнообразие, введенное изменением A-to-I, используются опухолевыми клетками для продвижения прогрессирования рака [6]. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) был первым типом опухоли, при котором установлена взаимосвязь между изменением редактирования мРНК и развитием рака [7], а также показано повышение редактирования с последующим ростом интронов в транскрипте, кодирующем протеинтирозинфосфатазу нерецепторного типа 6 (PTPN6) у пациентов с ОМЛ. Кроме того выявлено нарушение регуляции в субстратах ADAR

при злокачественных глиомах [8], после которого аберрантное редактирование A-to-I для определенных транскриптов и их связь с развитием рака или его метастазированием были продемонстрированы при различных типах рака.

Повышенная экспрессия ADAR1 способствует росту и метастазированию рака, например, гепатоцеллюлярной карциномы, рака молочной железы, пищевода, простаты и множественной миеломы [9]. Обнаружено, что редактирование РНК, которое приводит к перекодированию транскрипта, в основном способствует канцерогенезу за счет снижения активности опухолевых супрессоров, таких как белок, ассоциированный с раком мочевого пузыря (BLCAP) [10], или повышения активности генов, способствующих выживанию, таких как Antizyme inhibitor 1 (AZIN1) [9].

Показано, что ADAR1 регулирует специфические мишени на уровне транскрипции и посттранскрипции, тем самым ингибируя прогрессирование рака [4]. Также продемонстрировано, что опухолевые клетки, в частности, клетки меланомы, снижают экспрессию ADAR1 для выживания и миграции.

В одном из последних исследований [11] обнаружена роль ADAR1 в регуляции роста меланомы путем отрицательного контроля бета 3 интегрина (ITGB3) как на уровне транскрипции, так и на уровне посттранскрипции, через посредство факторов транскрипции PAX6 и miR-22. ITGB3 – белок клеточной мембраны, который обнаруживается при росте опухолей [12]. Сайленсинг ADAR1 в клетках меланомы усиливает экспрессию ITGB3, способствуя тем самым злокачественности меланомы [13]. Обнаружено [14], что генетический «нокдаун» ADAR1 усиливает биогенез miR-222, тем самым подавляя экспрессию целевой иРНК miR-222, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1) [4]. ICAM1 является одним из природных лигандов для антигена-1, связанного с функцией лимфоцитов (LFA-1) и экспрессируется на большинстве лейкоцитов [15]. После связывания с LFA-1 ICAM1 помогает формированию иммунного синапса [16] и активирует Т-клетки [17]. Избыточная экспрессия ADAR1 в клетках меланомы усиливает экспрессию ICAM1, что делает опухолевые клетки более чувствительными к уничтожению [4].

Таким образом, рассмотрены свойства ADAR1, приводящие к мутациям РНК, вызывающим подавление иммунного ответа, и управляющие переходом нормальной клетки в злокачественную. Влияние содержания ADAR1 на рост опухоли во многом

зависит от типа опухоли и /или специфичности гена-мишени. При обсуждении клинического применения следует учитывать уровни экспрессии ADAR1, а также уровни редактирования на конкретных сайтах, которые могут служить прогностическими биомаркерами при определенных типах рака, благодаря их значительной корреляции с общей выживаемостью онкобольных [18]. Обнаружено, что уровни редактирования на конкретных сайтах значительно коррелируют с чувствительностью к лекарственным веществам. Ингибирование редактирования в определенных местах в сочетании с соответствующей терапией может обеспечить синергетический эффект для устранения роста опухолевых клеток.

Иммунорегулирующий и антипролиферативный эффекты ИФН делают его эффективным лекарственным средством против рака. Однако устойчивость опухоли к воздействию ИФН значительно ограничивает его использование. Было признано, что одной из причин устойчивости опухоли к терапии рака ИФН являются дефекты передачи сигналов ИФН, такие как потеря ISG STAT1 [19]. Клетки с нарушенной активностью транскрипционного фактора STAT1 не реагируют на лечение ИФН, и их рост не ингибируется [20]. Нокдаун ADAR1 приводит к активизации STAT1 [21], что может повысить чувствительность опухолей к лечению ИФН. То есть, применение ингибитора ADAR1 в сочетании с терапией ИФН у онкологических пациентов может привести к остановке роста клеток или гибели клеток, что повысит эффективность терапии ИФН и обеспечит возможное многообещающее лечение. При раках с повышенной экспрессией ADAR1 специфический ингибитор ADAR1, который уменьшает гиперредактирование длинных дцРНК, таких как инвертированные повторы Alu, также может способствовать специфическому врожденному иммунному ответу опухоли.

Вывод

ADAR-опосредованное редактирование РНК необходимо для выживания млекопитающих. Однако его дисрегуляция может приводить к перерождению нормальных клеток в раковые. Возможно, что в следующем десятилетии использование ADAR в терапии рака станет реальностью.

Список литературы

1. Rice G.I., Kasher P.R., Forte G.M., Mannion N.M., Greenwood S.M., Szykiewicz M., Dickerson J.E., Bhaskar S.S., Zampini M., Briggs T.A., et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature. *Nat. Genet.* 2012;44:1243–1248. DOI: 10.1038/ng.2414.

2. Liu Q., Jiang L., Liu W.L., Kang X.J., Ao Y., Sun M., Luo Y., Song Y., Lo W.H., Zhang X. Two novel mutations and evidence for haploinsufficiency of the ADAR gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria // *Br. J. Dermatol.* 2006; 154:636–642. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07133.x.
3. Shallev L., Kopel E., Feiglin A., Leichner G.S., Avni D., Sidi Y., Eisenberg E., Barzilai A., Levanon E.Y., Greenberger S. Decreased A-to-I RNA editing as a source of keratinocytes' dsRNA in psoriasis. *RNA*. 2018;24:828–840. DOI: 10.1261/rna.064659.117.
4. Galore-Haskel G., Nemlich Y., Greenberg E., Ashkenazi S., Hakim M., Itzhaki O., Shoshani N., Shapira-Fromer R., Ben-Ami E., Ofek E., et al. A novel immune resistance mechanism of melanoma cells controlled by the ADAR1 enzyme // *Oncotarget*. 2015;6:28999–29015. DOI: 10.18632/oncotarget.4905.
5. Bass B.L., Weintraub H. A developmentally regulated activity that unwinds RNA duplexes. *Cell*. 1987;48:607–613. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90239-X.
6. Peng X., Xu X., Wang Y., Hawke D.H., Yu S., Han L., Zhou Z., Mojumdar K., Jeong K.J., Labrie M., et al. A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33:817–828.e17. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.026.
7. Beghini A., Ripamonti C.B., Peterlongo P., Roversi G., Cairoli R., Morra E., Larizza L. RNA hyperediting and alternative splicing of hematopoietic cell phosphatase (PTPN6) gene in acute myeloid leukemia. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9:2297–2304. DOI: 10.1093/oxfordjournals.hmg.a018921.
8. Maas S., Patt S., Schrey M., Rich A. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001;98:14687–14692. DOI: 10.1073/pnas.251531398.
9. Chen L., Li Y., Lin C.H., Chan T.H., Chow R.K., Song Y., Liu M., Yuan Y.F., Fu L., Kong K.L., et al. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. *Nat. Med.* 2013;19:209–216. DOI: 10.1038/nm.3043.
10. Hu X., Wan S., Ou Y., Zhou B., Zhu J., Yi X., Guan Y., Jia W., Liu X., Wang Q., et al. RNA over-editing of BCLAP contributes to hepatocarcinogenesis identified by whole-genome and transcriptome sequencing. *Cancer Lett.* 2015;357:510–519. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.006.
11. Nemlich Y., Greenberg E., Ortenberg R., Besser M. J., Barshack I., Jacob-Hirsch J., Jacoby E., Eyal E., Rivkin L., Prieto V. G. et al. (2013). MicroRNA-mediated loss of ADAR1 in metastatic melanoma promotes tumor growth // *J. Clin. Invest.* 123, 2703–2718. DOI: 10.1172/JCI62980.
12. Pinon P., Wehrle-Haller B. Integrins: Versatile receptors controlling melanocyte adhesion, migration and proliferation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;24:282–294. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2010.00806.x.
13. Nemlich Y., Baruch E.N., Besser M.J., Shoshan E., Bar-Eli M., Anafi L., Barshack I., Schachter J., Ortenberg R., Markel G. ADAR1-mediated regulation of melanoma invasion // *Nat. Commun.* 2018; 9:2154. DOI: 10.1038/s41467-018-04600-2.
14. Galore-Haskel G., Nemlich Y., Greenberg E., Ashkenazi S., Hakim M., Itzhaki O., Shoshani N., Shapira-Fromer R., Ben-Ami E., Ofek E., et al. A novel immune resistance mechanism of melanoma cells controlled by the ADAR1 enzyme // *Oncotarget*. – 2015, 6, 28999–29015.
15. Springer T.A. Adhesion receptors of the immune system // *Nature*. 1990; 346:425. DOI: 10.1038/346425a0.
16. Bachmann M.F., McKall-Faienza K., Schmits R., Bouchard D., Beach J., Speiser D.E., Mak T.W., Ohashi P.S. Distinct Roles for LFA-1 and CD28 during Activation of Naive T Cells: Adhesion versus Costimulation // *Immunity*. 1997; 7:549–557. DOI: 10.1016/S1074-7613(00)80376-3.
17. Jenkins M.R., Griffiths G.M. The synapse and cytolytic machinery of cytotoxic T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2010;22:308–313. DOI: 10.1016/j.coi.2010.02.008.
18. Paz-Yaacov N., Bazak L., Buchumenski I., Porath H.T., Danan-Gotthold M., Knisbacher B.A., Eisenberg E., Levanon E.Y. Elevated RNA Editing Activity Is a Major Contributor to Transcriptomic Diversity in Tumors. *Cell Rep.* 2015;13:267–276. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.080.
19. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumour actions of interferons: Implications for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2016;16:131. DOI: 10.1038/nrc.2016.14.
20. Bromberg J.F., Horvath C.M., Wen Z., Schreiber R.D., Darnell J.E. Transcriptionally active Stat1 is required for the antiproliferative effects of both interferon alpha and interferon gamma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93:7673–7678. DOI: 10.1073/pnas.93.15.7673.
21. Hartner J.C., Walkley C.R., Lu J., Orkin S.H. ADAR1 is essential for the maintenance of hematopoiesis and suppression of interferon signaling // *Nat. Immunol.* 2009; 10:109–115. DOI: 10.1038/ni.1680.

УДК 615.874.2+612.349.8

ВОПРОСЫ ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ВРОЖДЕННОМ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМЕ

Болатжан Е.С., Алтынгазы А.А., Мусабекова Ж.А., Шонтасова Т.С.

НкАО «Медицинский университет Семей», Семей, e-mail: bolatzhan98@mail.ru

Врожденный гиперинсулинизм возникает из-за неадекватной гиперсекреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, вследствие чего развивается гипогликемия. В свою очередь гипогликемия, поражая головной мозг, может способствовать задержке психического развития, церебральному параличу, эпилепсии, микроцефалии, спастичности и атаксии. У новорожденных детей приступы гипогликемии проявляются сонливостью, потливостью, беспокойством, цианозом, тремором, судорогами, отказом от еды, апноэ или тахипноэ и др. Вышеназванные симптомы часто упускаются врачами. У детей с гиперинсулинизмом обычно снижен аппетит, имеет место нарушение пищевого стереотипа. Незаменимой составляющей коррективной гипогликемического состояния является диетотерапия. В настоящее время гликемический индекс считается основным критерием для выбора продуктов при данной патологии. Из рациона исключаются продукты с высоким гликемическим индексом. Необходимо также исключить продукты с высоким инсулиновым индексом. Инсулин угнетает процесс образования глюкозы из белков и жиров, позволяя организму в промежутках между приемами пищи слаженно функционировать. Информированность родителей о здоровье ребенка и о возможных рисках при данной патологии играет большую роль в уменьшении смертности и инвалидизации детей и улучшении качества жизни и обеспечивает профилактику обострений.

Ключевые слова: гиперинсулинизм, врожденный, дети, гипогликемия, диетотерапия

QUESTIONS OF DIETOTHERAPY AT CONGENITAL HYPERINSULINISM

Bolatzhan E.S., Altyngazy A.A., Mussabekova Zh.A., Shontasova T.S.

NkAS «Semey medical university», Semey, e-mail: bolatzhan98@mail.ru

Congenital hyperinsulinism occurs due to inadequate hypersecretion of insulin by beta cells of the pancreas, resulting to hypoglycemia. Hypoglycemia, affecting the brain, can contribute to mental retardation, cerebral palsy, epilepsy, microcephaly, spasms and ataxia. In newborns, attack of hypoglycemia are manifested by drowsiness, sweating, anxiety, cyanosis, tremors, convulsions, loss of appetite, apnea or tachypnea, etc. The above symptoms are often overlooked by doctors. It is known that children with hyperinsulinism usually have a low appetite, and there is a disturbance of the food stereotype. An essential component of the correction of the hypoglycemic state is diet therapy. Currently, the glycemic index is considered the main criterion for the selection of products at this pathology. Foods with a high glycemic index are excluded in the diet. It is also necessary to exclude foods with a high insulin index. Insulin inhibits the formation of glucose from proteins and fats, allowing the body to function smoothly between meals. The knowledge of parents about the health of the child and the possible risks of this pathology plays a big role in decreasing of mortality and disability of children, improving the quality of life and provides prevention of disease's manifestation.

Keywords: hyperinsulinism, congenital, children, hypoglycemia, diet therapy

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) относится к довольно редко встречающимся наследственным заболеваниям. Распространенность его, по данным Европейских авторов, составляет в среднем 1:30000 – 1:50000 живых новорожденных. В популяциях с близкородственными браками 1:2500 живых новорожденных. В настоящий момент описано 9 генов, мутации которых могут приводить к развитию ВГИ. В России, по данным проведенного в городе Москве многоцентрового исследования в период с 2009 по 2011 годы, распространенность такая же, как и в Европе и составляет 1:45000 [1, С. 33]. ВГИ развивается вследствие неадекватной гиперсекреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы и ведет к гипогликемии. Впервые гиперинсулинизм был описан в начале XX века отечественным хирургом Оппелем и американским врачом Харрисом.

Несмотря на редкую встречаемость, ВГИ является одной из основных причин

персистирующих гипогликемий у детей первого года жизни [2, С. 4]. Причины, которые способствуют развитию ВГИ, неизвестны, поэтому ее также называют идиопатическим гиперинсулинизмом.

Транзиторная гипогликемия отмечается у двух из трех недоношенных маловесных новорожденных, наблюдается у 80–90 % детей, родившихся от матерей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом или перенесших диабет беременных. У 10–20 % детей из групп высокого риска развивается стойкая тяжелая гипогликемия. В конце шестидесятых годов в литературе было описано 8 детей, рожденных от матерей с гестозами, у которых клинические признаки (апноэ, цианоз, кома, судороги) были связаны с уменьшением концентрации глюкозы и были купированы внутривенной ее инфузией. Кроме того, впоследствии у двух детей из этой группы развились тяжелые неврологические нарушения, а один ребенок погиб. Эти наблюдения послужили толчком

к многочисленным исследованиям, целью которых являлось выявление критического уровня глюкозы и частоты гипогликемий. В середине-конце 80-х гипогликемией стали считать уровень глюкозы менее 2,2 ммоль/л. [3, С. 51–52].

Известно что, глюкоза служит основным питательным субстратом центральной нервной системы и необходима для нормального функционирования головного мозга. Повышение же уровня инсулина, кумуляция гликогена в печени и торможение гликогенолиза приводят к гипогликемии. Это в свою очередь ведет к торможению метаболических и энергетических процессов в клетках головного мозга.

Гипогликемия, повреждая мозговую ткань, может приводить к задержке психического развития, церебральному параличу, эпилепсии, микроцефалии, спастичности и атаксии. [4, С. 52]. Установлены ранние клинические проявления этой патологии, которые могут проявляться с момента рождения. Новорожденные часто рождаются с крупной массой. Выраженность гипогликемических эпизодов бывает от легкой до тяжелой степени, вплоть до апноэ, судорог или комы, исходом которых являются неврологические осложнения.

В организме дисбаланс окислительно-восстановительных процессов приводит к кислородному голоданию головного мозга, вследствие чего ребенок становится сонливым, заторможенным, апатичным. Усугубляющееся снижение уровня глюкозы в дальнейшем приводит к обменным нарушениям, усилению притока крови к мозгу, суживанию периферических сосудов, развитию инфаркта. При вовлечении в процесс продолговатого и среднего мозга, варолиева моста развиваются судороги, диплопия, нарушаются функции дыхательной и сердечной систем. Гипогликемические приступы у новорожденных детей чаще всего проявляются сонливостью, потливостью, беспокойством, цианозом, тремором, судорогами, отказом от еды, апноэ или тахипноэ и др. Данные симптомы зачастую упускаются специалистами. Так, по литературным данным, гиперинсулинизм у детей в 30% случаях может привести к снижению полноценного умственного развития.

Наличие выраженных нервно-психических нарушений и недостаточная осведомленность врачей о гипогликемических состояниях, по данным разных авторов, часто приводят к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с органическим гиперинсулинизмом длительно и безуспешно лечатся под самыми разными диагнозами, ошибочные диагнозы ставятся у 3/4 боль-

ных с инсулиномой (эпилепсия диагностируется в 34% случаев, опухоль головного мозга – в 15%, вегетососудистая дистония – в 11%, дизэнцефальный синдром – в 9%, психозы, неврастения – 3%.

Под нашим наблюдением находился ребенок в возрасте 3,5 года с врожденным гиперинсулинизмом, протеинчувствительной формой. Ребенок от IV беременности, IV родов в срок. Предыдущие беременности – здоровые дети. Беременность у матери протекала на фоне анемии легкой степени. Мать ребенка и родственники сахарным диабетом не страдают. Масса тела ребенка при рождении 4,2 кг. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Гипогликемические приступы у ребенка отмечались уже в неонатальном периоде с развитием клонико-тонических подергиваний конечностей без потери сознания, когда состояние было стабилизировано путем коррекции гипогликемии инфузией высококонцентрированной глюкозы. Ребенку, при обследовании в условиях эндокринологического научного центра города Москвы, диагноз «врожденный гиперинсулинизм» был верифицирован в возрасте до 1 месяца, подтвержден молекулярно-генетическим методом. Возраст, когда наблюдаемому нами ребенку был впервые выставлен диагноз ВГИ, подтверждается литературными данными.

Известно, что новорожденные с ВГИ, обычно крупные при рождении, у них отмечаются низкая толерантность к голоданию и гипогликемия, наши данные соответствует литературным источникам. Рождение детей с ВГИ с крупной массой тела связано с избыточной продукцией инсулина еще во внутриутробном периоде. При рождении могут выявляться макросомия, кардиомиопатия, гепатомегалия. У наблюдаемого нами ребенка при осмотре кожные покровы бледные, слизистые оболочки сухие и бледные, трещины в углах рта, тургор тканей снижен, склонность к рвоте, запорам. Гипогликемические приступы проявлялись у ребенка вялостью, снижением двигательной активности, гипотонией, вплоть до апноэ, судорогами, которые в итоге способствовали развитию у ребенка неврологических осложнений, неблагоприятных для последующего развития. По результатам магнитно-резонансной томографии у ребенка выявлены энцефалопатия, микроцефалия и субатрофические изменения больших полушарий головного мозга. Ребенок в динамике отстает в физическом и нервно-психическом развитии. В периоде ремиссии он дезориентирован, наблюдается резкая смена настроения и чрезмерная раздражительность. Наблюдается врачом эндокрино-

логом и неврологом, постоянно принимает препарат прогликем. В настоящий момент на фоне приема прогликема среднесуточный уровень гликемии у ребенка составляет 2,6–5,1 ммоль/л.

Ребенок в динамике консультирован по вопросам диетотерапии. Режим питания у наблюдаемого ребенка ограниченный, так как прием большинства продуктов приводит к гипогликемии. Мама тщательно следит за диетой ребенка, систематически контролирует уровень гликемии. Питание дробное, небольшими порциями, до 5 – 6 раз в сутки. Однако, накормить ребенка родителям стоит больших усилий из-за отсутствия аппетита. Известно, что у детей с гиперинсулинизмом обычно снижен аппетит, что обусловлено нарушением пищевого стереотипа. Рвота при насильственном кормлении носит защитный характер. Привычная рвота возникает не только при кормлении, но даже от вида пищи. Ребенок не стремится попробовать новую пищу и проявляет недоверие к пище, теряет пищевой интерес.

Незаменимой составляющей коррекции гипогликемического состояния является диетотерапия. В настоящее время гликемический индекс считается основным критерием для выбора продуктов при данной патологии. Энергия продуктов с высоким гликемическим индексом почти сразу сгорает и пациент вновь испытывает чувство голода. К продуктам с высоким гликемическим индексом относятся картофель, кукурузные хлопья, попкорн, белый хлеб, спагетти, вареная морковь, мед и глюкоза. Средний гликемический индекс имеют горох, банан, клюква, ячмень, макаронные изделия. Продуктами, обладающими низким гликемическим индексом, являются молочные продукты, ржаной хлеб, овсяные хлопья, горох, фасоль, свежие фрукты и овощи, сок без сахара, фисташки, капуста брокколи и т.д. Ребенок должен получать в питании сложные углеводы (ржаной хлеб, макаронные изделия, крупы, орехи). Содержание в пище жиров и белков должно соответствовать возрастной норме. При данной патологии из рациона ребенка исключаются продукты с высоким гликемическим индексом. Необходимо также исключить и продукты с высоким инсулиновым индексом: молочные продукты, йогурт, белый хлеб, картофель, кондитерские изделия, полуфабрикаты. Инсулин угнетает процесс образования глюкозы из белков и жиров, тем самым позволяя организму в промежутках между приемами пищи слаженно функционировать.

В эксперименте при помощи различных тестов определялись потери и задерж-

ка белка. Как и ожидалось, низкоуглеводная диета привела к понижению уровней инсулина в плазме. К тому же она показала наивысший уровень высвобождения азота, который является мерой потерь протеина организмом. Авторы эксперимента пришли к заключению о необходимости углеводов для эффективного усвоения протеина во время приемов пищи. В условиях воздержания от пищи (через восемь часов после ее приема) ученые не обнаружили каких-либо эффектов на метаболизм протеина. [5, С. 1].

Чтобы ребенок начал есть, следует соблюдать режим кормления и в промежутках между приемами пищи ничего не надо давать, даже воду. Для повышения аппетита ребенку надо давать блюда, усиливающие отделение пищеварительных соков. Рекомендуются немного кислого сока, салат из сырых овощей, мясной бульон. Во время кормления также для улучшения аппетита и пищеварения запивать густую пищу водой или соком. Также доброжелательное поведение родителей во время кормления улучшает аппетит ребенка. Родители должны обладать терпением и выдержкой. Допускается пропустить кормление или отодвинуть его на время при отказе ребенка от еды. Информированность родителей о здоровье ребенка и о возможных рисках при данной патологии играет большую роль в уменьшении смертности и инвалидизации детей, улучшению качества жизни и обеспечивает профилактику обострений.

Неспецифичность клинических симптомов, многообразие причин, особенности проявлений в раннем возрасте обосновывают необходимость создания четких алгоритмов диагностики, как самого факта гипогликемии, так и установления ее нозологического варианта в максимально короткие сроки для выработки правильной тактики ведения пациента. Терапия ряда вариантов персистирующей гипогликемии продолжает оставаться недостаточно эффективной и удовлетворяющей как врача, так и пациента. Достижение конечных результатов и цели терапии может занимать достаточно длительный временной промежуток, требующий серьезного физического и психического напряжения всех членов семьи пациента с ВГИ. Вышесказанное определяет высокую значимость расширения представлений среди медицинских работников о современных рекомендациях по ведению больных с рассматриваемой патологией, обмена практическим опытом, обоснования командного подхода не только к терапии самих пациентов, но и пониманию и оказанию всесторонней поддержки членам их семей. [6, С. 48].

Рядом авторов указывается «необходимость исследования показателей углеводного обмена у всех детей раннего возраста с судорожным синдромом, ввиду стертости клинических симптомов гипогликемии у детей грудного и раннего детского возраста, для исключения диагностических ошибок» [7, С. 1].

В представленном обзоре мы хотели осветить особенности диетотерапии у наблюдаемого нами ребенка с врожденным гиперинсулинизмом. При консультировании по вопросам питания наблюдаемого ребенка, нами подробно изучена диетотерапия при данной нозологии. Также нами выявлены имеющиеся трудности при кормлении, учитывая которые хотелось бы, чтобы детям с ВГИ было разработано «специальное» питание, в состав которого бы входило большинство необходимых и разрешенных ингредиентов (продуктов) с учетом возрастных особенностей ребенка. При проведении профилактики или лечения сотрудничество с членами семьи, семья-центрированный уход оказывает большое влияние на исход заболевания.

Следовательно, строгое соблюдение рекомендаций врача, диеты и контроль уровня сахара, доброжелательное отношение роди-

телей к ребенку, своевременное проведение профилактики являются залогом улучшения качества жизни при врожденном гиперинсулинизме.

Список литературы

1. Меликян М.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и ведению детей и подростков с врожденным гиперинсулинизмом // Проблемы эндокринологии. – 2014. – №2. – С. 33.
2. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм // Пособие для врачей. – 2015. – С. 4.
3. Рыбкина Н.Л., Сафина А.И. Транзиторная гипогликемия новорожденных: этиология, критерии диагностики, профилактика и тактика коррекции в раннем неонатальном периоде. // Педиатрия. – 2011. – №5 (53). – С. 51–52.
4. Щедеркина И.О., Меликян М.А., Заваденко А.Н. [и др.]. Неврологические пароксизмальные нарушения у детей с гипогликемией на фоне врожденного гиперинсулинизма: полиморфизм клинических проявлений // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7. – №2. – С. 52.
5. Джерри Брейнам. Связь между инсулином и синтезом протеина. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.ironmanmagazine.com/blogs/jerrybrainum. (дата обращения: 02.06.2010).
6. Никитина И.Л., Баиров В.Г., Щеголева Н.А. и др. Гипогликемические состояния у детей – от теории к практике // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2012. – №1. – С. 48.
7. Столярова С.А., Дубовая Т.Н., Гарипов Р.Г. Гипогликемическое состояние у детей. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article>. (дата обращения: 18.02.2009).

УДК 616.155.194.18–02–092–07

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Бурлакова А.А., Сивакова Л.В.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет», Пермь,
e-mail: anya_burlakova_98@mail.ru*

В настоящее время токсическая гемолитическая анемия является одним из самых редко встречаемых видов анемий, и, как следствие этого, одним из наименее изученных. В последнее время данная патология приобретает все большие масштабы в связи с увеличением количества профессиональных факторов отрицательного влияния на организм, как следствие развития многих видов современной промышленности. Также немаловажными провоцирующими факторами, ведущими к развитию токсической гемолитической анемии, являются загрязнение окружающей среды и выпуск новых фармацевтических препаратов. Поиск новых этиологических факторов, изучение механизмов формирования данной патологии, принципов и способов ее диагностики имеет большое значение для предотвращения развития тяжелых последствий заболевания. Негативное воздействие токсикантов на организм человека ведет к преобладанию процессов кроверазрушения над процессами кровообразования. Изучение аспектов данной проблемы имеет большое значение для сохранения здоровья населения во всем мире.

Ключевые слова: токсическая гемолитическая анемия, гемолиз, этиология, механизм, лабораторная диагностика

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND BASIC METHODS OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF TOXIC HEMOLYTIC ANEMIA

Burlakova A.A., Sivakova L.V.

Perm state medical university, Perm, e-mail: anya_burlakova_98@mail.ru

Nowadays, toxic hemolytic anemia is one of the rarest types of anemia encountered, and as a result, one of the least studied. Recently, this pathology has become increasingly widespread due to an increase in the number of professional factors of negative effects on the body, as a result of the development of many types of modern industry. Also, important provocateurs for the emergence of toxic poisoning leading to the development of toxic hemolytic anemia are: environmental pollution and the release of new pharmaceuticals. The search for new etiological factors, the study of the mechanisms of development of this pathology, the principles and methods of its diagnosis is of great importance to prevent the development of the serious consequences of the disease. The negative impact of toxicants on the human body leads to the predominance of the processes of blood destruction over the processes of blood formation. The study of aspects of this problem is of great importance for the preservation of public health throughout the world.

Keywords: toxic hemolytic anemia, hemolysis, etiology, mechanism, laboratory diagnostics

Гемолитическая анемия объединяет группу заболеваний красной крови наследственного и приобретенного характера, основным признаком которых является выраженный гемолиз. Это может быть связано с двумя причинами: 1 – с воздействием на эритроциты внешних факторов, которые либо непосредственно повреждают клетки, либо так изменяют их свойства, что эритроциты быстро разрушаются (приобретенные гемолитические анемии), 2 – с наследственными дефектами эритроцитов (наследственные гемолитические анемии) [1, с. 562].

Токсическая гемолитическая анемия – вид анемии, вызванный воздействием лекарственных препаратов или химических веществ. Возможные вещества, которые вызывают этот вид анемии: противомаларийные препараты (с хинином), металлы, нитриты, некоторые антибактериальные и противовирусные средства, змеиный яд, сульфаниламиды и другие вещества.

Доказано, что бензол, его гомологи и соединения при длительном воздействии на организм в концентрациях, превышающих предельно допустимую концентрацию, могут вызывать угнетение костномозгового кроветворения с развитием гипопластической, апластической анемии, метгемоглобинемии, гемолитическую анемию и способствовать развитию лейкозов.

Гемолитические анемии представлены большой группой разнородных по механизму и происхождению анемических состояний. Их объединяющим признаком является преобладание процессов кроверазрушения над процессами кровообразования. Кроверазрушение может происходить преимущественно внутри сосудов или вне их. Причины внутрисосудистого гемолиза: гемолитические яды, тяжелые ожоги, малярия, сепсис, переливание несовместимой крови, нарушения в работе иммунной системы, вирусные инфекции, хронический

лимфолейкоз, системная красная волчанка. Внутриклеточный гемолиз происходит в некоторых внутренних органах, преимущественно в селезенке, сопровождается увеличением селезенки. Вследствие повышенного разрушения эритроцитов в крови нарастает количество непрямого билирубина. Кроворазрушение сопровождается уменьшением общего количества эритроцитов и повышением количества ретикулоцитов в крови, а также увеличением количества эритробластов в костном мозге. Уровень железа в сыворотке крови может быть повышен. При ряде нарушений характерно снижение стойкости эритроцитов, что способствует их быстрому разрушению. [2, с.67–68]

Среди анемий химической этиологии гемолитические встречаются наиболее часто. Вещества, вызывающие внутрисосудистый гемолиз, можно разделить на три группы:

1. Разрушающие эритроциты (при определенной дозе): яд змей и пауков, сульфоны, фенол, бензол, толуол, хлороформ.

2. Гемолизирующие все форменные элементы у лиц с врожденной недостаточностью Г-6Ф-ДГ: ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота, хлорамфеникол, сульфаниламиды.

3. Вызывающие иммунные гемолитические анемии: пенициллин и ряд других антибактериальных препаратов, некоторые НПВС.

Часть веществ, относящихся к первой группе, такие как бензол, толуол, хлороформ, действуют непосредственно на мембрану эритроцитов, разрушая ее. Другие – являются метгемоглобинообразователями, и развивающийся при интоксикации ими гемолиз является вторичным явлением. Особенно чувствительны к таким токсикантам лица с дефицитом глутатионредуктазы и Г-6Ф-ДГ, что объединяет их с веществами, составляющими вторую группу. Действуя в высоких дозах, препараты второй группы вызывают гемолиз и у лиц без дефектов энзимов. Таким образом, различие между группами достаточно условно.

Механизмы лекарственно-индуцированных иммунных гемолитических анемий могут быть разными. Некоторые препараты (пенициллин) ковалентно связываются с белками мембраны эритроцитов. Гемолиз развивается вследствие атаки изменённых мембран эритроцитов антителами (обычно IgG) в присутствии комплемента.

Таким образом, гаптеновый механизм развития лекарственно-обусловленных гемолитических анемий заключается в том, что лекарственное средство присоединяется к мембране эритроцита. В последующем вырабатываются аутоантитела против данного

комплекса. Прямая проба Кумбса при этом положительная. При фиксации к комплексу комплемента возможно развитие внутрисосудистого гемолиза.

Иммунокомплексный механизм развития лекарственно-обусловленных гемолитических анемий заключается в следующем. Такие лекарственные препараты, как, например, хинидин, вызывают образование антител IgM. В результате образуются иммунные комплексы, оседающие на поверхности эритроцитов. После отмены лекарственных препаратов отмечается, как правило, положительная динамика.

Образующиеся антитела класса IgM или IgG часто фиксируют комплемент. При этом элиминация иммунного комплекса происходит на мембране эритроцита с его повреждением.

Также к механизмам развития лекарственно-обусловленных гемолитических анемий относится аутоиммунный. Лекарственные средства (метилдопа и др.) способны индуцировать выработку аутоантител прямого действия против эритроцитов с развитием заболевания, схожего с идиопатической АИГА с тепловыми агглютинами [3, с. 189].

Гемолитики разрушают эритроциты, и гемоглобин выходит в плазму крови. Растворенный в плазме гемоглобин способен связывать кислород в такой же степени, как и заключенный в эритроциты. Поэтому в первые часы после острого воздействия токсикантов клиническая картина гипоксии практически не выражена.

Важными элементами патогенеза острых интоксикаций гемолитиками являются:

– существенное повышение коллоидно-осмотических свойств крови (содержание белка в плазме крови возрастает с 7 до 20 %);

– ускоренное разрушение гемоглобина (в эритроцитах гемоглобин сохраняется в среднем около 100 дней, т. е. весь период жизни клетки, а в случае тяжелого гемолиза уже через сутки уровень Hb может составлять менее 30 % от нормы);

– затруднение диссоциации оксигемоглобина и, как следствие, ухудшение оксигенации тканей (одна из причин явления – существенно более низкое содержание в плазме крови, в сравнении с эритроцитами, основного биорегулятора сродства кислорода к гемоглобину 2,3-дифосфоглицерата);

– нефротоксическое действие гемоглобина, свободно циркулирующего в плазме крови [4, с.551–553].

Общий механизм гемолиза эритроцитов заключается в дезорганизации фосфолипид-

но-белковой структуры их мембраны. [5, с.49] Повреждающий фактор вызывает повышение проницаемости мембраны эритроидных клеток и накопление в их гиалоплазме избытка осмотически активных веществ (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и др.). Это, в свою очередь, способствует гиперосмии цитозоля. Развиваются гипергидратация и набухание эритроидных клеток. Способность эритроцитов к деформациям в синусах селезенки снижается. Плазмолемма эритроидных клеток разрушается, то есть развивается гемолиз.

Наиболее объективным критерием тяжести гемолитического процесса следует считать определение содержания свободного гемоглобина в плазме крови, концентрация которого может достигать 10 г/л и более. Гемоглобинурия обычно отмечается при концентрации свободного гемоглобина в крови 0,8 – 1,0 г/л. При этом возможно изменение окраски мочи в характерный красно-бурый цвет, вплоть до чёрного.

Определение формы гемолитической анемии на основе анализа причин, симптоматики и объективных данных относится к компетенции гематолога. При первичной беседе выясняется семейный анамнез, частота и тяжесть протекания гемолитических кризов. В процессе осмотра оценивается окраска кожных покровов, склер и видимых слизистых, производится пальпация живота для оценки величины печени и селезенки. Спленомегалия и гепатомегалия подтверждаются при проведении УЗИ печени и селезенки.

Важнейшим диагностическим критерием в постановке диагноза является проведение лабораторного исследования. Изменения в гемограмме характеризуются нормохромной или гипохромной анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, ретикулоцитозом, ускорением СОЭ. В картине крови в первые часы развития анемии отмечается кратковременная «ложная» гиперхромия [5, с. 49].

В биохимических пробах крови определяется гипербилирубинемия (увеличение фракции непрямого билирубина), увеличение активности лактатдегидрогеназы. У части больных отмечается положительный

прямой антиглобулиновый тест: появление IgG или IgG и комплемента [6].

Исследование мочи выявляет протеинурию, уробилинурию, гемосидеринурию, гемоглобинурию. В копрограмме повышено содержание стеркобилина [7, с. 30–62].

Также для постановки диагноза используются данные миелограммы. Для цитологического подтверждения выполняется стерильная пункция. При исследовании пунктата костного мозга выявляется гиперплазия эритроидного ростка.

В последнее время увеличивается роль приобретенных гемолитических анемий (как аутоиммунных, так и токсических) в связи с постоянно возрастающими антигенными, в том числе, лекарственными нагрузками. Гемолиз представляет собой преждевременное разрушение эритроцитов, приводящее к гемолитической анемии, когда активность костного мозга не может компенсировать потери эритроцитов. Этиология и патогенез преждевременного разрушения эритроцитов могут быть связаны с дефектами мембраны эритроцитов, нарушением нормальной структуры гемоглобина, дефектами ферментативных систем эритроцитов и их иммунного разрушения. Актуальными методами диагностики являются общий и биохимический анализы крови, прямой антиглобулиновый тест, исследование мочи, а также миелограмма.

Список литературы

1. Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патологическая физиология. – М.: Изд-во «Вече». – 2001. – 693 с.
2. Большая иллюстрированная медицинская энциклопедия. – М.: Изд-во «Э». – 2016. – №1 – 685 с.
3. Волкова С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 400 с.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание – СПб.: ООО «Издательство Фолиант». – 2004. – 720 с.
5. Леонова Е.В. Патологическая физиология системы крови: учеб. пособие / Е.В. Леонова, А.В. Чантурия, Ф.И. Висмонт. – Минск: БГМУ, 2009. – 128 с.
6. Bollotte A., Vial T., Bricca P., Bernard C., Broussolle C., Seve P. Drug-induced hemolytic anemia: A retrospective study of 10 cases // Rev Med Interne. – 2014. – 35(12): 779–89.
7. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патологическая физиология. Т. 2. – М.: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 640 с.

УДК 616–056.3–02:678.061]-057:614.2

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ АЛЛЕРГИИ НА ЛАТЕКСНЫЕ ИЗДЕЛИЯ

Вдовина К.С., Хасанов Р.Р., Латыпов А.А., Пономаренко Е.В.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: ksenia_v@mail.ru*

В данной статье проведено усугубленное клинико-аллергологическое обследование 95 медицинских работников разных профессий, использующих в работе латексные перчатки. Выявлено высокая гиперчувствительность к латексу (41 %) среди работавших в перчатках в течении 6–8 ч за смену, а также среди атопиков и медицинских работников с большим стажем работы. Диагностированы местные на коже рук (крапивница, контактный дерматит, экзема) и системные (генерализованная крапивница, анафилаксия) аллергические заболевания, вызванные латексом у 29,5 % лиц. Проведен анализ информативности использованных диагностических тестов. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе изучена распространенность и характер симптомов аллергии, вызванные работой в перчатках, с помощью анкетного скрининга по специализированному опроснику. Во втором этапе было проведено верификация данных анкетного скрининга и терапевтического осмотра пациентов с использованием методов аллertestирования. Факторами риска аллергии являются атопия, ежедневное использование хирургических перчаток в течении 2–6 ч. за смену, работа в операционном блоке. При работе в латексных перчатках на протяжении 2–3 лет возможно развитие местных и системных аллергических заболеваний, в том числе дермато-респираторного синдрома и бронхиальной астмы. Согласно данным, аллергические заболевания кожи чаще всего развиваются в течении первых 2 лет.

Ключевые слова: латекс натурального каучука, аллергены латексных изделий, сенсibilизация к латексу, латекс-специфическая сублингвальная иммунотерапия

THE PATHOLOGICAL ALLERGIC PROCESS TO LATEX PRODUCTS

Vdovina K.S., Khasanov R.R., Latupov A.A., Ponomarenko E.V.

*Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of the Russian Federation,
Perm, e-mail: ksenia_v@mail.ru*

Extended clinical and allergological study was performed in 95 medical workers of various specialties using latex gloves in their work. A high frequency of latex hypersensitivity (41 %) among the persons working 6–8 hours in a shift in latex gloves, atopic persons and medical workers with the longest work as well. Local (nettle-rash, contact dermatitis, eczema on the hand skin) and systematic (generalized nettle-rash, anaphylaxis) allergic diseases associated to latex were diagnosed in 29,5 of the persons. Analysing of the diagnostic latex values used was conducted. The receipt of the latex allergen into the airways and occurrence of dermatorespiratory syndrome were proved. Risk factors of allergies are atopy, daily use of surgical gloves for 2–6 hours per shift, work in the surgical unit. When you worked in latex gloves for 2–3 years, you can get the development of local and systemic allergic diseases, including dermatorespiratory syndrome and bronchial asthma, is possible. According to the data, allergic skin diseases most often develop within the first 2 years.

Keywords: natural rubber latex, latex allergens, latex sensitization, latex -specific sublingual immunotherapy

В современном мире сложно представить жизнь без контакта с латексом. В связи с широким применением данного материала в различных сферах жизни человека, аллергия на латекс считается достаточно распространенным патологическим состоянием. Наибольшее количество больных наблюдается среди медицинских сотрудников и работников по производству резиновых изделий, что объясняется их более частым и тесным контактом с латексом (перчатки, пластыри, некоторые инструменты). Но данный тип аллергии связан не только с профессиональной деятельностью, он часто встречается и в повседневной жизни (генитальные формы аллергии, вызванные использованием презервативов). В связи с этим, данная тема является крайне актуальной и нуждается в более глубоком ее изучении. В составе латекса основным компонентом являются полимеры, имею-

щие сложную структуру. В чистом виде они не способны вызывать аллергическую реакцию у человека. Но, в связи с тем, что очистка материала перед его использованием в производстве несовершенна, в нем остаются примеси различной природы, которые и выступают в качестве аллергенов. В латексе природного происхождения такими являются разнообразные растительные протеины, в синтетическом – примеси, попадающие туда в процессе технологического производства. Именно они зачастую приводят к негативным реакциям при использовании латексных предметов [1].

Механизм развития данной патологии связан с контактом организма с аллергеном (белками или иными соединениями в составе каучука). Далее происходит процесс образования клеток памяти, которые запоминают данный антиген. При повторных контактах с латексом возникает иммуно-

логическая реакция, опосредованная IgE и приводящая к выделению тканевых базофилов с высвобождением гистамина и иных активных соединений. В других случаях наблюдается развитие реакций замедленного типа, связанных с клеточными иммунными реакциями. При неоднократном попадании антигена на поверхность кожи происходит активация Т-лимфоцитов (хелперов), которые, в свою очередь, приводят к появлению Т-эффекторов. Последние выделяют биологически активные вещества и непосредственно атакуют ткани в области попадания аллергена [2, 3]. Исходя из патогенеза, клинической картины, методов лечения существует несколько разновидностей аллергии на латекс. С учетом данного обстоятельства выделяют следующие клинические формы заболевания: простой контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, реакция немедленного типа. При диагностике состояния крайне важно определить его тип, поскольку это существенно влияет на характер лечебных мер. Препараты, призванные устранять реакцию немедленного типа, будут малоэффективны при ГЗТ или простом дерматите. Если в одних случаях достаточно просто изменить вид используемых латексных изделий (использовать изделия другого производителя), то в других требуется полное исключение контакта с данным материалом [4].

Симптоматика непереносимости латекса схожа с проявлениями любой аллергической реакции. Частое и продолжительное использование латексных изделий проявляется контактным дерматитом. Возникает сухость кожи, зуд и шелушение. Такие проявления возникают через несколько месяцев или даже лет после частого контакта с латексным материалом. Чаще всего это типично для медицинских работников. Аллергический вариант контактного дерматита развивается в течении нескольких недель, сопровождается той же симптоматикой, однако она уже более выражена. При продолжающемся контакте с резиновыми перчатками или иными предметами кожные проявления могут распространяться на соседние участки кожи, не контактировавшие с латексом. Реагиновая аллергическая реакция на латекс может возникнуть у людей, у которых наблюдается попадание латексных изделий внутрь организма, например, в ходе оперативного вмешательства. Итогом служит сенсibilизация организма, проявляющаяся аллергическими реакциями в случае последующих контактов кожи с латексом. Опасность этого связана с проявлением системных реакций. К таковым относятся слезотечение, заложенность носа,

головные боли, кашель и затрудненное дыхание. Крайне редко наблюдается ангионевротический отек или анафилактический шок [2,4]. Диагностика аллергии на латекс затрудняется неспецифичностью проявлений и хроническим течением. Поэтому определение аллергии на латекс включает следующие методики: вначале у пациента выясняют частоту использования латексных изделий, уточняют про хирургические вмешательства. Затем уже используют лабораторные методы диагностики. В общем и биохимическом анализах крови заметные изменения обычно отсутствуют, при тяжелом течении возможен лейкоцитоз и эозинофилия. Специальные исследования (на определение уровня специфических к латексу IgE) выявляют наличие иммуноглобулинов только при реактивных видах патологии. Применяют и метод кожных кожных аллергопроб (аппликационный или прик-тест), в ходе которого вводятся незначительные количества основных антигенов натурального и искусственного латекса. Косвенным признаком может служить аллергия на некоторые продукты питания – авокадо, орехи, помидоры. Дифференциальную диагностику производят с другими формами кожных поражений, проявляющимися покраснением и зудом – крапивницей, некоторыми формами дерматита (например, атопическим). Главным отличием является наличие стойкой взаимосвязи с использованием латексных изделий, а также результаты специфических аллергологических и лабораторных исследований [1].

Распространенность сенсibilизации к натуральному латексу среди разных групп населения изучалась во многих исследованиях. В общей популяции среди детей и взрослых она составляет порядка 0,3–0,7%, среди доноров крови – 6,4%, медицинского персонала – 2,8–17,0%. По данным отечественных авторов, жалобы при контакте с латексом зарегистрированы у 78% медицинских работников, но кожные пробы были положительными только у 2,15%, а IgE обнаружен у 7,7% обследованных. Среди детей, имеющих в анамнезе атопические заболевания, этот показатель достигает 25%. Наибольший риск сенсibilизации и аллергии к латексу многократно подтвержден у детей с IgE. Распространенность сенсibilизации и аллергии к латексу среди таких больных, по данным разных авторов, составляет 16,7%, 25%, 34%, 38%, 40%. [2] Основные эпидемиологические сведения по распространенности сенсibilизации и аллергии к латексу были получены в 1990 г., впоследствии они были подтверждены зарубежными и отечественными

Профессиональные группы	число больных	работа в перчатках до 10 ч	10–15 ч	15ч и более
Работники опер. Блока	36	3	15	18
Манипуляционный кабинет	16	5	9	2
Лабораторные работники	5	1	4	-
Патолого-анат. Отделение	8	2	5	-
Медсестры и врачи общей практики	30	26	4	-
Всего	95	37	38	20

исследованиями. Некоторые из этих работ были выполнены на достаточно репрезентативных выборках. Существенным для оценки распространенности аллергии к латексу, в т. ч. у детей, является используемый методологический подход. Так, при использовании только специализированного вопросника, показатель распространенности среди общей популяции детей в Португалии (относительно небольшая выборка) составил 0,5%. В Англии при использовании только кожных проб посредством укола, сенсибилизация определялась (представительная выборка – 1 877 детей) у 3,8% детей. Определение IgE к общему латексному аллергену на уровне $> 0,7$ МЕд / мл позволяет выявить сенсибилизацию у 6,6% детей, а $> 0,35$ МЕд / мл – уже у 12,1%. Если же использовать одновременно все подходы, удается установить распространенность сенсибилизации к латексу у 14,3% детей, причем у каждого ребенка в анамнезе были те или иные atopические проявления [2].

Другое исследование было представлено иммунологами А.Г. Чучалиным и О.С. Васильевой. В исследование были включены лица обоего пола в возрасте с 18–60 лет со стажем работы в латексных перчатках от 6 месяцев до 10 лет. Часы работы в латексных перчатках приведены в таблице. Исследование состояло из двух последовательных этапов. На первом этапе изучена распространенность и характер симптомов аллергии, вызванные работой в перчатках, с помощью анкетного скрининга по специализированному опроснику Brigham Womens Hospital. По данным интервьюирования респонденты были распределены на 3 клинические группы. I группа – латексположительные, II группа – латекссомнительные, III группа – латексоотрицательные. В основе распределения было наличие или отсутствие симптомов аллергии немедленного типа, развившихся в течение 1-го часа работы в медицинских перчатках: жжение и зуд кожи, риноконъюнктивит, крапивница, бронхоспазм, анафилаксия. Задачей второго этапа была верификация данных анкетного скрининга и терапевтического осмотра пациентов с использованием методов аллерготестирования *in vivo* и *in vitro* и проведения иммунообследования [5].

По данным анкетного скрининга гиперчувствительность к латексу была выявлена у 39 (41,0%) человек. Большинство из них имели контакт с латексным материалом в течение 7–10 лет с использованием перчаток от 2 до 8 ч за смену и более 20 ч в неделю. 23 человека из 95 составили группу латексположительных лиц.

К латекссомнительным были отнесены медработники (16 человек, 16,8%) с различными симптомами аллергии кожи, носоглотки и дыхательных путей, развитие которых не имело четкой связи с использованием перчаток. 56 (59,0%) человек вошли в группу латексоотрицательных с отсутствием жалоб и каких либо признаков аллергии к латексу. Проведение кожного тестирования в трех обследованных группах вызвало положительные реакции немедленного типа у 28 (29,5%) работников.

В заключение хотелось бы сказать, что аллергия к латексу у медицинских работников, регулярно использующих хирургические перчатки, встречается в различных профессиональных группах с частотой от 16,8% до 29,5% и протекает по немедленному, двойному и замедленному типу [5]. Факторами риска аллергии являются атопия, ежедневное использование хирургических перчаток в течение 2–6 ч. за смену, работа в операционном блоке. При работе в латексных перчатках на протяжении 2–3 лет возможно развитие местных и системных аллергических заболеваний, в том числе дермато-респираторного синдрома и бронхиальной астмы. Согласно данным, аллергические заболевания кожи чаще всего развиваются в течение первых 2 лет. Респираторные же симптомы возникают позже, а признаки бронхиальной астмы возникают через 2–3 года после начал работы с латексным материалом.

Список литературы

1. Spanner D., Dolovich J., Tarlo S. et al. Hypersensitivity to natural latex // J. Allergy Clin. Immunol. – 1989. – V. 83. – P. 1135–1137.
2. Гервасиева В.Б., Гушин П.И. Аллергия к латексу: текущее состояние проблемы // Архив Пульмонология. – 2011. – №6. – С. 9.
3. Гюнтер Е.А., Сверановская В.В., Гервасиева В.Б. Аллергия к латексу // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т.1, №. 1. – С.62–170.
4. Осипова Г.Л., Васильева О.С., Казакова Г.А. Латексная аллергия и ее профилактика // Лечащий врач. – 2000. – № 4. – С. 42–45.
5. Васильева О.С., Чучалин А.Г., Казакова Г.А. Аллергия к латексу у медицинских работников // Архив Пульмонология. – 2001. – №4. – С.14–19.

УДК 612.017.1:616 006

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ КАК ОЦЕНОЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гареева А.И., Киреева Е.А.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: adeli-gar@yandex.ru

Проведен анализ литературных данных по оценке уровня цитокинов при раке молочной железы (РМЖ). Показано, что при РМЖ наблюдается изменение продукции цитокинов IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF- β , которые прямо или опосредованно могут стимулировать данное новообразование. Цитокины также могут влиять на эффективность лечения рака, усугублять токсическое воздействие химиотерапии и оказывать действие на метаболизм лекарственных препаратов. Согласно современным исследованиям, наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4. Определение показателей продукции цитокинов в сыворотке крови при раке имеет большое значение для прогнозирования выживаемости, оценки риска развития рецидивов и смертности онкологических больных, хотя имеющиеся литературные данные по данному вопросу часто являются противоречивыми. Таким образом, важная роль системы цитокинов на разных этапах онкогенеза, как прогностических факторов развития болезни, не вызывает сомнений. Данные литературы свидетельствуют о том, что определение уровня экспрессии цитокинов может быть использовано в качестве оценочного критерия эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: цитокины, рак молочной железы, цитостатики

CYTOKINE PRODUCTS AS AN ESTIMATED CRITERION OF THERAPY FOR BREAST CANCER

Gareeva A.I., Kireeva E.A.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: adeli-gar@yandex.ru

The analysis of literature data on assessing the level of cytokines in breast cancer (BC). It has been shown that in breast cancer there is a change in the production of cytokines IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF- β , which can directly or indirectly stimulate this neoplasm. Cytokines can also affect the effectiveness of cancer treatment, exacerbate the toxic effects of chemotherapy and have an effect on drug metabolism. According to modern studies, the most promising as markers of tumor growth and prognostic factors in malignant tumors are the cytokines IL-1 β , TNF α , IL-6 and IL-4. Determining the production of cytokines in serum in cancer is of great importance for predicting survival, assessing the risk of recurrence and mortality in cancer patients, although the available literature data on this subject are often contradictory. Thus, the important role of the cytokine system at different stages of oncogenesis, as prognostic factors for the development of the disease, is beyond doubt. The literature suggests that determining the level of cytokine expression can be used as an evaluation criterion for the effectiveness of therapy.

Keywords: cytokines, breast cancer, cytostatics

Цитокины, хемокины и ростовые факторы являются белковыми медиаторами, которые участвуют в механизме возникновения и прогрессии опухолевого роста. Цитокины – универсальные регуляторы жизненного цикла клеток, контролирующие процессы дифференцировки, пролиферации, функциональной активации и апоптоза последних [1].

Цитокиновая сеть является важнейшим регуляторным механизмом межклеточных взаимодействий. Эти важнейшие белковые медиаторы секретируются клетками лимфоидного ряда и опухолевыми клетками, оказывая влияние на множество различных клеток-мишеней [2, 3, 4, 5].

Цитокины способны проявлять себя в качестве факторов опухолевой прогрессии, активируя ангиогенез и миграцию опухолевых клеток. Они изменяют функции клеток-мишеней, вовлекаются в механизм уклонения опухолевых клеток от системы иммунного надзора [6, 7, 8].

Злокачественные клетки могут сами секретировать некоторые цитокины, в частности, IL-1, IL-2, IL-6, IL-15, TNF и экспрессировать соответствующие рецепторы, используя их в качестве аутокринных факторов роста, способствующих экспансии опухоли [9]. При этом цитокины способны участвовать в качестве основных медиаторов противоопухолевого иммунитета. От концентрации и соотношения цитокинов и их антагонистов зависит активация или ингибирование роста раковой опухоли.

Наряду с другими маркерами [10], согласно некоторым исследованиям наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4 [9]. Так при раке молочной железы наблюдаются изменения относительной концентрации цитокинов IL-1, IL-6, IL-11, IL-19, TGF- β , которые прямо и опосредованно могут стимулировать данное ново-

образование [11]. При колоректальном раке снижается продукция IL-1Ra и IL-17 и увеличивается продукция IL-8 и TNF α , [12]. У больных саркомами, гигантоклеточной опухолью кости концентрация IL-6 выше, чем у здоровых. Известно, что IL-6 синтезируется как нормальными, так и опухолевыми клетками, стимулируя синтез ДНК, что приводит к активации процессов пролиферации [13]. Цитокины также могут влиять на эффективность лечения рака, усугублять токсическое воздействие химиотерапии и оказывать действие на метаболизм лекарственных препаратов [7, 14]. Поэтому по изменению их уровня можно в какой-то мере оценивать эффективность проводимой терапии.

Определение показателей продукции цитокинов в сыворотке крови при раке имеет большое значение для прогнозирования выживаемости, оценки риска развития рецидивов и смертности онкологических больных, хотя имеющиеся литературные данные по данному вопросу часто являются противоречивыми.

Проблема участия цитокинов в опухолевом росте и при применении различных способов лечения требует дальнейших исследований. Например, участие IL-6 в канцерогенезе неоднозначно. Данный цитокин повышает экспрессию раково-эмбрионального антигена и МНС I класса на поверхности опухолевых клеток, что увеличивает вероятность их распознавания иммунокомпетентными клетками, однако при этом он способен к стимуляции пролиферативной активности опухоли, предотвращая апоптоз и способствуя синтезу VEGF [15, 16].

Показано, что прогрессирование РМЖ приводит к снижению продукции противовоспалительного цитокина IL-10, что способствует иммуносупрессии и ослаблению противоопухолевой защиты [17].

Опухолевые клетки, а также инфильтрирующие опухоль лимфоидные клетки предположительно продуцируют указанные цитокины, в том числе провоспалительные и хемокины. Некоторые из них действуют как аутокринные или паракринные факторы роста для опухолевой ткани. Согласно некоторым исследованиям, провоспалительные цитокины внутри опухоли и ее микроокружения связаны с прогрессированием РМЖ [9, 13, 18]. Высокое содержание этих биологически активных факторов у животных с РМЖ позволяет отнести их к маркерам опухолевого роста. Подобные результаты получены и в других исследованиях [3, 4, 18].

По некоторым данным [17] после оперативного удаления опухоли при РМЖ происходит снижение содержания в сыво-

ротке крови как провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α) и хемокинов (MIP-1 α , MIP-3 α , RANTES, GRO/KC), так и противовоспалительных (IL-4, IL-13), а также ростовых факторов IL-7 и EPO. При этом уровень IL-10 после операции оставался без изменений.

В настоящее время цитостатическая терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований. Однако возможности химиотерапии лимитируются выраженными побочными эффектами цитостатических препаратов, связанными в первую очередь с низкой селективностью противоопухолевого эффекта большинства известных в настоящее время цитостатиков и их токсическим влиянием на нормальные активно пролиферирующие клеточные системы организма.

Экспериментально доказано, что проведение полихимиотерапии (ПХТ) приводит к достоверному снижению содержания IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-18, MIP-1 α , MIP-3 α , RANTES в сыворотке крови крыс с индуцированным РМЖ. В отличие от оперативного лечения при ПХТ уровень продукции TNF- α не снижался. Также не установлено ингибирующего эффекта на ростовые факторы и хемокины (EPO, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, VEGF, GRO/KC) [17].

При сравнении содержания цитокинов в сыворотке крови прооперированных животных после проведения ПХТ и введения препарата панаген (активатор иммунитета, регулятор гемопоэза, способен стимулировать В-лимфоциты, активизировать Т-хелперы и клетки моноцитарно-макрофагальной системы. Препарат ускоряет энергетический метаболизм внутри клетки, синтез РНК и ДНК) показало его стимулирующее действие на лимфоидные клетки, которое выражалось в увеличении продукции целого ряда цитокинов. [17].

По данным [5] цитостатики в сочетании с препаратом ДНК, обеспечивают противоопухолевый эффект и стимулируют лимфоидные клетки иммунной системы.

Установлено, что введение фрагментов двуцепочечной ДНК приводит к созреванию дендритных клеток и индуцирует гуморальный и клеточный иммунитет человека, что вызывает активацию продукции ими Th1-цитокинов, увеличение аллостимуляторной активности дендритных клеток и приводит к пролиферации Т-лимфоцитов [19].

Опухолевые клетки способны продуцировать различные цитокиновые молекулы и имеют к ним рецепторы, что позволяет осуществлять аутокринную регуляцию собственной жизнедеятельности. В процессе опухолевой прогрессии появляются новые

свойства опухолевых клеток и локального микроокружения (включающего фибробласты, эндотелиоциты, иммунные клетки, компоненты экстрацеллюлярного матрикса), которые способствуют диссеминации путем регуляции воспаления, клеточной миграции, пролиферации и инвазии опухолевых клеток, стимуляции роста лимфатических сосудов [16,20]. Показано, что один и тот же цитокин может проявлять различные эффекты на разных стадиях опухолевого процесса [18]. Результаты некоторых исследований показали, что содержание цитокинов в опухолевой ткани существенно выше, чем в нормальной. Показано, что IL-6, IL-8, IL-10 могут продуцироваться опухолевыми клетками и служить факторами роста и прогрессии опухоли [18,21].

По результатам других исследований наиболее перспективными в качестве маркеров опухолевого роста и прогностических факторов при злокачественных новообразованиях являются цитокины IL-1 β , TNF α , IL-6 и IL-4. Известно, что провоспалительные цитокины IL-6, TNF- α и IL-1 β , которые вырабатываются как лимфоцитами, так и опухолевыми клетками, проявляют себя как факторы усиления опухолевой прогрессии, активирующие ангиогенез и миграцию опухолевых клеток, а TNF- α , являясь индуктором апоптоза, может вызывать усиление гибели лимфоцитов, и миграции в этот орган опухолевых клеток [13,21]. Для ряда солидных опухолей человека показана корреляция уровня данных цитокинов с агрессивностью течения онкологических заболеваний, метастатическим потенциалом, риском развития рецидивов и продолжительностью жизни больных [15]. С увеличением тяжести опухолевой прогрессии повышается способность клеток крови к продукции цитокинов, обладающих мощным проопухолевым влиянием, то есть активируются механизмы положительной обратной связи.

Таким образом, в настоящее время важная роль системы цитокинов на разных этапах онкогенеза, как прогностических факторов развития болезни, не вызывает сомнений.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что определение уровня экспрессии цитокинов может быть использовано в качестве оценочного критерия эффективности проводимой терапии.

Список литературы

- Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов (обзорная статья) // Вестник КазНМУ. – 2015. – №1. – С. 357–360.
- Повещенко А.Ф., Абрамов В.В., Козлов В.А. Цитокины – факторы нейроэндокринной регуляции // Успехи физиол. наук. – 2007. – № 3. – С. 40–46.
- Повещенко А.Ф., И Коненков В. Механизмы и факторы ангиогенеза // Успехи физиологических наук. – 2010. – Т. 41. – № 2. – С. 68–89.
- Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43. – № 3. – С. 48–61.
- Boon T. and van den Eynde B. Tumour immunology // Current Opinion in Immunology. – 2003. – Vol.15, № 2. – P. 129–130.
- Князева О.А., Киреева Е.А., Газдалиева Л.М., Саптарова Л.М. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в терминальной стадии рака молочной железы // Проблемы медицинской микробиологии. – 2018. – Т. 20, №2. – С. 78–79.
- Князева О.А., Киреева Е.А., Газдалиева Л.М., Саптарова Л.М. Цитокиновый профиль при онкопатологии in vivo, возможность коррекции // Современные проблемы биохимии, генетики и биотехнологии: материалы II Всероссийской научной конференции смеждународным участием (г. Уфа, 2–4 октября 2018 г.). – Уфа: РИЦ БашГУ, 2018. – С.95–97.
- Purohit A., Newman S. P., and Reed M. J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. // Breast Cancer Research. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 65–69.
- Тарасова Т.А. Интерлейкин-6 и его рецептор в сыворотке крови больных опухолями и опухолеподобными поражениями костей. – М., 2010. – 194 с.
- Князева О.А. Конформационные изменения C3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и группы онкологического риска // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 54–56.
- Nicolini A., Carpi A., and Rossi G. Cytokines in breast cancer // Cytokine & Growth Factor Reviews. м 2006. – Vol. 17, № 5. – P. 325–337.
- Великая Н.В. Цитокинпродуцирующая функция клеток и цитокины сыворотки крови при колоректальном раке. – Новосибирск, 2013. – 19 с.
- Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Кухарев Я.В., Гарбуков Е.Ю., Горева Е.П., Сенников С.В., Козлов В.А., Чердынцева Н.В. Взаимосвязь уровня продукции IL-1 β клетками крови у больных раком молочной железы с различным исходом // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, – № 3. – С. 72–73.
- Князева О.А., Уразаева С.И. Исследование влияния комплексов ионов 3d-металлов с глюконовой кислотой на синтез цитокинов при экспериментальном иммунодефиците // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26. № 4. – С. 459–465.
- Sivaparthi M., Sawaya R., Wang S.W. Overexpression cytokines during the progression of human gliomas // Clin. Exp. Metastasis. – 1995.
- Waugh D.J., Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 6735–6741.
- Повещенко А.Ф., Казаков О.В., Орлов Н.Б., цитокины сыворотки крови как маркеры онкогенеза и эффективности терапии при экспериментальной опухоли молочной железы крыс wistar // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–8. – С. 1664–1670.
- Соснина А.В., Великая Н.В., Аутеншлюс А.И. Роль цитокинов в патогенезе злокачественных новообразований. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2013. – С. 80.
- Alyamkina E.A., Leplina O.Y., Sakhno L.V., Effect of double-stranded DNA on maturation of dendritic cells in vitro. // Cellular Immunology. – 2010. – Vol. 266. – P. 46–51.
- Wang T.B., Deng M.H., Qiu W.S., Dong W.G. Association of serum vascular endothelial growth factor-C and lymphatic vessel density with lymph node metastasis and prognosis of patients with gastric cancer // World J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 1794–1797.
- Чердынцева Н.В., Стахеева М.Н., Литвяков Н.В., Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Слонимская Е.М. Цитокины в патогенезе злокачественных новообразований // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 2. – С. 103.

УДК 616–006: 313.13(470.53) «2013–2017»

ОЦЕНКА ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПЕРМСКОГО КРАЯ ЗА ПЕРИОД 2013–2017 ГГ.

Говязина Т.Н., Боталов Н.С., Чепкасова Н.И.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: nikitabotalov@gmail.com

Заболеваемость злокачественными новообразованиями остается одной из самых значимых проблем современности в связи с ее устойчивым ростом, длительной утратой трудоспособности, растущей инвалидизацией населения, значительными прямыми и косвенными экономическими потерями. Изучение особенностей распространения злокачественных новообразований в различных регионах страны вносит существенный вклад в понимание патогенеза и позволяет обосновать конкретные меры профилактики онкологических заболеваний. На основании официальных данных государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае» и официальных данных учетно-отчетной документации Пермского краевого клинического онкологического диспансера за 5-летний период (2013–2017) проведен анализ основных медико-статистических показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Пермского края, изучены особенности распространения злокачественных новообразований в зависимости от типа расселения (города и районы края), выявлены территории «риска» по общей заболеваемости злокачественными новообразованиями, дана предварительная оценка канцерогенного риска здоровью населения, обусловленного воздействием химических веществ-канцерогенов, поступающих из атмосферного воздуха, питьевой воды, почвы, продуктов питания. Знание основных тенденций заболеваемости необходимо для рационального планирования коечного фонда онкологических учреждений, проведения диспансеризации и построения корректных реабилитационных программ.

Ключевые слова: Пермский край, злокачественные новообразования, онкологическая заболеваемость, административные районы

ASSESSMENT OF ONCOLOGICAL MORBIDITY OF POPULATION IN THE PERM REGION FOR THE PERIOD 2013–2017

Govyazina T.N., Botalov N.S., Chepkasova N.I.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: nikitabotalov@gmail.com

The incidence of malignant neoplasms remains one of the most significant problems of our time due to its steady growth, long-term disability, the growing disability of the population, significant direct and indirect economic losses. The study of the characteristics of the spread of malignant neoplasms in various regions of the country makes a significant contribution to understanding pathogenesis and makes it possible to substantiate specific measures for the prevention of cancer. Based on the official data of the state report «On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Perm Territory» and the official data of the accounting and reporting documentation of the Perm Regional Clinical Oncologic Dispensary for a 5-year period (2013–2017), an analysis of the main medical and statistical indicators of the incidence of malignant neoplasms of the population of the Perm region, studied the characteristics of the spread of malignant neoplasms depending on the type of settlement (cities and districts paradise), identified the territory of «risk» on the overall incidence of malignant tumors, given a preliminary assessment of the carcinogenic risk to public health caused by exposure to chemical carcinogens from the air, drinking water, soil, food. Knowledge of the main trends in morbidity is necessary for the rational planning of bed capacity of oncological institutions, conducting clinical examinations and building correct rehabilitation programs.

Keywords: Perm region, malignant neoplasms, cancer incidence, administrative districts

В последние десятилетия для современного общества наиболее актуальной проблемой является заболеваемость населения злокачественными новообразованиями (ЗНО). Новообразования являются второй по значимости причиной смертности населения после сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что ЗНО, занимая одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, является причиной значительного социально экономического ущерба, заключающегося в потере жизненного и трудового потенциала общества [1, 2].

Пермский край расположен в восточной части Восточно-Европейской равнины и на западных склонах Среднего и Северного Урала. Пермский край включает в себя районы, неоднородные по природно-климати-

ческим условиям, национальному составу, уровню антропогенной нагрузки. Численность населения Пермского края по данным Росстата на 2018 составляет 2 623 122 человек [3, 4].

В состав Пермского края входят 33 административных района. Можно выделить промышленно развитые районы с неблагоприятной экологической ситуацией (Кудинский, Кунгурский, Ординский, Осинский, Красновишерский, Соликамский муниципальные районы). Такая экологическая неоднородность условий отражается в различном уровне заболеваемости населения отдельных районов [4, 5, 6].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Пермском крае за 5 лет (с 2013 по 2017 гг.) увеличилась на 9,6%.

В статье проведен анализ статистических показателей онкологической заболеваемости населения по районам Пермского края за 5-летний период [6, 7].

Цель работы: Анализ онкологической заболеваемости населения Пермского края за период 2013–2017 гг.

Задачи:

1. Проанализировать заболеваемость ЗНО населения по районам Пермского края за период 2013–2017 гг.
2. Провести графический анализ.
3. Рассмотреть динамику заболеваемости ЗНО по отдельным нозологическим формам Пермского края с 2013 по 2017 гг.

Материалы и методы исследования

• Информационно-библиографический метод – изучить заболеваемость по информационным источникам:

1. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздравсоцразвития РФ, отделение статистики специализированных служб. Здравоохранение в России. 2017 г. : Статистический сборник/Росстат. – М.
2. Статистические материалы. ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический дис-

пансер» состояние онкологической помощи в Пермском крае за период 2013–2017 гг.

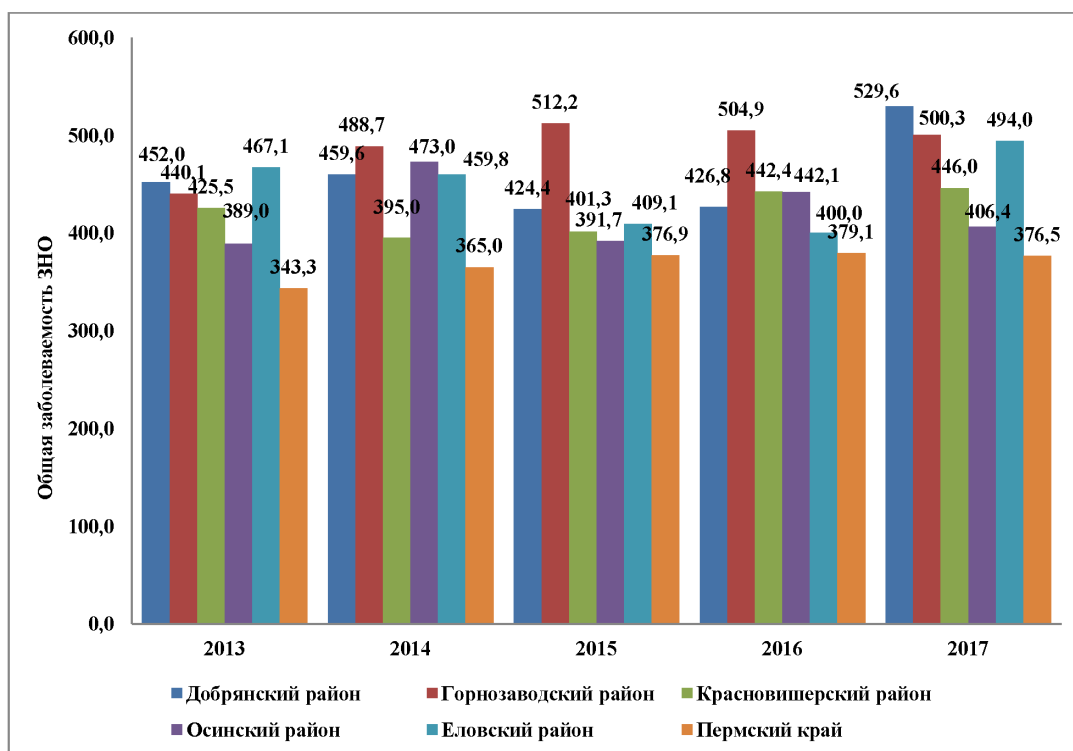
3. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями, рассчитанная на долгосрочный период до 2030 года.

• Статистический и графический методы.

На первом этапе была определена онкологическая заболеваемость населения Пермского края по годам. Расчет осуществлялся на 100 тысяч населения. Информация об абсолютных случаях заболевания получена по материалам ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер». Анализ динамических рядов показателей заболеваемости проводили методом линейного регрессионного анализа, изменение показателей выражали в процентах.

Результаты исследования и их обсуждение

Онкологическая заболеваемость населения в Пермском крае отчетливо выросла практически в 1,1 раза с 2013 по 2017 год. Среднегодовая общая заболеваемость за исследуемый период составила 368, 2 на 100 тысяч населения. Динамика заболеваемости ЗНО по отдельным районам в Пермском крае была неодинаковой (рисунок).



Динамика общей заболеваемости ЗНО на территории Пермского края за период 2013–2017 гг.
(на 100.000 населения)

В 2013 году самый высокий уровень заболеваемости отмечается в Еловском районе – 467,1, что превышает средний показатель по Пермскому краю на 36,1%. Самый низкий уровень заболеваемости в Осинском районе – 389, 0 на 100 тыс. населения.

В 2014 году наибольший уровень заболеваемости регистрируется в Горнозаводском районе – 488,7, что превышает средний показатель по Пермскому краю на 33,9%. Самый низкий уровень заболеваемости в Красновишерском районе – 395, 0 на 100 тыс. населения. В 2015 году самый высокий уровень заболеваемости был установлен в Горнозаводском районе – 512,2, что превышает средний показатель по Пермскому краю на 35,9%. Самый низкий уровень заболеваемости в Осинском районе – 391, 7 на 100 тыс. населения.

В 2016 году первое место по уровню заболеваемости ЗНО занимает Горнозаводский район – 504, 9, что превышает средний показатель по Пермскому краю на 33, 2%. Наименьший уровень заболеваемости был отмечен в Еловском районе – 400, 0 на 100 тыс. населения. В 2017 году самый высокий уровень заболеваемости регистрируется в Добрянском районе – 529, 6, что превышает на 40,6% показатель по Пермскому краю. Самый низкий уровень заболеваемости в Осинском районе – 406,4 на 100 тыс. населения.

В структуре заболеваемости ЗНО за период с 2013 по 2017 гг. среднекраевой показатель превышен в следующих районах:

1. ЗНО кожи на 100 тыс. населения:

Отмечается увеличение уровня общей заболеваемости в Осинском районе (107, 1 в 2016 году), Красновишерском районе (75, 5 в 2015 году), Горнозаводском районе (73, 2 в 2015 году), Добрянском районе (72, 2 в 2014 году). Среднегодовая общая заболеваемость по Пермскому краю – 48, 3 на 100 тыс. населения.

2. ЗНО легкого на 100 тыс. населения:

Наблюдается рост уровня общей заболеваемости в Красновишерском районе (82, 4 в 2017 году), Еловском районе (75,2 в 2017 году), Горнозаводском районе (75,1 в 2017 году), Добрянском районе (58, 5 в 2017 году), Осинском районе (51, 4 в 2014 году). Среднегодовая общая заболеваемость по Пермскому краю – 34, 5 на 100 тыс. населения.

3. ЗНО желудка на 100 тыс. населения:

Регистрируется рост уровня общей заболеваемости в Красновишерском районе (48,5 в 2017 году), Еловском районе (42,0 в 2015 году), Добрянском районе (40,7 в 2015 году), Осинском районе (34, 4 в 2015 году). Среднегодовая общая за-

болеваемость по Пермскому краю – 21, 3 на 100 тыс. населения.

4. ЗНО молочной железы на 100 тыс. женского населения:

Был отмечен рост уровня общей заболеваемости в Еловском районе (140,2 в 2014 году), Красновишерском районе (115,6 в 2015 году), Добрянском районе (105,6 в 2017 году), Горнозаводском районе (90,2 в 2013 году), Осинском районе (85,4 в 2016 году). Среднегодовая общая заболеваемость по Пермскому краю – 74,3 на 100 тыс. женского населения.

При анализе онкологической заболеваемости было выявлено, что краевые показатели общей заболеваемости ЗНО ниже районных показателей. Еловский район неблагополучен по раку молочной железы (показатели заболеваемости превышают краевые практически в 2 раза), раку желудка и легкого. В Осинском районе превышаются показатели по ЗНО кожи. По заболеваемости раком легкого и желудка на первом месте находится Красновишерский район.

Широкое распространение рака кожи вызывается гиперинсоляцией как в сельской, так и в городской местности. В городской местности к гиперинсоляции добавляется загрязнение среды обитания выхлопами автотранспорта и выбросами предприятий промышленности. Загрязнение среды обитания ионами свинца, кадмия, мышьяка существенно увеличивает пораженность раком легких, кожи и молочной железы.

В распространении рака желудка играет большую роль качество жизни: социальные условия, питание, пораженность кариесом, генетическая предрасположенность. Высокая заболеваемость раком молочной железы напрямую связана с качеством проводимых профилактических осмотров женщин старше 35 лет, а также низкой осведомленностью женщин о причинах рака молочной железы. Большая ответственность должна возлагаться на первичное звено лечебно-профилактической сети в разьяснении причин и в раннем выявлении рака молочной железы.

Заключение

С 2013 по 2017 год отмечается повышение онкологической заболеваемости на территории Пермского края. Сходные по географическому положению районы Пермского края, как показал среднегодовой анализ, имеют существенные различия в заболеваемости населения. Сравнение заболеваемости таких районов позволяет выявить действие специфических экологических факторов, этнические особенности заболеваемости проживающего в районе

населения. Общая заболеваемость в республике самая высокая в промышленно развитых районах, таких как Горнозаводский, Добрянский, Осинский.

Также одним из определяющих факторов является своевременная медицинская помощь. Огромной проблемой является нехватка специалистов, особенно в малых городах и сельской местности, увеличение нагрузки на врачей. Это в основном и приводит к неверной диагностике и поздней выявляемости онкологических заболеваний. Прогрессирующий рост заболеваемости и смертности от ЗНО свидетельствует об отсутствии эффективных путей первичной профилактики, поздней диагностикой и недостаточной осведомленностью населения о мерах профилактики и ведения здорового образа жизни.

Список литературы

1. Сиразеева А.А. Динамика онкологической заболеваемости в регионах Российской Федерации // Стати-

стика и математические методы в экономике. – 2012. – №5. – С. 156.

2. Бондарь И.С., Зайнуллин В.Г. Эколого-медицинская оценка заболеваемости населения республики Коми // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2012. – №1(9). – С. 35–40.

3. Калинин Д.Е. Онкологическая смертность населения промышленного города как медико-социальная проблема // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 73.

4. Решетарова Д.А. Анализ онкологической заболеваемости населения ПФО // Современные проблемы территориального развития: электрон. журн. – 2018. – № 2. – С. 1–6.

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. Состояние онкологической помощи населению России 2016 в году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.

6. Говязина Т.Н., Боталов Н.С., Чепкасова Н.И. Оценка онкологической заболеваемости и смертности населения Пермского края за период 2007–2016 гг. // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6.; URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=19250> (дата обращения: 04.02.2019).

7. Верещагина В.С., Зауралов Е.О. Анализ онкологической заболеваемости у детей в Республике Мордовия // Медицинский альманах. – 2015. – №2 (37). – С. 80–82.

УДК 616.155.392–02–092–08

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЙКОЗОВ

Гуляева И.Л., Веселкова М.С., Завьялова О.Р.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: pimenova774@yandex.ru, 79504620000@yandex.ru, romazavjalov@yandex.ru

По статистическим данным разных стран на злокачественные опухолевые заболевания кроветворной системы (гемобластозы) приходится около 50% всех случаев смерти в возрасте до 30 лет. Стоит отметить, что лейкозы чаще всего встречаются у детей (3–4 лет) и у пожилых (60–69 лет) людей. С учетом потери трудоспособности гемобластозы занимают обычно третье место среди новообразований после рака желудка и легких. Современная медицина не знает точной причины возникновения лейкозов, но принято считать, что это полиэтиологическое заболевание. Ученые полагают, что достаточно того, чтобы одна единственная кроветворная клетка мутировала в раковую, начала быстро делиться и дала начало клону опухолевых клеток. Постепенно лейкозные клетки занимают место нормальных и развивается лейкоз. Однако в последнее десятилетие замедлился рост частоты заболеваний лейкозом. Диагностика лейкозов проводится на основании общего и биохимического анализов крови, исследования костного мозга (стерильная пункция, трепанобиопсия). Лечение осуществляется строго индивидуально с помощью современных, постоянно совершенствуемых программ-протоколов полихимиотерапии, которые соответствуют международным стандартам и предусматривают вариант лейкоза.

Ключевые слова: гемобластозы, лейкоз, костный мозг, нарушения клеточной дифференцировки

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, PRINCIPLES OF PATHOGENETIC THERAPY OF LEUKEMIA

Veselkova M.S., Zavyalova O.R.

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: 79504620000@yandex.ru, romazavjalov@yandex.ru

According to the results from different countries, malignant neoplastic diseases of the hematopoietic system (hemoblastosis) account for about 50% of all deaths under the age of 30 years. It has to be mentioned that kids and elderly people are more susceptible to leukemia. Usually hemoblastosis occupy the third place among tumors after stomach cancer and lung cancer because of the disability. Modern medicine does not know the exact cause of leukemia, but it is believed that this is a polyethylene disease. Scientists believe that to make it happen a single hematopoietic cell should mutate into cancer, begin to divide quickly and give rise to a clone of tumor cells. Gradually, leukemia starts to develop because leukemic cells take the place of normal ones. However, in the last decade, the increase in the incidence of leukemia slowed. Diagnosis of leukemia is carried out on the basis of General and biochemical blood tests, bone marrow studies (sterile puncture, trepanobiopsy). Treatment is carried out strictly individually with the help of modern, constantly improving programs-protocols of polychemotherapy, which meet international standards and provide for the option of leukemia.

Keywords: hemoblastosis, leukemia, bone marrow, disorders of cell differentiation

Кровь – главное связующее звено всего организма человека. Она состоит из плазмы и форменных элементов. Благодаря её форменным элементам осуществляются важнейшие процессы в организме. К ним относят эритроциты, тромбоциты и лейкоциты. Эритроциты представляют собой двояковогнутые диски диаметром 7–9 мкм. Их основная функция – перенос кислорода к тканям, которая осуществляется за счет гемоглобина, и обеспечение тем самым органов железом. Тромбоциты – плоские, бесцветные кровяные пластинки размером 2–4 мкм. Они принимают участие в формировании первичных тромбов, закрывая просвет перфорированного сосуда (сосудисто-тромбоцитарный гемостаз). Лейкоциты – белые кровяные клетки, которые обеспечивают специфическую и неспецифическую защиту организма от внешних и внутренних факторов окружающей среды.

Все виды лейкоцитов способны проникать через клеточную стенку капилляров в межклеточное пространство, где они поглощают чужеродные частицы.

Образование форменных элементов происходит в костном мозге. Вследствие различных патологий и дегенеративных изменений костного мозга нарушается процесс кроветворения. Происходит угнетение образования, развития и созревания клеток крови всех ростков. Нарушение образования клеток приводит к частичной или полной ее дисфункции. Это является следствием не только патологий, но и сопутствующих основному заболеванию осложнений.

Лейкоз – это опухоль, исходящая из кроветворных клеток костного мозга, в основе развития которой лежит неконтролируемый рост клеток с преобладанием процессов их пролиферации над дифференцировкой и образованием очагов патологического

кроветворения в органах и тканях, в норме не участвующих в гемопоэзе. При этом резко страдает функция костного мозга. Патологический процесс начинается на уровне стволовых или частично детерминированных клеток – предшественников [1, 2].

Классификация

1. По течению (определяемому способностью кроветворных клеток к дифференцировке и опухолевой прогрессии) лейкозы делят на острые и хронические.

Однако стоит отметить, что острый лейкоз никогда не переходит в хронический, а хронический не может стать острым (его развитие может перейти в стадию бластного криза).

2. По общему количеству лейкоцитов выделяют:

- Лейкемические ($>50000/\text{мкл}$)
- Сублейкемические ($20000\text{--}50000/\text{мкл}$)
- Алейкемические ($4000\text{--}20000/\text{мкл}$)
- Лейкопенические ($<4000/\text{мкл}$)

3. По росту гемо поэза выделяют:

- недифференцированный,
- миелобластный,
- лимфобластный,
- монобластный,
- миеломонобластный,
- эритромиелобластный,
- мегакариобластный

Этиология

Лейкозы имеют опухолевую природу в связи с нарушением способности клеток к дифференцировке, морфологической и метаболической анаплазии клеток, способности к метастазированию [1].

Факторы, способные вызвать мутацию клеток кроветворной ткани, приводящие к лейкозу:

- Ионизирующая радиация
- Химические канцерогенные вещества
- Некоторые виды вирусов
- Наследственная предрасположенность к раковым заболеваниям
- Приобретенный иммунодефицит
- Медикаменты, в состав которых входят алкилирующие соединения
- Бытовые факторы (выхлопы автомобилей, добавки в различные пищевые продукты, курение)
- Механические повреждения тканей

Патогенез

Развитие лейкоза включает в себя следующие стадии:

1. Инициация

В эту стадию на стволовую клетку крови происходит воздействие мутагенного фактора риска (мутагенными могут быть один, несколько или все вышеперечисленные фак-

торы риска). В результате чего, нормальные кроветворные клетки повышают свою мутабельность. В одной или нескольких из них проявляется специфическая мутация.

Возникает опухолевая трансформация.

2. Промоция

Созревание лейкозной клетки приостанавливается на той стадии, где произошла мутация, но способность к пролиферации сохраняется.

Клетка-мутант способна к безграничному образованию новых клеток, в процессе которого претерпевает новые мутации.

Как следствие – происходит формирование колонии идентичных лейкозных клеток и их гиперпролиферация.

3. Инфильтрация

Вследствие подавления процесса нормального гемопоэза в костном мозге накапливаются лейкозные клетки, которые замещают и вытесняют сохранившиеся нормальные клетки (в периферической крови развивается лейкопения, анемия, тромбоцитопения).

4. Прогрессия

За счёт формирования множества клонов различного фенотипа и генотипа клетки претерпевают новые мутации, соответственно постепенно увеличивают свою злокачественность – это и есть не что иное, как опухолевая прогрессия.

5. Метастазирование

Происходит проникновение и пролиферация этих клонов в других органах и тканях. Особенно выражена лейкозная пролиферация в тканях РЭС.

В результате – увеличение печени, селезёнки, лимфоузлов (т.е. гепатомегалия, спленомегалия и лимфаденопатия).

Общая симптоматика лейкозов

Складывается из синдромов, которые могут быть различной степени выраженности:

1. Анемический – клон лейкозных клеток вытесняет и подавляет эритроидный росток. Этот синдром может быть вызван также выраженной и длительной геморрагией. Проявляется развитием и прогрессированием анемии, гемической гипоксии [1].

2. Геморрагический – клон лейкозных клеток вытесняет и подавляет мегакариоцитарный росток, что влечёт за собой падение количества тромбоцитов. Проявляется развитием кровотечений из десен, слизистой оболочки носа и пищеварительного тракта, а также кровоизлияний в различные органы [3].

3. Инфекционный – возникает вследствие угнетения защитных противомикробных механизмов (снижение эффективности клеточно-тканевых и кожно-слизистых ба-

рьеров, функциональной активности гистиоцитарных и бластных клеток, фагоцитарной активности макро- и микрофагов, количества и активности бактерицидных веществ, синтеза противомикробных антигенов и т.д.). Стоит отметить, что инфекционные поражения отличаются весьма тяжелым течением и могут привести к развитию септических состояний [4].

4. Гиперпластический – связан с метастиазированием лейкозных клеток в другие органы, лейкемической инфильтрацией и увеличением этого органа. Наиболее подвержены: печень – гепатомегалия, селезенка – спленомегалия, лимфоузлы – лимфаденопатия; реже инфильтраты формируются в коже, мозговых оболочках, почках, миокарде, лёгких. Лейкозу сопутствуют дистрофические и язвенно-некротические изменения в органах и тканях [5–7].

5. Интоксикационный синдром обусловлен образованием и увеличением количества продуктов распада клеток организма, особенно бластных клеток, а также молекул средней массы и токсинов микроорганизмов. Для него характерны: лихорадка, потливость, слабость, похудание [4].

Метаболический синдром обусловлен накоплением недоокисленных продуктов обмена и в тканях, и в крови, и в лимфе из-за развития и прогрессирования геморрагии, анемии, инфицирования и интоксикации организма [8].

Помимо этого у пациентов с лейкозами течение основного заболевания может сопровождаться развитием гиперурикемии. Данное осложнение приводит к возникновению подагры. Повышение содержания мочевой кислоты влечет за собой нефропатию в связи с отложением в почках кристаллов уратов.

Причины смерти

Основные вероятные причины смерти у пациентов с диагнозом лейкоз связаны с тем, что осложнения могут спровоцировать развитие сепсиса, полиорганной недостаточности, кровоизлияний в различные органы.

Стоит отметить, что острый лейкоз без лечения приводит к смертельному исходу в течение нескольких недель или месяцев. При своевременной диагностике и правильном лечении существует возможность предотвратить формирование осложнений и неблагоприятных исходов.

Диагностика

Диагностика острых лейкозов строится на данных цитологического исследования крови и костного мозга, обнаруживающих

высокий процент бластных клеток. На ранних этапах их в крови обычно нет, но выражена цитопения.

Поэтому при цитопении, даже касающейся одного ростка, необходима пункция костного мозга, которую можно делать амбулаторно. В костном мозге отмечается высокое (десятки процентов) содержание бластов при всех острых лейкозах, за исключением острого малопроцентного лейкоза, при котором в течение многих месяцев в крови и костном мозге процент бластных клеток может быть менее 15–20, причем в костном мозге при этой форме, как правило, процент бластов меньше, чем в крови. Форму острого лейкоза устанавливают с помощью гистохимических методов.

По общему анализу крови определяется прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, количество ретикулоцитов уменьшено. Около 95 % всех лейкоцитов составляют миелобласты или гемоцитобласты (недифференцированные клетки). Отмечается лейкоцитоз в период бластного криза.

При остром миелобластном лейкозе – в мазке крови определяются бластные (молодые) формы (миелобласты) и зрелые лейкоциты, а промежуточные формы отсутствуют (лейкемический провал). При остром лимфобластном лейкозе – в крови преобладают лимфобласты. Анемия и тромбоцитопения – «спутники» лейкоза.

Диагноз «острый лейкоз» может быть поставлен только при наличии в костном мозге или крови повышенного количества бластных клеток (15–20 % и более). Обязателен анализ пунктата костного мозга (стерильной пункцией).

Основное диагностическое значение имеет исследование костного мозга. Основу диагностики острого лейкоза составляет обнаружение в пунктате костного мозга более 30 % бластных клеток.

Принципы патогенетической терапии лейкозов

За последние годы смертность от острого лейкоза снизилась, стойкой ремиссии удается достичь у 60–80 % больных. Это достигается при помощи современных подходов в диагностике и лечении лейкозов.

В настоящее время для терапии острых лейкозов применяются современные, постоянно совершенствуемые программы-протоколы полихимиотерапии, соответствующие международным стандартам, которые предусматривают дифференцированный подход в зависимости от цитохимического и иммунологического варианта лейкоза. Выделяют четыре основных этапа терапии:

• индукция (достижение) ремиссии – происходит выраженное уменьшение лейкозных клеток;

• консолидация ремиссии – закрепление противоопухолевого эффекта. Задачей этого периода является уничтожение лейкозных клеток, остающихся после индукции ремиссии;

• поддерживающее лечение – продолжение цитостатического воздействия на сохранившийся опухолевый клон;

• профилактика нейтролейкемии. Этот этап распределяется на все периоды лечения. В период индукции выполняется контрольно-диагностическая пункция, а затем профилактическое введение цитостатических препаратов.

Полихимиотерапия применяется в виде протоколов, составленных из ряда цитостатических препаратов с учетом избирательного действия на различные бластные клетки, фазы клеточного цикла, с определенными цикличностью применения и промежутками между курсами.

При наличии нейтропении и температуре тела выше 38°C, сохраняющейся более 2 ч и не связанной с введением пирогенных препаратов, больным лейкозом показана антибактериальная терапия.

При хронических лейкозах врач выбирает поддерживающую тактику, цель которой – отсрочить или исключить развитие осложнений.

После прохождения полноценного лечения болезнь может вернуться. В таком случае предлагается другой вариант терапии – пересадка костного мозга [9].

Список литературы

1. Онкология : учебник / под общей ред. С.Б. Петерсона. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 288 с.
2. Патология: Учебник. в 2 т. / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – 640 с.
3. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2015. – №3. – С. 12–17.
4. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделькин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.
5. Гуляева И.Л., Асташина Н.Б., Холмогорова О.П. Особенности стоматологического статуса у пациентов с диагнозом хронический лимфолейкоз // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4–2. – С. 217–220.
6. Холмогорова О.П., Асташина Н.Б., Гуляева И.Л. Особенности стоматологических заболеваний у пациентов с хроническими лимфолейкозами // Научный посол высшей школы – реальные достижения практического здравоохранения: сборник научных трудов, посвященный 30-летию стоматологического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета / Под общей редакцией О.А. Успенской, А.В. Кочубейник. Нижний Новгород: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 856–858.
7. Холмогорова О.П., Гуляева И.Л., Асташина Н.Б. Стоматологический статус пациентов с хроническим лейкозом // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4–9. – С. 1304–1307.
8. Nicola Gökbüget. Summary of Selected Abstracts. Acute lymphoblastic leukemia. Clinical Results from Oral Presentations – 2013. – №9. – P. 11–12.
9. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, Р.К. Хайретдинов [и др.]. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 184 с.

УДК 616.155.194.8–055.2

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Джилисбаева Г.С., Дуйсенова А.М., Сакенова А.Ж., Орынказы У.

НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, e-mail: info@kgmu.kz

Проведено изучение клинических проявлений железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста с анализом симптомокомплексов болезни. Обследовано 20 женщин с хронической железодефицитной анемией и 20 здоровых женщин-добровольцев для сравнительного анализа, которым проведен сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови). Проведена диагностика астенического синдрома и оценена степень его выраженности у данной категории пациенток с использованием шкалы астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой и шкалы оценки астении MFI-20, позволяющие дать субъективную оценку пациентом своего состояния. По результатам работы выявлено, что в клинической картине железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста лидирует астенический синдром (100%), за ним следует – циркуляторно-гипоксический (60%) и сидеропенический (40%). Результаты субъективной оценки астенического состояния подтвердили наличие астении у всех обследуемых с ЖДА, которая идентифицировалась как «умеренно-выраженная» в 70% случаев и «выраженная» – у 30%, при этом преобладало «снижение физической активности» – в 60% случаев. Использование шкал оценки астенического состояния позволяют получить более полную картину состояния здоровья пациента, а также детально изучить симптомокомплексы при железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, астения

CLINICAL MANIFESTATIONS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Jililbayeva G.S., Duisenova A.M., Sakenova A.Z., Orynkazy U.

Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: info@kgmu.kz

Clinical manifestations research of iron deficiency anemia in fertile age females with the analysis of symptoms of the disease. 20 females with chronic iron deficiency anemia and 20 healthy volunteers were examined for comparative analysis, which collected complaints, anamnesis, objective examination and laboratory examination results (General and biochemical blood analysis). There was carried out diagnosis of asthenic syndrome and the degree of its severity in this category of patients was evaluated using the asthenic state scale (SAS) by L.D. Malkova and the asthenia assessment scale MFI-20, allowing the patient to give a subjective assessment of his condition. The results showed that asthenic syndrome is leading (100%) in the clinical picture of iron deficiency anemia in females of fertile age, followed by circulatory hypoxic (60%) and sideropenic (40%). The data of subjective assessment of asthenic state confirmed the presence of asthenia in all subjects with IDA, which was identified as «moderate-expressed» in 70% of cases and «expressed» – in 30%, while the predominant «decrease in physical activity» – in 60% of cases. The use of asthenic assessment scales allows to obtain the patient's condition clearly, as well as to study the symptoms of iron deficiency anemia in females more precisely.

Keywords: iron deficiency anemia, asthenia

На современном этапе железодефицитные состояния продолжают оставаться важной медико-социальной проблемой в связи с их высокой распространённостью, многофакторностью и сложностью механизмов этиопатогенеза. Так, по данным ВОЗ, железодефицитные анемии (ЖДА) как гематологический синдром выявляется более чем у 2 млрд. человек, большая часть из них – женщины и дети. В развитых странах Европы и на территории России около 12% женщин фертильного возраста страдают ЖДА, а скрытый дефицит железа наблюдается почти у половины данной категории женщин [1–4].

Известно, что запасы железа в организме женщин в 3 раза меньше, чем у мужчин, а потребление железа у девушек и фертильных женщин, например, в развитых странах (США) составляет всего 55–60% от должного. Кроме того, латентный дефицит желе-

за в некоторых регионах России достигает 50%, где основной группой риска развития ЖДА также составляют женщины детородного возраста [5–7].

В Республике Казахстан наблюдается похожая картина распространенности ЖДА. Так, более чем 45% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией и у 30% женщин наблюдается скрытый дефицит железа [8].

ЖДА связана с физиологической ролью железа в организме как незаменимого биометалла и его участием в процессах тканевого дыхания. О наличии ЖДА можно говорить в случаях гипохромной микроцитарной анемии вследствие абсолютного уменьшения запасов железа в организме, сопровождающейся снижением концентрации ферритина, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС).

В основе развития ЖДА лежат разнообразные причины, среди которых основное значение имеют хронические кровопотери различной локализации (желудочно-кишечные, маточные, носовые, почечные) вследствие различных заболеваний. Нередко ЖДА бывает у женщин, страдающих меноррагиями по причине миомы, эндометриоза, дисфункции яичников и прочих, при этом, независимо от этиопатогенетических механизмов, для коррекции состояния требуется длительная терапия препаратами железа [9].

Основная клиническая картина анемии обусловлена неполным кислородным обеспечением тканей, прогрессирующей гемической гипоксией с последующим развитием вторичных метаболических, трофических расстройств (сухость кожи, ломкость ногтей, истончение и выпадение волос, извращение вкуса др.) [9–13].

Клинические симптомы появляются по мере возрастания тяжести заболевания: общая слабость, головокружение, головная боль, сердцебиение, одышка, обмороки, снижение работоспособности, бессонница, составляющие астенический синдром (АС). По данным Рукабер Н.С., 2017 г., выраженность проявления астении зависела от степени железодефицита и была наиболее выражена у женщин со второй степенью железодефицитной анемии [8]. При этом астенический синдром, как лидирующий у данной категории пациенток, сохранился в динамике после четырехнедельного курса заместительной терапии в 67% случаев.

К наиболее распространенным тестам для исследования обмена железа в клинической практике относится определение ряда показателей периферической крови: гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, гематокрита. Основными критериями ЖДА, отличающими её от других патогенетических вариантов анемий, являются: низкий цветовой показатель, гипохромия эритроцитов, снижение содержания сывороточного железа. О тяжести течения болезни судят по уровню гемоглобина. Лёгкая степень анемии характеризуется снижением гемоглобина до 110–90 г/л; средняя степень – от 89 до 70 г/л; тяжёлая – 69 г/л и ниже [5, 6, 14].

Таким образом, несмотря на продолжительный опыт изучения железодефицитных состояний, позитивные результаты проводимых в Республике Государственных программ по снижению уровня заболеваемости ЖДА (с 2314,0 человек на 100 тыс. населения 2009 году до 1753,7 в 2015 г), проблема гемосидероза остаётся нерешённой, характеризуется появлением новых особенностей, связанных с экологическими

и социальными условиями, недостаточной клинической эффективностью железосодержащих препаратов [9, 15–17].

Целью работы явилось изучение клинических проявлений железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста.

Задачи исследования:

1. Провести диагностику железодефицитной анемии женщин фертильного возраста с анализом симптомокомплексов болезни

2. Провести диагностику астенического синдрома и оценить степень его выраженности у данной категории пациенток

Методы исследования. Обследовано 20 женщин с хронической железодефицитной анемией и 20 здоровых женщин-добровольцев для сравнительного анализа, которым проведён сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр и лабораторное обследование (общий и биохимический анализ крови). Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–49 лет; верифицированный диагноз железодефицитная анемия; наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст меньше 18 и старше 50 лет; наличие инфекционного заболевания, лихорадочного состояния; наличие онкологического заболевания, хронические соматические заболевания в стадии обострения, хронические заболевания в стадии декомпенсации; все типы сахарного диабета; отказ испытуемых от участия в клиническом исследовании; беременность.

Критериями анемии были следующие параметры: концентрация гемоглобина – на уровне 110 г/л, цветной показатель – $<0,85$, гематокрит – 33%, содержание сывороточного железа – $<12,5$ мкмоль/л, повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС) более 64 мкмоль/л и/или снижение концентрации ферритина сыворотки ниже 16 мкг/л [5, 7].

Все пациентки были опрошены с помощью анкет выявления астенического синдрома, являющегося ведущим при данном состоянии. Использовались шкала астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой и шкала оценки астении MFI-20, позволяющие дать субъективную оценку пациентом своего состояния. ШАС разработана на базе данных клинко-психологических наблюдений и известного опросника MMPI (Миннесотский многомерный личностный перечень) и содержит 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния (болезненное состояние, с повышенной и с крайней неустойчивостью настроения, самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, сна, способности

к умственному и физическому напряжению, громких звуков, света, запахов). [18, 19, 20]. Субъективная шкала оценки астении MFI-20 включает 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении для оценки степени выраженности различных ее форм: общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении. Итоговые баллы использовались для принятия целостного решения относительно степени тяжести астении, учитывая колебания результатов в интервале от 4 до 20 баллов. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной шкале служила основанием для диагноза АС [21,22].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ «Microsoft 2010» и SPSS24 Statistics (IBM Corp.), 6.1. – Russian Edition

Результаты работы и их обсуждение

Средний возраст обследованных женщин составил в контрольной группе 32,8 лет, в группе с железодефицитной анемией – 29,5 года, при этом достоверных различий по показателям роста, веса, ИМТ группами не отмечалось (табл. 1).

в 60% случаев отмечали наличие одышки при физической нагрузке, учащенного сердцебиения и чувство нехватки воздуха, что свидетельствовало о наличии у них циркуляторно – гипоксического синдрома, усугубляя имеющийся АС. На третьем месте (40%) среди жалоб находились проявления сидеропенического синдрома, такие как сухость и бледность кожных покровов, истончение, ломкость волос и ногтей, извращение вкусовых и обонятельных ощущений.

Анализ лабораторных показателей исследуемых показал, что у практически здоровых женщин средняя концентрация гемоглобина составила 130,7 г/л, при этом в группе пациенток с железодефицитной анемией – 93,2 г/л. У них же обнаружено снижение гематокрита до 27,8% (табл. 2).

Среднее количество эритроцитов в группе контроля составило $4,4 \cdot 10^{12}/л$, в основной группе – $3,1 \cdot 10^{12}/л$. Средний уровень железа сыворотки в контрольной группе находился в пределах нормы, а в основной – был снижен относительно группы (86,81 мкмоль/л и 16,3 мкг/мл, соответственно). Общая железосвязывающая способность, в среднем, у пациенток группы контроля составила 56,0 мкмоль/л,

Таблица 1

Показатели роста, веса, ИМТ у пациенток обследуемых групп, $M \pm m$

Показатели	Группа контроля, n=20	Пациентки с ЖДА, n=20
Рост	161,2 $\pm$ 3,7	159,8 $\pm$ 2,9
Вес	58,2 $\pm$ 2,7	55,3 $\pm$ 2,1
ИМТ	23,1 $\pm$ 1,8	21,1 $\pm$ 1,2

* Достоверные различия по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

У пациенток контрольной группы проявления АС в виде слабости и быстрой утомляемости были выявлены лишь у 30% респондентов, в то время как в группе с ЖДА – в 100% случаев. Пациентки с ЖДА

у женщин с ЖДА достигала уровня 73,61 мкмоль/л. Установлено также значительное снижение уровня ферритина у пациенток основной группы – 12,7 г/л, против женщин из группы контроля – 45,81 г/л.

Таблица 2

Гематологические и феррокинетические показатели у обследованных пациенток ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа, n=20,	Пациентки с ЖДА, n=20
Гемоглобин, г/л	130,7 $\pm$ 2,6	93,2 $\pm$ 2,4*
Эритроциты, $10^9/мл$	4,4 $\pm$ 0,04	3,1 $\pm$ 0,03*
Гематокрит, %	36,2 $\pm$ 0,09	27,8 $\pm$ 0,08*
Сывороточное железо, мкмоль/л	26,3 $\pm$ 3,7	10,4 $\pm$ 2,3*
ОЖСС, мкмоль/л	56,28 $\pm$ 3,8	73,61 $\pm$ 2,9*
Ферритин, г/л	45,81 $\pm$ 4,9	12,7 $\pm$ 2,8*

* $p < 0,05$ – различия достоверны по сравнению с контрольной группой по t-критерию Стьюдента.

По результатам шкалы астенического состояния установлено, что гематологический синдром анемии в основной группе также сопровождался проявлениями астенизации. Так, в группе контроля астения была выявлена у 50% женщин и она соответствовала лишь 1–2 степеням (лёгкой – 30% и умеренной – 20%), в то время как у пациенток с ЖДА проявлялась в 100% случаев, при этом АС соответствовал 3–4 степени (умеренно-выраженная – 70% и выраженная – 30%).

По результатам шкалы оценки астении MFI-20 выявлено наличие «общей астении» у 100% с ЖДА. Так, в 60% случаев отмечалось «снижение физической активности», в 50% случаев – «понижение активности», в 40% отмечалось «снижение мотивации», «психическая астения» встречалась у 30% женщин. В контрольной группе «общая астения» была лишь у 35% опрошенных, у 15% отмечалось «снижение физической активности», в 10% случаев – «понижение активности», у 5% – «снижение мотивации», у 15% – «снижение психической активности» у женщин без астении.

Таким образом, по результатам работы нами выявлены особенности клинических проявлений ЖДА у женщин репродуктивного возраста, какими явились наличие астенического синдрома у всех обследуемых, соответствующего по силе субъективного восприятия «умеренно-выраженному» и «выраженному» с преобладанием «физической астении».

Выводы

1. В клинической картине железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста лидирует астенический синдром (100%), за ним следует – циркуляторно-гипоксический (60%) и сидеропенический (40%).

2. Результаты субъективной оценки астенического состояния подтвердили наличие астении у всех обследуемых с ЖДА, которая идентифицировалась как «умеренно-выраженная» в 70% случаев и «выраженная» – у 30%, при этом преобладало «снижение физической активности» – в 60% случаев.

3. Использование шкал оценки астенического состояния позволяют получить более полную картину состояния здоровья пациента, а также детально изучить симптомокомплексы при железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста.

Список литературы

1. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Эффективность применения препарата Ферро-Фольгамма у беременных и родильниц с железодефицитной анемией // Российский Медицинский Журнал – 2003. – № 11. – С. 899–901.

2. Pasricha S.R., Flecknoe-Brown S.C., Allen K.J. et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update // Med. J. Aust. – 2010. – Vol. 193 (9). – P. 525–32.

3. Perewusnyk G., Huch R., Breyman C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 88. – P. 3–10.

4. ВОЗ. Официальный ежегодный отчет. – Женева, 2002.

5. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А. Железодефицитные анемии в практике акушера-гинеколога // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 29. – С. 1898.

6. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротерапии железодефицитной анемии // Клини. фармакол. и тер. – 2000. – № 2. – С. 88–91.

7. Коноводова Е.Н., Докуева Р.С.-Э., Якунина Н.А. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике // Российский Медицинский Журнал. – 2011. – № 20. – С. 1228–1231.

8. Рукабер Н. С., Мулдаева Г. М., Арыстан Л. И. Фитоадаптогенные средства в лечении астенического синдрома при железодефицитной анемии // Медицина и экология. – 2015. – №3(76). – С.16–26. – http://www.kgmu.kz/media/kgmudoc/journaln3_2015.pdf.

9. Лебедев В.А., Пашков В.М. Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных // Трудный пациент. – 2013. – № 11, Т. 11. – <http://t-pacient.ru/articles/8075/>.

10. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб, 2004. – 510 с.

11. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. – М., 1998. – 37 с.

12. Козловская Л.В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение. // Новый мед. журн. – 1996. – № 56. – С. 8–12.

13. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Флакс Г.А. Диагностика и лечение железодефицитных состояний у женщин в различные периоды жизни // Атмосфера. Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 17–20.

14. Ho C.H., Yuan C.C., Yeh S.H. Serum ferritin levels and their significance in normal fullterm pregnant women // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1987. – Vol. 25. – P. 291–295.

15. Michael A., McDonald K., Horne J., Miller L. Individualized Treatment for Iron-deficiency Anemia in Adults Available online, 25 October 2008. – <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.07.012>.

16. Рукабер Н.С. Оценка работоспособности и соматического здоровья женщин фертильного возраста с железодефицитной анемией: дисс. ... магистра медицины. – Караганда, 2017. – 65 с.

17. Близнюк А.И. Здоровый образ жизни и здоровье: современное состояние проблемы // Мед. новости. – 2014. – № 4. – С. 31–33.

18. Буков Ю.А., Минина Е.Н. Сравнительная характеристика адаптационных резервов респираторной системы девушек 19–20 лет с различным уровнем физической работоспособности // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24 (63); № 4. – С. 24–35.

19. Heim C., Wagner D., Maloney E. et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study // Archives of general psychiatry. – 2006. – Vol. 63 (11). – P. 1258–1266.

20. Strai S.K., Bomford A., McArdle H.I. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. Best Practise & Research // Clin. Haem. – 2002. – Vol. 15; № 2. – P. 243–259.

21. Reveiz L.G., Gyte M.L., Cuervo L.G., Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy // Published Online: 5 Oct, 2011. – <http://link.springer.com/article/10.1007/s00484-014-0925-2>.

22. Лакосина Н.Д. Прогностическое значение инициальных расстройств при невротических и неврозоподобных состояниях // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова. – 1974. – Т. 74. Вып. 11. – С. 1688–1692.

УДК 616.1/2-084

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗДЕЛА «ПРОФИЛАКТИКА» КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ КАЗАХСТАНА И РОССИИ

Жаженова Н.Н., Кожегулова А.Б., Кулишова Т.В., Папуша М.И.

НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, e-mail: info@kgmu.kz

Проведен сравнительный анализ клинических протоколов Министерства Здравоохранения Республики Казахстан и клинических рекомендаций Российской Федерации по наиболее распространенным заболеваниям сердечно-сосудистой («Артериальная гипертензия», «Ишемический инсульт», «Инфаркт миокарда с подъемом ST»), дыхательной систем («ХОБЛ», «Бронхиальная астма», «ОРВИ», «Острый бронхит у детей», «Внебольничная пневмония у взрослых») и сахарному диабету 2 типа. Стремясь найти унифицированный подход к профилактике данных социально значимых заболеваний, рассмотрено наличие или отсутствие в выбранных стандартах раздела «Профилактика» и уровня его доказательной базы. Выявлено, что рекомендуемые пациентам профилактические мероприятия, в целом, имеют достаточную доказательную базу с преобладанием уровня «А» и «В». Обнаружены методические дефекты представления раздела «Профилактика» для пользователей, что, вероятно, связано со сложностью этиопатогенеза некоторых заболеваний (артериальная гипертензия, ХОБЛ), требующего неразрывного лечебно-профилактического подхода, больше наблюдаемые в стандартах МЗ Казахстана. При составлении протоколов разработчикам необходимо уделять большее внимание данному разделу и продолжить работу по поиску уровня доказательности в интересах пациента для обоснованного использования рекомендаций по профилактике в повседневной амбулаторной практике врача и эффективного управления болезнями населения.

Ключевые слова: профилактика, клинические рекомендации, стандарты, доказательная база

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SECTION «PREVENTION» OF CLINICAL PROTOCOLS OF KAZAKHSTAN AND RUSSIA

Zazhenova N.N., Kozhegulova A.B., Kulishova T.V., Papusha M.I.

Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: info@kgmu.kz

A comparative analysis of the clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan and clinical recommendations of the Russian Federation is conducted on the most common cardiovascular diseases («Arterial hypertension», «Ischemic stroke», «Myocardial infarction with ST elevation»), respiratory systems (COPD, «Bronchial asthma», «ARVI», «Acute bronchitis in children», «Community-acquired pneumonia in adults») and type 2 diabetes. In an effort to find a unified approach to the prevention of these socially significant diseases, the presence or absence of the Prevention section in the selected standards and the level of its evidence base was considered. It was revealed that the prophylaxis measures recommended by patients, in general, have a sufficient evidence base with predominance of «A» and «B» levels. Methodological defects in the presentation of the «Prevention» section for users were discovered, which is probably due to the complexity of the etiopathogenesis of some diseases (arterial hypertension, COPD), which requires an indissoluble treatment-and-prophylactic approach, more observed in the standards of the Ministry of Health of Kazakhstan. At drafting protocols, developers need to pay more attention to this section and continue to work on finding the level of evidence in the interests of the patient in order to make sound use of recommendations for prevention in the daily outpatient practice of the doctor and effective management of diseases of the population.

Keywords: prevention, clinical guidelines, standards, evidence base

Актуальность исследования. Современные политические декларации ООН, обращённые к национальным системам здравоохранения, призывают создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения. Так, в структуре заболеваемости патология сердечно-сосудистой системы занимает лидирующую позицию и являются основной причиной смертности во всем мире [1]. Наряду с этим, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) без проведения лечебно-профилактических мероприятий также являются прогрессирующими и угрожающими жизни заболеваниями, распространённость которых с каждым годом увеличивается [2,3]. Такие

факторы риска как курение, загрязнение атмосферного воздуха, воздействие аэрополлютантов в жилых помещениях негативно воздействуют на органы дыхания всех возрастных категорий. Однако, проводя обоснованную профилактику заболеваний, влияя на факторы риска, используя методы донозологической диагностики с высоким уровнем доказательности, при условии солидарной ответственности пациента, возможно эффективное их управление [4]. Поскольку миссия врача общей практики заключается, прежде всего, в проведении профилактики заболеваний, и должна основываться не только на знаниях, опыте, мнении авторитетных коллег, но и на стандартах оказания медицинской помощи, нас интересовал уровень доказательности имеющихся современных рекомендаций по профилакти-

ке наиболее распространённых заболеваний сердечно-сосудистой («Артериальная гипертензия (АГ)», «Ишемический инсульт», «Инфаркт миокарда с подъемом ST (ИМ с подъемом ST)») и дыхательной систем («ХОБЛ», «БА», «ОРВИ», «Острый бронхит у детей», «Внебольничная пневмония у взрослых»), а также угрожающего своим стремительным ростом заболевания «Сахарный диабет 2 типа», нашедшие своё отражение в протоколах ведения и лечения пациентов [5,6]. Стремясь найти унифицированный подход к профилактике данных болезней, нами поставлена **цель** – рассмотреть и сравнить клинические протоколы стран-братьев (Россия и Казахстан): 10 протоколов МЗ РК и 10 клинических рекомендаций РФ по вышеуказанным нозологиям, учитывая наличие раздела «Профилактика» и ссылку на уровень доказательности (УД) [7, 8].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа государственных документов нами отмечено, что клинические рекомендации РФ, например, по ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД) представлены в виде мирового консенсуса «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», базирующегося на результатах завершённых международных и российских рандомизированных клинических испытаний [9]. И, хотя данный актуализированный выпуск составлен на основе доказательной медицины, неоднократно обсуждался на общероссийских конгрессах, форумах, получил одобрение абсолютного большинства специалистов и не вызывает сомнений, однако, уровень доказательности его не представлен в виде отдельных ранговых ссылок, а дан в обобщённом виде в предисловии к изданию. Вместе с тем, в казахстанском клиническом протоколе «СД 2 типа» 2017 года раздел «Профилактика» вообще не представлен, в отличие от российских, где рассматриваются группы риска развития данного заболевания (факторы риска, предиабет, скрининговые тесты). В стратегию профилактики документа РФ также входят: выявление групп риска СД, оценка его степени и снижение (снижение массы тела, гипокалорийное питание), регулярная физическая активность (быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы) не менее 150 мин в неделю. Даны медикаментозно-терапевтические возможности профилактики при трудностях в достижении желаемого снижения массы тела и/или нормализации показателей углеводного обмена. Так, при отсутствии

противопоказаний у лиц с очень высоким риском (нарушение толерантности к глюкозе или нарушение гликемии натощак) может быть рассмотрено применение метформина (показание внесено в инструкцию) 500–850 мг 2 раза в день – особенно у лиц моложе 60 лет с ИМТ >30 кг/м², а в случае хорошей переносимости также может быть рассмотрено применение акарбозы (препарат утвержден в РФ для проведения профилактики СД 2 типа). В рекомендациях также изложены меры профилактики макрососудистых осложнений, диабетической нефропатии, нейропатии, кардиоваскулярной автономной нейропатии, нейроостеоартропатии, синдрома диабетической стопы, скрининг на ишемическую болезнь сердца у пациентов с диабетом, скрининг на сахарный диабет и диабетические осложнения у детей.

Такие различия в клинических документах двух стран, вероятно, связаны с имеющимся организационно-методическим государственным подходом к профилактике неинфекционных заболеваний, отражённом, например, в действующем приказе МЗ РК «Правила профилактических медицинских осмотров целевых групп населения» №145 от 07.03.2011г., определяющий порядок и периодичность скрининговых осмотров среди населения Республики. Они направлены на раннее выявление и предупреждение не только сахарного диабета среди мужчин и женщин, но и основных болезней системы кровообращения – АГ, ИБС; предопухолевых, злокачественных новообразований шейки матки и молочной железы среди женщин; глаукомы среди мужчин и женщин; предопухолевых, злокачественных новообразований толстой и прямой кишки среди мужчин и женщин; уровней риска употребления психоактивных веществ среди учащихся от 17 лет и старше путем скрининговых опросов и тестирования.

Результаты изучения других изданий наших двух братских стран по стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи пациентам представлены ниже в разработанной нами таблице и даны в сопоставлении. Выявлено, что в четырёх из десяти клинических протокола МЗ РК не представлен раздел «Профилактика». Ими оказались, помимо протокола по ведению сахарного диабета 2 типа, рассмотренного выше, рекомендации по лечению пневмонии у взрослых, бронхитов у детей, инфаркта миокарда. В трёх клинических протоколах «Артериальная гипертензия», «Ишемический инсульт», «БА у взрослых» отсутствуют ссылки на уровень доказательности рекомендуемых профилактических

мероприятий, однако, при внимательном изучении протоколов «АГ» и «ХОБЛ», нами всё же найдены таковые в разделе лечения, что, вероятно, связано со сложностью этиопатогенеза этих заболеваний, требующего неразрывного лечебно-профилактического подхода.

В клинических рекомендациях РФ, помимо рассмотренного выше протокола ведения пациентов с диабетом 2 типа, отсутствуют ссылки на уровень доказательности профилактических мероприятий только в клинических рекомендациях «Острый бронхит у детей», и, в одном случае, аналогично казахстанским протоколам, нами выявлен дефект раздела «Профилактика» – у протокола лечения ХОБЛ, где данные об уровне доказательности также представлены в разделе «Лечение».

Анализируя актуальные медицинские документы по ведению пациентов, наш интерес привлекли вопросы иммунопрофилактики ОРВИ и бронхитов у детей. Повышение современных требований к оценке безопасности вакцин и необходимость ежегодной иммунизации против гриппа, в первую очередь, детей с увеличением охвата детских контингентов, определяет круг многочисленных исследований свойств вакцинных препаратов [10]. Однако, несмотря на подтверждённый высокий уровень доказательности («А» и «В» по шкале уровня доказательности), рекомендованное их широкое применение в детской практике, в том числе в рамках Национального календаря прививок России, Казахстана и других стран, всё ещё дискуссионным остаётся вопрос антигенной нагрузки на организм, вакцинальным и поствакцинальным реакциям, особенно в случаях латентного первичного иммунодефицита, а также безопасность вакцинации против гриппа детей с аутоиммунной патологией [11]. Так, при первичном иммунодефиците, тяжелой комбинированной X-сцепленной агаммаглобулинемии, характеризующихся отсутствием функциональных Т- и В-лимфоцитов, соответственно, и, как следствие, антител, без своевременной ранней диагностики, лечения дети страдают от инфекционных заболеваний, ведущих к инвалидизации или смерти, при этом, применение живой противовирусной вакцины противопоказано [12]. Поэтому целесообразно, помимо других методов диагностики, профилактический неонатальный скрининг на определение Т-рецепторных эксцизионных колец – тест TREC [13]. Данный TREC-скрининг всех новорождённых часто рекомендуется и рутинно проводится во многих штатах США и России и, возможно, будет внедрен в родильных домах Казахстана.

Сегодня в публикациях продолжает обсуждаться вопросы безопасного расширения спектра иммунизации населения, различий в масштабах иммунологической нагрузки, оказываемой вакцинами и естественной нагрузкой окружающей среды, проблемы «перегрузки чрезмерным количеством вакцин в слишком раннем возрасте». Однако, известно, что каждый раз, когда к существующему графику вакцинации добавляется новая вакцина, как правило, проводятся исследования совместного применения плановых и новых вакцин. И, хотя число вакцинных средств резко увеличилось за прошедшее столетие, количество иммунологических компонентов в них на самом деле уменьшилось. Так, например, ранее использовавшаяся вакцина против оспы содержала около 200 иммунологических компонентов, а сегодня, благодаря достижениям в области очистки белка и технологии рекомбинантной ДНК, 14 вакцин для детей младшего возраста, содержат только около 150 таких компонентов [14]. Кроме того, по данным Сусуму Тонегавы, молекулярного биолога, лауреата Нобелевской премии, человеческий организм имеет возможность вырабатывать от 1 миллиарда до 100 миллиардов различных типов антител, а дети способны реагировать примерно на 100 000 различных вакцин одновременно.

Но все же, несмотря на положительные тенденции в области иммунизации населения, например включение в российский Национальный календарь прививок с 2014 года иммунизации против гриппа пациентов с метаболическими нарушениями, остаются актуальными дальнейшие исследования эффективности данных профилактических мероприятий в группах риска детского и взрослого населения.

Исходя из вышеизложенного, нами сделаны следующие выводы.

Выводы

1. Рекомендуемые пациентам профилактические мероприятия, представленные в казахстанских и российских клинических протоколах, в целом, имеют достаточную доказательную базу с преобладанием уровня «А» и «В».

2. При сравнении раздела «Профилактика» некоторых клинических протоколов Казахстана и России выявлены методические дефекты его представления для пользователей, больше наблюдаемые в стандартах МЗ Казахстана.

3. Отсутствие раздела «Профилактика» в некоторых казахстанских клинических стандартах («Сахарный диабет 2 типа», «Инфаркт миокарда»), вероятно, связано с организационно-методическим государственным подходом к профилактике данных неинфекционных заболеваний, заключающемся в проведении

медицинских осмотров целевых групп населения для выявления заболеваний на ранних стадиях и их предупреждение.

4. При составлении протоколов разработчикам необходимо уделять большее внима-

ние разделу «Профилактика» и продолжить работу по поиску уровня доказательности в интересах пациента для удобства и обоснованного использования рекомендаций в работе врача общей практики.

Сравнительная характеристика раздела «Профилактика» некоторых клинических протоколов Казахстана и России

Протоколы МЗ РК	Профилактика	УД	Рекомендации РФ	Профилактика	УД
АГ, 2015	мониторинг АД, ограничение животных жиров, соли, пища, богатая калием, снижение массы, физ. активность, режим труда и отдыха	-	АГ у взрослых, 2016	снижение соли, отказ от алкоголя, курения, режим питания, снижение массы тела, физ. активность	IV
Ишемический инсульт, 2016	ЗОЖ, рациональное питание, снижение веса, отказ от курения, лечение заболеваний ССС, СД и др. заболеваний	-	Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых, 2015	скрининг АД и соответствующая терапия при АГ, снижение холестерина	A
				Профилактика и лечение СД, коррекция дислипидемии	B
				отказ от курения, алкоголя, снижение веса	C
ИМ с подъемом сегмента ST, 2017	-	-	О. ИМ с подъемом сегмента ST, 2016	Первичная и вторичная профилактика: диета, физические нагрузки, отказ от курения и соответствующая лекарственная терапия.	IA
БА у взрослых, 2014	Отказ от курения, гипоаллергенная диета, уменьшение воздействия аллергенов, нормализация массы тела, ежегодная вакцинация от гриппа, лечение заболеваний верхних дыхательных путей и ГЭРБ	-	БА, 2016	Кормление грудью, отказ от курения	C
				Пищевые продукты и добавки	D
				Ожирение, аллергенспецифическая иммунотерапия, дыхание по методу Бутейко	B
				Обучение пациентов	A
БА у детей, 2017	Ограничение контакта с табачным дымом	B	БА у детей, 2016	Ограничение контакта с табачным дымом	B
ХОБЛ, 2016	школа пациента ХОБЛ, нормализация массы тела, вакцинация от гриппа и пневмококка, лечение сопутствующих заболеваний, физ. активность, коррекция тревожности и депрессии	-	ХОБЛ, 2016	контроль факторов риска (курение, вредности на рабочем месте и загрязнение среды обитания)	A, B
	отказ от курения (в т.ч. пассивного), проведение легочной реабилитации	A			
	уменьшение воздействия профессиональных факторов, домашних и внешних поллютантов	B, D			
	прием базисной терапии (ДДБА, ИГКС и/или ИФДЭ-4)	A, B			
Бронхиты у детей, 2017	-	-	О. бронхит у детей, 2016	Вакцинация, борьба с загрязнением воздуха, пассивным курением	-
Пневмония у взрослых, 2017	-	-	Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых, 2014	вакцинация групп высокого риска	B
				Ревакцинация	C
ОРВИ у детей, 2017	вакцинация от гриппа	A	ОРВИ у детей, 2016	вакцинация от гриппа, не использовать иммуномодуляторы	B
	Противоэпидемические мероприятия	-		пассивная иммунизация паливизумабом	A
	Аскорбиновая кислота, поливитамины, фитонциды	C		бактериальные лизаты	C

Список литературы

1. ВОЗ. О сердечно-сосудистых заболеваниях. [Электронный ресурс]. – URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/ru (дата обращения: 25.04.2019).
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Электронный ресурс]. – URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/wms-GINA-2017-main-report-tracked-changes-for-archive.pdf> (дата обращения: 25.04.2019).
3. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2018 Report [Электронный ресурс]. – URL: <https://goldcopd.org/gold-reports> (дата обращения: 25.04.2019).
4. Программы управления хроническими неинфекционными заболеваниями. [Электронный ресурс]. – URL: <http://bmcdup.kz/ru/patients/prevention/puz> (дата обращения: 25.04.2019).
5. Постановление Правительства Республики Казахстан «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» №2136 от 15 декабря 2009 года с изменением № 29 от 27.01.14 г. [Электронный ресурс]. – URL: https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazakhstan_premier_ministr_rk/zdravoohranenie/id-P090002136_ (дата обращения: 25.04.2019).
6. Костюк А.В., Гаркалов К.А., Ким М.Е. и др. Клинические руководства: разработка и внедрение: методическое пособие. – Астана, 2012. – 134 с.
7. Клинические протоколы Республиканского Центра Развития Здравоохранения (Казахстан). [Электронный ресурс]. – URL: <http://rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly> (дата обращения: 25.04.2019).
8. Клинические рекомендации РФ (Россия) [Электронный ресурс]. – URL: https://diseases.medelement.com/?searched_data=diseases&diseases_filter_type=list&diseases_content_type=270857091501043305 (дата обращения: 25.04.2019).
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й вып. – М.: УП ПРИНТ; 2017. – 112 с.
10. Вакцинопрофилактика гриппа у разных категорий населения. Научный обзор исследований и опыта применения противогриппозной полимер-субъединичной вакцины. – М., 2017. – 38 с.
11. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушина Е.Ф., Кузмичёв Ю.Г., Костинов М.П. Иммуногенность и безопасность трёхвалентной иммуноадыювантой субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 1-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 5. – С. 489–496.
12. Fernandez J., Stokes L. X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.msmanuals.com/ru> (дата обращения: 25.04.2019).
13. Набор реагентов «B&T-test» для количественного определения ДНК TREC и KREC. Инструкция по медицинскому применению [Электронный ресурс]. – URL: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35386184 (дата обращения: 25.04.2019).
14. Вакцины и аутизм: что вам следует знать // Вопросы и ответы. Т. 2, 2012. [Электронный ресурс]. – URL: <http://vaccine.chop.edu> (дата обращения: 25.04.2019).

УДК 617.617–089.844

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И КОЛЛАГЕНА В КУПИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Золотухин В.О.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж,

e-mail: vladimir.zolotuxin@gmail.com

Лечение хронического остеомиелита является одной из главных задач современной гнойной хирургии. Даже не смотря на применение новейших методов лечения более 60 % людей, перенёсших остеомиелит, теряют трудоспособность. Предложен новый метод лечения хронического остеомиелита, основанный на двух-этапной хирургической обработки: на первом этапе проводится гидрохирургическая санация, проводимая в 2 этапа, для очищения пораженной области от гнойно-некротических образований, на втором этапе проводится поступательная обработка операционного поля сначала коротковолновым лазерным излучением, затем внесением гидролизованного коллагена. Моделирование хронического остеомиелита проводили на крысах линии Wistar в два этапа. Для проверки эффективности метода в эксперименте участвовало 3 опытный группы: 1 группа-лечение только с использованием лазерного излучения, 2 группа-только использование синтезированного коллагена, 3 группа- совместное применение этих методов. Сравнение динамики развития инфекционного процесса проводили с 2 контрольными группами: 1 группа- животные не получавшие лечения. 2 группа- животные где проводилась только хирургическая санация. Для подтверждения эффективности проводимого лечения проводили ряд клинико-лабораторных исследований. Таких как, общий анализ крови, Биохимический анализ крови для определения МДА и ДФНГ, рентгенологическое исследование.

Ключевые слова: хирургия, остеомиелит, коротковолновое лазерное излучение, коллаген

APPLICATION OF LASER TECHNOLOGIES AND COLLAGEN IN THE MUPPING OF CHRONIC OSTEOMYELITIS

Zolotukhin V.O.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

Treatment of chronic osteomyelitis is one of the main tasks of modern purulent surgery. Even despite the use of the latest treatment methods, more than 60 % of people who have experienced osteomyelitis lose their ability to work. A new method for the treatment of chronic osteomyelitis is proposed, based on two-stage surgical treatment: at the first stage, hydrosurgical rehabilitation is carried out, carried out in 2 stages, to cleanse the loaded area from purulent-necrotic formations, at the second stage, the surgical treatment of the surgical field is first performed with short-wavelength laser radiation, then insertion hydrolyzed collagen. Modeling of chronic osteomyelitis was performed on Wistar rats in two stages. To test the effectiveness of the method, 3 experimental groups participated in the experiment: 1 group-treatment using only laser radiation, 2 group-only using synthesized collagen, 3 group-combined use of these methods. Comparison of the dynamics of the development of the infectious process was performed with 2 control groups: 1 group – animals that did not receive treatment. Group 2 – animals where only surgical debridement was performed. To confirm the effectiveness of the treatment carried out a number of clinical and laboratory studies. Such as, complete blood count, Biochemical blood test for the determination of MDA and DFNG, X-ray.

Keywords: surgery, osteomyelitis, shortwave laser radiation, collagen

Проблема лечения больных с хроническим остеомиелитом остается одной из самых актуальных в современной гнойной хирургии, что напрямую связано с особенностями инфекционного очага, тяжелым течением заболевания, высокой частотой развития рецидивов и осложнений, данная патология чаще всего поражает трудоспособную часть населения в возрасте от 35 до 50 лет [1, 2]. На данный момент при использовании современных методов исследования гнойные осложнения диагностируются в 6,0–58,7 % случаев, после оперативного лечения закрытых переломов – от 2–10 % случаев, после открытых повреждениях – в 7–40 % случаев. У 15–45 % больных остео-

миелит переходит в хроническую форму, составляя до 6 % в структуре патологии опорно-двигательного аппарата и 6,8–12 % среди гнойно-септических заболеваний. Около 70 % пациентов с хроническим остеомиелитом, теряют трудоспособность, а более 60 % становятся инвалидами [3]. Даже применение самых современных методов лечения: использование аутоотрансплантатов, алло- и ксеноимплантов, синтетических материалов и их комбинаций, новейших фармакологических препаратов и перевязочных материалов и других не всегда способны эффективно бороться с хроническим остеомиелитом. Перспективным направлением в лечении хронического остеомиелита

является усиление репаративного остеогенеза, поиск остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов [4].

Цель: повышение эффективности купирования экспериментального остеомиелита путем применения гидрохирургической санации, лазерного излучения и коллагена.

Дизайн исследования. Моделирование хронического остеомиелита проводили на крысах линии Wistar, что было обусловлено их восприимчивостью к моделированию патологического процесса, устойчивостью к инфекциям, проведения гемоксфузий в необходимых объемах для выполнения анализов и удобством в обращении. Моделирование экспериментального хронического остеомиелита проводилось в два этапа: 1-й этап – создание костной полости и моделирование в ней асептического воспаления (1–6-е сутки); 2-й этап – моделирование хронического остеомиелита (7–30-е сутки). На первом этапе под наркозом («Золетил-100» в дозе 8 мг/кг) в асептических условиях на выбритом от шерсти участке, в области наружной поверхности нижней трети бедра, производили линейный разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасции и мышцы длиной 1,5 см; обнажали метаэпифизарную зону бедренной кости, где с помощью микромоторного устройства создавали полость диаметром 3,5 мм. Полость промывали физиологическим раствором и осушали. Далее, в костную полость вносили марлевую турунду, смоченную 1% раствором этокси-склерола, и фрагменты аутокости. На кожу шелковой нитью размером 1,0 накладыва-

ли один тотальный шов. На втором этапе, на 7-е сутки после операции, осуществляли операционный доступ к полученной полости путем иссечения послеоперационного рубца и тупого раздвигания мягких тканей с помощью однозубых крючков, в которую вводили культуру золотистого стафилококка в 2% агаре, приготовленную по отработанной методике. Полученную микробную культуру, содержащую 150–200 тыс. микробов *Staphylococcus aureus*, инъекционно вводили в перфорационное отверстие кости [5]. Отверстие в кости пломбировали эргодонт-цементом, в рану вносили порошок пенициллина и ушивали наглухо. К 31-м суткам после внесения микробной культуры у животных развивался хронический остеомиелит, формировались свищи с гнойным отделяемым, что подтверждалось данными клинических, бактериологических, рентгенологических, гистологических и гистохимических исследований. Затем проводили лечение хронического остеомиелита с помощью следующих способов: хирургическая санация и воздействие коротковолновым лазерным излучением; хирургическая обработка и заполнение раны синтезированным коллагеном; хирургическая санация пораженной области и совместное применение лазерного излучения и синтезированного коллагена.

Описание медицинского вмешательства: Эксперименты проведены в 5 группах лабораторных животных: двух контрольных и трех опытных. Во всех группах моделировался хронический остеомиелит.

Группы исследования

Группа животных	Кол-во животных	Характер воздействия
1-я контрольная	30	Без лечения
2-я контрольная	30	Хирургическая санация очага (ХСО)
1-я опытная	30	ХСО + коротковолновое лазерное излучение (КВЛИ)
2-я опытная	30	ХСО + коллаген
3-я опытная	30	ХСО + КВЛИ + коллаген

Под наркозом (препарат «Золетил-100» в дозе 8 мк/кг) животные фиксировались на малом операционном столе, предназначенном для проведения операций на мелких лабораторных животных.

В 1-й контрольной группе лечение не проводилось. В остальных группах выполнялась двухэтапная хирургическая обработка пораженной области с применением гидроимпульсной и микромоторной обработок. На первом этапе проводили гидроимпульсную обработку направленную на удаление гнойно-некротических образований из костной полости. Гидроимпульсная обработка выполнялась с использованием устройства УГО-1 0,9% раствором хлорида натрия с расстояния 8–10 см от дистального конца сопловой системы до тканей под углом 30–350 к поверхности воздействия. На втором этапе проводилась санация костной полости с помощью микромоторной установки, до появления «кровяной росы». В 1-й основной группе после хирургической обработки проводилось облучение коротковолновым лазерным облучением (далее будет называться КВЛИ), которое получали при помощи установки АЛМОХ-0,1/0,25–«ЛАМИ» (длина волны 1060 нм, расстояние – 6–8 см, мощность 3,5 Вт, продолжительность – 10 минут). Во 2-й основной группе применялся гидролизированный коллаген (0,4г), который помещался в область пораженного очага при помощи микрохирургического мембранного шпателя до полного заполнения пораженной области. В 3-й группе использовались: КВЛИ совместно с коллагеном.

На первом этапе исследования изучали влияние КВЛИ на динамику развития микрофлоры. В ходе проведения исследования воздействовали КВЛИ с длиной волны 1060 нм с расстояния 6–8 см на колонии золотистого и сапрофитного стафилококка, и кишечную палочку. Применяли мощность излучения 2,5 Вт, 3,0 Вт, 3,5 Вт, т.к. при мощности 4 Вт происходило воспаление световода, продолжительность – 3, 5, 8 и 10 мин. При мощности излучения в 2,5 Вт и 3,0 Вт рост колоний продолжался. При воздействии излучением мощностью в 3,5 Вт рост колоний не наблюдался только после 10 минутного воздействия.

На втором этапе данный метод применялся для обработки длинных трубчатых костей крыс-самцов линии Wistar с целью исключения деструкции ткани. В ходе проведенных исследований при гистологических исследованиях деструктивных изменений тканей выявлено не было.

Методы регистрации: Использовались следующие методы исследования: клини-

ческие, лабораторные (общий и биохимический анализ крови) и рентгенологическое.

Результаты исследования. Во всех группах на 7-е сутки животные были неподвижны, аппетит и двигательная активность снижены, шерсть ломкая. Локально отмечается гиперемия раны, свищи с гнойным отделяемым, болезненность при пальпации.

На 14-е и 28-е сутки в 1-й контрольной группе отмечалось истощение, угнетение общего состояния и аппетита, имеются свищевые ходы с гнойно-серозным отделяемым. Во 2-й контрольной группе общее состояние животных не изменилось, появилась минимальная двигательная активность, аппетит снижен, шерсть ломкая, пальпация болезненная. В опытных группах прослеживается умеренная положительная динамика.

На 60-е и 90-е сутки в контрольных группах отмечается ухудшение общего состояния: выраженный отек и гиперемия, свищевые ходы до 4–5 мм с обильным гнойным отделяемым. В опытных группах наблюдается положительная динамика: в 1-й группе незначительно снижена активность. Во 2-й и 3-й группах пальпация безболезненная, свищи отсутствуют.

На 120-е сутки в контрольных группах положительной динамики не прослеживалось. В опытных группах общее состояние приближено к состоянию интактных животных, признаков воспаления и свищей нет.

При исследовании показателей общего анализа крови общее количество эритроцитов в опытных группах было выше чем в контрольных, при этом наилучшие значения показателя наблюдались во 2-й опытной группе. В дальнейшем результаты выравнивались. При этом в опытных группах наблюдался более значительный рост показателя. Во 2-й и 3-й опытных группах к 90 суткам исследования показатели приблизились к нормальным значениям. В контрольных группах уровень гемоглобина имел критически низкие показатели вплоть до 90 дня исследования. Во 2-й и 3-й опытных группах показатели гемоглобина нормализовались на 90 день проведения эксперимента. Выраженный тромбоцитоз наблюдался только в контрольных группах на протяжении всего эксперимента. Во всех опытных группах количество тромбоцитов было незначительно повышено, а к 120-й суткам эксперимента достигало нормальных значений.

В контрольных группах лейкоцитоз наблюдался на протяжении всего эксперимента, за счет прогрессирования воспаления. В 1-й опытной группе начиная с 7 суток имела тенденция к снижению количества лейкоцитов. На фоне проводимого лечения во всех опытных группах наблюдалась

незначительная лейкомиическая реакция. В 3-й контрольной группе на 120 сутки уровень лейкоцитов соответствовал норме. При оценке уровня СОЭ во всех группах, участвовавших в эксперименте, на всех сроках наблюдается снижение показателей. В опытных группах на 120 сутки уровень СОЭ не превышал нормы.

Оценка динамики окислительного процесса: При анализе МДА в контрольных группах на фоне активации свободно радикального окисления липидов наблюдалось высокие значения МДА. В опытных группах на фоне проводимого лечения имелась тенденция к снижению показателя по сравнению с контрольными. При исследовании на 14-е 28-е 90-е и 120-е сутки в контрольных группах значения МДА практически не изменились, что свидетельствует о снижении регенеративных способностей костной ткани и увеличение интенсивности ПОЛ. Выраженная положительная динамика наблюдалась в 3-й контрольной группе при использовании комбинированного метода.

В контрольных группах на протяжении всего эксперимента наблюдался повышенный уровень 2,4-динитрофенилгидрозола (ДФНГ). Наиболее значимые различия наблюдались в контрольных группах: на 7-е сутки эксперимента в 3-й опытной группе показатели ДФНГ были приближены к нормальным значениям и составили $38,7 \pm 0,1$ нмоль/л. В 1-й и 2-й контрольных группах данный показатель превышал нормальный в 3,0 раза. На 14-е и 28-е сутки в опытных группах значительных изменений не наблюдалось. На 90-е и 120-е сутки эксперимента во всех опытных группах отмечалось значительное снижение уровня ДФНГ. В 1-й опытной группе показатели были приближены к норме и составили $35,3 \pm 0,13$ нмоль/л. Во 2-й и 3-й контрольных группах наблюдалась незначительное повышение уровня ДФНГ, но все равно данные были гораздо меньше, чем в контрольных группах.

Данные рентгенологического исследования: В 1-й контрольной группе на протяжении всего эксперимента рентгенологическая картина характеризовалась наличием, секвестральной коробки, тотального секвестра, выраженной деструкцией, очагами остеосклероза и остеопороза. Признаками остеомиелита явилось образование тонкой линейной тени оссифицирующего периостита. Значимых различий на этом уровне исследования не наблюдалось. На 60-е и 90-е сутки появляются более контрастные участки некроза костной ткани, далее образование секвестров с зазубренными краями,

сохраняются выраженные зоны остеопороза и остеосклероза. В 2-й контрольной группе на 7-е и 14-е сутки наблюдается повышение затененности за счет увеличения некротизированного участка, одиночные костные балки, увеличение толщины кости за счет периостальных наслоений, выраженная зона деструкции, значительный дефект костной ткани. На 28-е, 60-е и 90-е сутки – отек мягких тканей, сохраняется диффузный и гипертрофический остеопороз, количество костных балок уменьшено, они утолщены, снизилась зона деструкции, секвестры на данные экспериментальные сроки прослеживаются, на 120-е сутки происходит заращение костномозгового канала и на уровне поражения он вовсе не дифференцируется.

В 1-й контрольной группе на 14-е и 28-е сутки на рентгенограмме выявлялась зона склероза и утолщения. На 60-е и 90-е сутки исследования очаги деструкции выражены слабее и локализуются в толще кортикального слоя и в губчатом веществе метафиза; множественные, мелкие, неправильно-округлой или вытянутой формы с нечеткими контурами. Очаги деструкции сливаются между собой и создают картину пятнистых просветлений. Кость становится прозрачной. Кортикальный слой неравномерен и истончен.

Во 2-й контрольной группе на 7-е и 14-е сутки наблюдаются незначительные зоны остеосклероза и остеопороза, надкостница утолщена. На 28-е, 60-е, 90-е сутки образовалась интермедиоарная мозоль, костномозговой канал прослеживается четко. К 120-м суткам появляются нормальные гладкие контуры кости, в области диафиза прослеживается интенсивная, слившееся с корковым слоем тень ассимилированного периостального остеобласта.

В 3-й контрольной группе диагностируется выраженная положительная динамика; зоны остеопороза и остеосклероза выражены единичными участками, прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствие секвестров и заполнения дефектов новообразованной костной тканью.

Таким образом, на основе результатов рентгенологического исследования определяется наиболее положительная динамика течения хронического остеомиелита в 3-й контрольной группе, где после гидрорезекционной обработки использовалось сочетание применения коротковолнового лазерного излучения и синтезированного коллагена.

Выводы:

1. Для более эффективного воздействия коротковолнового лазерного излучения перед проведением облучения необходимо

провести качественную хирургическую обработку, направленную на удаление гнойно-некротических образований в пораженной области, например, с помощью гидроимпульсной установки, до появления «кровоной росы», затем выполнить обработку лазерным излучением с длиной волны 1060 нм и мощностью 3,5 Вт с расстояния 8–10 см в течение 10 мин.

2. При лечении хронического остеомиелита с помощью гидролизата коллагена, после проведения хирургической обработки, показатели крови нормализовались к 28-м суткам исследования, что свидетельствует о купировании фазы воспаления, нормализации общего состояния животного.

3. Наиболее эффективным методом в лечении хронического остеомиелита является сочетанное применение хирургической, ла-

зерной обработок гнойно-некротического очага и коллагена.

Список литературы

1. Васильев А.Ю., Буланова Т.В., Онищенко М.П. Спиральная компьютерная томография в диагностике остеомиелита конечностей // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2002. – № 6. – С. 44 – 49.
2. Глухов А.А., Микулич Е.В., Алексеева Н.Т. Клинико-лабораторная оценка использования обогащенной тромбоцитами плазмы и струйной санации в лечении хронического экспериментального остеомиелита // Вестник новых медицинских технологий. 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 108–112.
3. Борисов И.В. Современные методы хирургического лечения остеомиелита длинных костей у взрослых: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – М., 2007. – 48 с.
4. Козлов И.В. Пластическое замещение остеомиелитических дефектов голени и стопы лоскутами с осевым типом кровоснабжения: клинко-анатомическое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 22 с.
5. Пономарев И.П., Максименко Д.В., Алиева Е.В. Разработка экспериментальной модели хронического остеомиелита // Труды СГМА. – Смоленск, 2004. – 58 с.

УДК 614.2

АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНОГО НАЗНАЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ СПЕЦИАЛИСТАМИ ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКИ

Исатаева А.И., Бресь Д.А., Исмаилова Р.М., Дуйсенова А.М.

НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, e-mail: info@kgmu.kz

Проведён опрос врачей общей практики по специально разработанной анкете для получения реальной картины назначений антимикробных, противовирусных средств на фоне постоянного роста количества предлагаемых населению лекарственных препаратов и антибиотикорезистентности. Выявлено, что врачи первичного звена здравоохранения достаточно осведомлены в принципах антибиотикотерапии и соблюдают их, и, хотя, делают выбор эмпирически, в своём назначении базируются не только на личном опыте, но и на результатах научных исследований. Диагностический тест быстрого выявления антигена (стрептотест для ротовой полости) для идентификации β -гемолитического стрептококка группы «А» перед назначением антибиотиков пациентам с острыми тонзиллофарингитами рекомендуют только 30 % врачей, а клиническую прогностическую шкалу Мак-Айзека – лишь 1 % врачей общей практики. Наиболее часто (в 60 % случаев) при вирусной инфекции назначают препараты интерферона альфа и ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа типа «А» и «В» (осельтамивир или тамифлу), индукторы интерферона альфа – в 30 % случаев, антибиотики в 10 % случаев. Обнаружена тенденция к более низким показателям назначения антибактериальных препаратов, вероятно сопоставимых, в будущем, например, со Швецией. В амбулаторной практике рекомендуется шире использовать бактериальные и вирусологические экспресс-тесты, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью для дифференцированного подхода к терапии и сокращения необоснованных назначений.

Ключевые слова: антибиотики, резистентность, терапия

ANALYSIS OF AMBULATORY PURPOSE OF ANTIMICROBIAL PREPARATIONS BY SPECIALISTS OF GENERAL MEDICAL PRACTICE

Issatayeva A.I., Bres D.A., Ismailova R.M., Duysenova A.M.

Medical University of Karaganda, e-mail: info@kgmu.kz

A survey of general practitioners was conducted on a specially designed questionnaire to get a real picture of antimicrobial, antiviral medications on the background of the constant increase of the number of drugs and antibiotic resistance offered to the population. It has been revealed that primary care physicians are sufficiently aware of the principles of antibiotic therapy and observe them, and, although they make a choice empirically, in their appointment they are based not only on personal experience, but also on the results of scientific research. Diagnostic test for rapid detection of antigen (oral streptotest) for identification of β -hemolytic streptococcus group «A» before the prescription of antibiotics to patients with acute tonsillopharyngitis is recommended by only 30 % of doctors, and the clinical prognostic scale of Mc-Isaac is only 1 % of general practitioners. Interferon alpha preparations and neuraminidase inhibitors of influenza A and B viruses (oseltamivir or Tamiflu), interferon alpha inducers in 30 % of cases, and antibiotics in 10 % of cases are prescribed most often (in 60 % of cases) for viral infection. A trend towards lower rates of prescribing antibacterial drugs, probably comparable in the future, for example, with Sweden. In ambulatory practice, it is recommended to use bacterial and virological rapid tests, which have high specificity and sensitivity for a differentiated approach to therapy and a reduction in unwarranted prescriptions.

Keywords: antibiotics, resistance, therapy, ambulatory, antimicrobial

В современном обществе проблема антибиотикорезистентности предстаёт как угроза национальной безопасности государств и правительств многих стран, в борьбе с которой эксперты ВОЗ призывает принимать ответственные меры [1]. Исследования показали, что более чем в 75 % случаев антибактериальные препараты являются широко и нерационально используемыми лекарственными средствами [2,3]. Частое применение антибиотиков, не соблюдение схем и режимов их дозирования приводит к адаптации микроорганизмов за счет мутаций, генетической рекомбинации и селекции, способствуя появлению лекарственно-устойчивых штаммов, доминирующих в лечебных учреждениях и окружающей среде [4,5].

Клинические наблюдения также подтверждают связь между характером использования антимикробных средств и уровнем антибиотикорезистентности проблемных возбудителей [6–9], что, в свою очередь, повышает риск неэффективности традиционно применяемых схем эмпирической антибактериальной терапии, замыкая порочный круг [10].

Ранее перечень возбудителей внутригоспитальных инфекций, представляющих проблему адекватной противoinфекционной терапии в мире в связи с их антибактериальной устойчивостью, был известен под аббревиатурой «ESKAPE» (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter

species) [11]. В настоящее время впервые опубликован список из 12 опаснейших бактериальных угроз в соответствии с их резистентностью к антибиотикам, количеством летальных исходов, частотой заболеваемости вне клиник и затратам систем здравоохранения. Так, критически опасные бактерии могут вызывать целый ряд инфекций у госпитализированных пациентов и у здоровых людей, включая пневмонию, сепсис, инфекции кожи и ЛОР-органов, зачастую с неблагоприятным прогнозом для жизни пациентов. Данные случаи не очень часты, но дороги в смысле лечения.

В прошлые годы фармацевтические компании тратили больше усилий на разработку антибиотиков против грамположительных бактерий, вероятно, из-за простоты и дешевизны их создания. Сегодня международная команда экспертов призвала учёных сосредоточиться на поиске лекарств против грамотрицательных бактерий. Однако, наиболее эффективно замедлить или предотвратить развитие резистентности патогенных микроорганизмов может именно рациональное использование антибиотиков, что является также залогом успешного лечения инфекционного заболевания, при этом искусство антибиотикотерапии врач должен совершенствовать на протяжении всей профессиональной жизни.

В связи с этим, представляется актуальным исследование выбора антимикробных, противовирусных препаратов специалистами общей врачебной практики в амбулатории – первичном звене оказания медицинской помощи населению.

Целью работы явилось уточнение выбора врачами антимикробных, противовирусных лекарственных препаратов при назначении их пациентам на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Задачи исследования:

Провести анкетный опрос врачей общей практики для получения реальной картины назначений антимикробных, противовирусных средств

Сопоставить полученные данные с общемировыми тенденциями, закономерностями назначений антибиотиков на фоне постоянного роста количества предлагаемых населению лекарственных препаратов и антибиотикорезистентности

Материалы и методы исследования

Проведён опрос врачей общей практики городского центра первичной медико-санитарной помощи (ГЦ ПМСП) (г. Караганда) (n=34) по специально разработанной анкете для оценки практики назначения антимикробных, противовирусных препаратов, используя информационные материалы об-

разовательной программы «Рациональное применение антимикробных средств в амбулаторной практике» [12].

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анкетного опроса нами выявлено, что диагностический тест быстрого выявления антигена (стрептатест для ротовой полости) для идентификации β-гемолитического стрептококка группы «А» перед назначением антибиотиков пациентам с острыми тонзиллофарингитами рекомендуют только 30% врачей, а клиническую прогностическую шкалу Мак-Айзека – лишь 1% врачей общей практики. Наиболее часто (в 60% случаев) при вирусной инфекции назначают препараты интерферона и ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа типа «А» и «В» (осельтамивир или тамифлю), индукторы интерферона – в 30% случаев, антибиотики – в 10% случаев. При назначении антибиотиков региональные особенности возбудителя инфекционного заболевания учитывают 80% врачей. Все опрошенные врачи (100%) до назначения антимикробного лечения пациенту учитывают предшествующую антибиотикотерапию. Проведение иммунограммы пациенту рекомендуют 50% специалистов. До 100% опрошенных врачей как фактор риска внутрибольничного инфицирования учитывают указания в анамнезе пациента о его пребывании в стационаре, проведённых ему инвазивных манипуляций и другие сведения об оказании медицинской помощи в ближайшие 2–3 месяца до настоящего обращения к врачу. На микробиологические тесты (например, культуральное исследование) мазков, патологического отделяемого для определения этиологической природы заболевания направляют пациентов до 70% врачей. Также до 70% опрошенных соблюдают в своей практике принцип минимальной достаточности в назначении антимикробных препаратов, когда при их равной эффективности преимущество в выборе остаётся за антибактериальным препаратом узкого спектра действия. Природную активность антибиотика против возбудителей при назначении антибиотикотерапии учитывают 100% опрошенных. До 90% врачей при выборе препаратов учитывают минимальный уровень устойчивости антибиотика в регионе как фактор риска внутрибольничного инфицирования. 100% специалистов выбирают для пациента оптимальную лекарственную форму антибиотика, облегчающую его введение (сиропы, гранулы или другие растворимые или диспергируемые формы, на-

пример «солютаб» либо пролекарство»), а также учитывают безопасный профиль антибиотика при назначении его пациенту.

Мы сопоставили полученные нами данные с общемировыми тенденциями и закономерностями в назначениях антибиотиков. Так, в некоторых странах было замечено, что, ненадлежащее назначение антибиотиков обусловлено рядом причин, в том числе в тех случаях, когда люди настаивают на лечении антибиотиками, и врачи предписывают их из-за нехватки времени для убеждения пациента в отсутствии необходимости использования таковых. Также отмечены случаи, когда врачи затрудняются с назначением антибиотика в определённых клинических ситуациях, либо врачи слишком осторожны по медицинским и/или юридическим причинам [13].

До настоящего времени, например, в Нидерландах был самый низкий уровень назначения антибиотиков среди стран-членов организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). Так, в 2011 г. размер установленных суточных доз (УСД) там на 1000 жителей в день составил 1,4. В Германии и Швеции – более низкие показатели назначения препаратов, при этом показатели Швеции снижаются с 2007 года. Зато в Греции, Франции и Бельгии показатели назначения антибиотиков высоки и составляют более 28 УСД [14]. Также остаётся неясным, влияет ли быстрое вирусологическое тестирование на применение антибиотиков у детей [15].

По данным других зарубежных авторов, при анализе назначений лекарственных средств выявлено, что 36% больных с простудой или инфекцией верхних дыхательных путей (вирусных по происхождению) были назначены антибиотики, увеличивая риски дальнейшего развития устойчивых к антибиотикам бактерий [16].

Таким образом, антибактериальная терапия до настоящего времени продолжает оставаться краеугольным камнем современной медицины, что связано, в первую очередь, с объективными трудностями в определении этиологии инфекционного процесса (бактериальное или/и вирусное поражение). Оптимальным путём назначения антибиотика, безусловно, является выбор препарата по результатам проведённого бактериологического исследования с оценкой чувствительности микроорганизма к препаратам, вместе с тем, не всегда коррелирующего с результатами ПЦР-диагностики. В клинической амбулаторной практике этот подход оказался мало применим из-за длительности ожидания результата исследования. Опрос специалистов первичного звена здравоохранения

показал, что врачи назначают антибактериальные препараты эмпирически, базируясь, однако, не только на личном опыте, но и на результатах научных исследований.

Выводы

1. Анализ назначения антимикробных препаратов специалистами общемедицинской практики показал достаточную осведомлённость врачей в принципах антибиотикотерапии на амбулаторном этапе.

2. Наиболее часто (в 60% случаев) при вирусной инфекции назначают препараты интерферона альфа и ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа типа «А» и «В» (осельтамивир или тамифлю), индукторы интерферона альфа – в 30% случаев, антибиотики в 10% случаев.

3. Специалисты первичного звена здравоохранения соблюдают принципы назначения антибактериальных препаратов, что вероятно, создаст тенденцию к более низким показателям их назначения, сопоставимых, например, со Швецией.

4. В амбулаторной практике рекомендуется шире использовать бактериальные и вирусологические экспресс-тесты, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью для дифференцированного подхода к терапии и сокращения необоснованных назначений.

Список литературы

1. World Health Day 2011: policy briefs (WHO, 2011) [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/dragresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1 (дата обращения: 14.03.2019).
2. Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма Солютаб // Врач. – 2007. – № 3. – С. 1–4.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. с соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2006. – № 8 (1). – С. 1–15.
4. Weerasuriya K., Stelling J., O'Brien T.F. Renovar los esfuerzos de contención de la resistencia a los antimicrobianos. Boletín de la Organización Mundial de la Salud, 2010.
5. Муталипова З.М. Роль грамотрицательных условно-патогенных бактерий в развитии внутрибольничных инфекций в стационарах хирургического профиля г. Махачкала: дис. ... канд. мед. наук. – Махачкала, 2014. – 162 с.
6. Davey P., Brown E., Charani E. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst. Rev. 2017 Feb 09;2:CD003543.
7. Davey P., Marwick C.A., Scott C.L. et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst. Rev. 2017, Feb 9;2:CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.
8. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция «параллельного ущерба» // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2010. – № 12(4). – С. 284–294.
9. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг.

-
10. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2010. – № 12(4). – С. 329— 341.
11. Иванчик Н. В. Оптимизация антибактериальной терапии тяжелых пневмоний на основании данных о структуре возбудителей и антибиотикорезистентности: дис. ... канд. мед.наук.- Смоленск, 2009. – 169 с.
12. Rice L.B. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am. J. Infect. Control.* – 2006. Vol.34 (5 Suppl 1). P.119; discussion P. 64–73.
13. Рациональное применение антимикробных средств в амбулаторной практике. Рабочая тетрадь информационных материалов образовательной программы. – М.: Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, 2016. – 80 с.
14. Arnold S.R., Straus S.E. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2005.— № 4: CD003539. DOI:10.1002/14651858.CD0035395.pub2. PMID 1623532.
15. Doan Q., Enarson P., Kisoorn N. Et al. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *The Cochrane database of systematic reviews.* – Sep, 15, 2014. – № 9: CD006452. DOI:10.1002/14651858.CD006452.pub4. PMID 25222468.87
16. Gilberg K., Laouri M., Wade S., Isonaka S. Analysis of medication use patterns: apparent overuse of antibiotics and underuse of prescription drugs for asthma, depression, and CHF. *J. Managed Care Pharm.* – 2003. – № 9. – P. 232–237.
-

УДК 611.12–007.45

ПОЛНАЯ ТРАНСПОЗИЦИЯ ОРГАНОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Касимова Р.М., Тимошок А.Д.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: dinara-kasimova@bk.ru

Обратное расположение внутренних органов является относительно редким вариантом биологически нормальной анатомии, в котором основные внутренние органы имеют зеркальное расположение по сравнению с обычным нормальным положением. Различают полную транспозицию внутренних органов, при которой все органы расположены инвертно по отношению к нормальной их локализации, и частичную, когда обратно расположенными оказываются все или отдельные органы одной из полостей тела, например, сердце, желудок, двенадцатиперстная и слепая кишка, селезенка. Представлен краткий анализ распространенности, возможных причин, анатомических вариантов и их особенностей с последующим описанием клинического случая данного врожденного состояния. По результатам комплексного обследования у пациента выявлено наличие декстрокардии и дополнительной хорды в полости левого желудочка, правостороннее расположение желудка, тощей кишки, нисходящей ободочной кишки, удлинённой сигмовидной кишки и селезенки, левостороннее расположение печени, двенадцатиперстной, подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишки, дискинезия тонкой кишки по гипермоторному типу, каликозктазия почек. Обследование таких пациентов может представить значительные трудности для врачей поликлинического и госпитального уровней вследствие анатомической дезориентировки, а далее повлечь постановку неверного диагноза и последующее некорректное лечение заболевания.

Ключевые слова: полная транспозиция органов, клинический случай

SITUS VISCERUS INVERSUS TOTALIS (CLINICAL CASE)

Kasimova R.M., Timoshok A.D.

Academician Y.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: dinara-kasimova@bk.ru

The reverse arrangement of the internal organs is a relatively rare variant of biologically normal anatomy, in which the main internal organs have a mirror arrangement compared to the usual normal position. There is a complete transposition of the internal organs, in which all the organs are invert in relation to their normal localization, and partial, when all or some organs of one of the cavities of the body, for example, the heart, stomach, duodenum and cecum, spleen, are located inversely. There is a brief analysis of the prevalence, possible causes, anatomical variants and their features, followed by a description of the clinical case of this congenital condition. According to the results of a complex examination of the patient revealed the dextrocardia and additional chord in the cavity of the left ventricle, right-sided location of the stomach, jejunum, descending colon, elongated sigmoid colon and spleen, left-sided location of the liver, duodenum, ileum, cecum and ascending colon, hypermotor dyskinesia of the small intestine, kidney caliectasis. Examination of such patients can present significant difficulties for doctors of polyclinic and hospital levels due to anatomical disorientation, and further lead to the wrong diagnosis and subsequent incorrect treatment of the disease.

Keywords: situs viscerus inversus totalis, clinical case

Транспозиция внутренних органов (situs viscerus inversus) – редкая аномалия развития, являющаяся следствием нарушения дифференциации плодного яйца и проявляющаяся в зеркальном, по отношению к нормальному, расположении внутренних органов. Частота распространения находится в диапазоне от 1:5000 до 1:20 000. Такое расположение внутренних органов выявляют в одном наблюдении на 10 млн родов [1]. Специфическая генетическая причина декстрокардии с situs inversus не была идентифицирована, и закономерности наследования не были подтверждены в большинстве случаев, но состояние является результатом нарушения реализации лево-правосторонней асимметрии во внутриутробном периоде [2].

Данный процесс проходит в два этапа: 1 – потеря симметрии, 2 – реализация асимметрии, сопровождающаяся включением каскада генов с асимметричной экспресси-

ей и последующей морфологической перестройкой организма. Было установлено, что основной регулирующей фактор этапа 2 у млекопитающих – экспрессия гена Nodal, продукт которого, в свою очередь, запускает экспрессию гена Ptx2 в левой части эмбриона. Была выдвинута гипотеза переноса морфогена: биение ресничек гензеновского узелка способствует левостороннему току жидкости в левой части узелка, увеличивается концентрация сигнальной молекулы, которая и запускает сигнальный каскад латеральности Nodal-Ptx2 и определяет, разовьются ли в левой части эмбриона морфологические признаки левой стороны тела [3].

Situs inversus totalis, то есть транспозиция внутренних органов с декстрокардией, биологически нормальна, и, как правило, не сопровождается патологией развития самих органов и нарушением их функций, но в 5–10 % может сопровождаться врожден-

В клинической практике при обследовании пациентов с зеркальным расположением внутренних органов имеется большая вероятность анатомической дезориентировки, так как большинство симптомов будут находиться на «неправильной» стороне, а это может повлечь постановку неверного диагноза и выбор некорректного метода лечения заболевания. Транспозиция также усложняет операции по трансплантации внутренних органов, поскольку пациентом с большой вероятностью является человек с обычным расположением внутренних органов (*situs*

Пациент А., 21 год, обследован в ГКБ №2 г. Перми по поводу уточнения анатомических, морфологических и функциональных особенностей внутренних органов.

*Рентгеноскопия органов грудной полости.
Рентгенография органов грудной полости
в прямой проекции*

При рентгеноскопии органов грудной полости, на рентгенограмме органов грудной полости: легочная ткань удовлетворительной прозрачности. Корни структурные. Диафрагма ровная, подвижна. Синусы свободные. Сердце имеет правостороннее расположение, поперечник не увеличен. Аорта без изменений, расположена справа (рис. 1).



Рис. 1. Рентгеноскопия органов грудной полости

Рентгенисследование пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Обзорный снимок брюшной полости. Рентгеноскопия брюшной полости. Рентгенконтроль пассажа бариевой взвеси по ЖКТ

При рентгеноскопии и на рентгенограмме брюшной полости патологических теней и уровней жидкости не выявлено. Газовый пузырь желудка расположен справа, левый изгиб толстой кишки под правым куполом диафрагмы, тень печени под левым куполом диафрагмы.

Исследование проведено в вертикальном и горизонтальном положении пациента. Пищевод не изменён, с ровными контурами, свободно проходим, складки слизистой ровные, четкие, продольные на всем протяжении, брюшной отдел поворачивает вправо. Диафрагмальный жом функционирует.

Газовый пузырь ровный, расположен справа. Свод не утолщен, несколько запрокинут кзади. Желудок расположен справа, гипотоничен, подвижен, не опущен, с ровными по кривизнам контурами. Складки слизистой среднего калибра, продольные, прослеживаются во всех отделах. Перистальтика глубокая, по обеим кривизнам, до привратника. Луковица ДПК расположена слева, треугольной формы, стенки её ровные, хорошо сокращается. ДПК расположена слева, развернулась обычно, не отеснена. Дуодено-еюнальный переход расположен справа, плавный (рис. 2).

Через 1 час эвакуация из желудка не задержана, начальные отделы тощей кишки, расположенные справа, подвздошная кишка слева, заполнились равномерно. Выполняется купол слепой кишки, расположенный слева (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенография органов брюшной полости

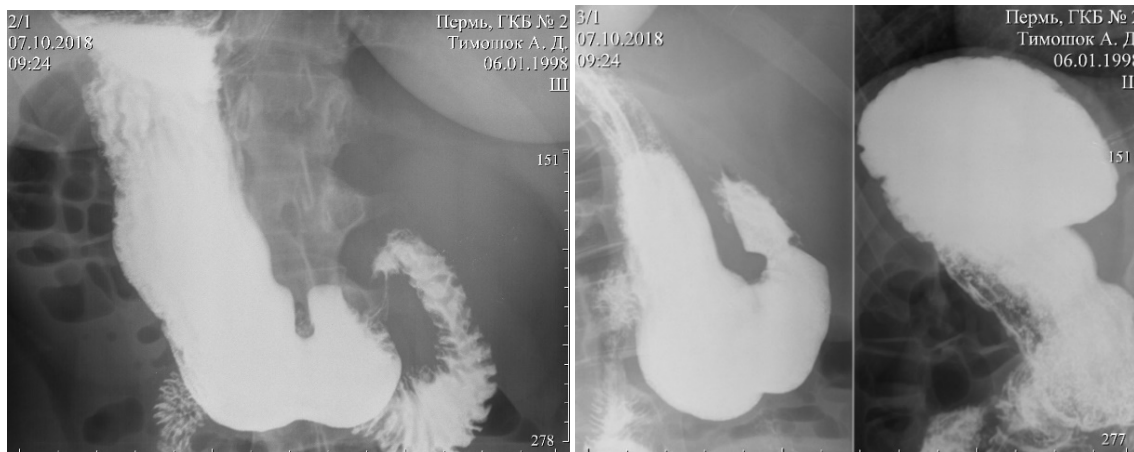


Рис. 2. Рентгеноскопия органов брюшной полости



Рис. 4. Рентгенография органов брюшной полости

Через 3 часа контрастирована дистальная часть подвздошной кишки, толстая кишка до левого изгиба, расположенного под правым куполом диафрагмы. Следы контраста в нисходящей и сигмовидной кишке, расположенные справа (рис. 4).

Через 12 часов после приема бариевой взвеси: туго выполняется слепая кишка, восходящая, на остальном протяжении в толстой кишке следы контраста, сигмовидная кишка удлинена. Следы бария в прямой кишке (рис. 5).



Рис. 5. Рентгенография органов брюшной полости

Заключение: полная транспозиция органов грудной, брюшной полости (situs inversus viscerum). Дискинезия тонкой кишки по гипермоторному типу.

УЗИ органов брюшной полости

Печень: расположена слева. Контуры ровные, четкие. Размеры не увеличены: правая доля (КВР) – 125 мм, левая доля – 42 мм, хвостатая доля – 17 мм. Углы печени острые. Эхогенность не изменена. Эхоструктура однородная. Очаговых образований нет. Сосудистый рисунок сохранен. Воротная вена – 9 мм. Внутривенеченочные протоки не расширены. Холедох – 3 мм (рис. 6).



Рис. 6. УЗИ печени

Желчный пузырь: форма грушевидная, с перетяжкой в н/3. Размеры не увеличены: 28х78 мм. Стенки не утолщены – 2 мм, уплотнены. Конкрементов нет. Полость однородная (рис. 7).



Рис. 7. УЗИ желчного пузыря

Поджелудочная железа: контур ровный, четкий. Размеры не увеличены: головка- 24 мм, тело- 10 мм, хвост- 26 мм. Эхогенность не изменена. Эхоструктура однородная. Очаговых образований нет. Вирсунгов проток не расширен (рис. 9).



Рис. 9. УЗИ поджелудочной железы



Рис. 8. УЗИ селезенки

Селезенка: расположена справа. Контур ровный, четкий. Размеры не увеличены: 90х30 мм. Эхогенность нормальная. Эхоструктура однородная. Очаговых образований нет (рис. 8).

Свободная жидкость в брюшной полости не визуализируется.

Заключение: УЗ-признаки situs inversus без структурных изменений эхоанатомии органов.

УЗИ почек

Размеры правой 99х54 мм, левой 94х58 мм. Расположение типичное. Подвижность физиологическая. Контур: умеренно опущена. Кортико-медуллярная дифференциация сохранена. Паренхима: нормальной эхогенности. Толщина паренхимы 19–24 мм. Чашечно-лоханочные системы: некоторые чашечки расширены до 8–9 мм. Очаговые образования не визуализируются. Сосудистая сеть прослеживается до капсулы почки (рис. 10).

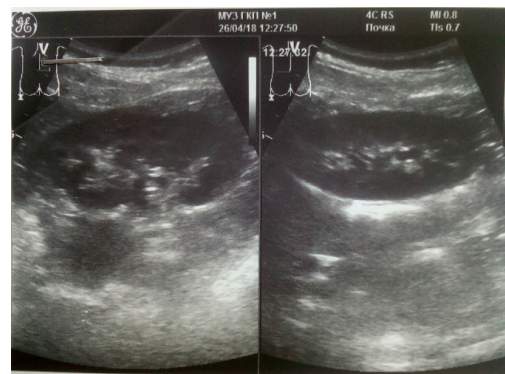
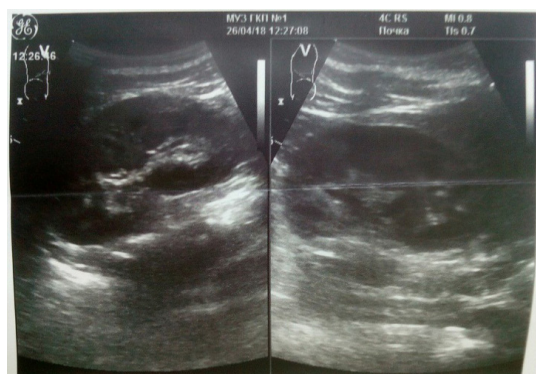


Рис. 10. УЗИ почек

Заключение: каликоэктазия.

УЗИ сердца

Сердце находится в правом отделе торакальной полости с зеркальным расположением полостей и магистральных сосудов. Левый желудочек: КДР 42 мм, КДО 79 мл, ФВ 59%, ТМЖП 7 мм. КСР 29 мм, КСО 33 мл, ФУ 31%, ТЗСЛЖ 7 мм, УО 46 мл. Левое предсердие: не увеличено, 43×29 мм, прав, предсердие: не увеличено, 33×30 мм. Правый желудочек (парастернально) 21 мм. Аорта: фиброзное кольцо 18 мм, уровень синусов 24 мм, восходящий отдел 22 мм. Аортальный клапан: створки не изменены, раскрытие 15 мм, 3-створчатый. V max 1,1 м/с, P_г max 4,9 mm Hg, регургитация – нет. Митральный клапан: створки не изменены, раскрытие 29 мм, движение створок разнонаправленное, площадь митрального отверстия в норме; E/A -2,4. V max 0,8 м/с, P_г max 2,6 mm Hg, регургитация -нет. Трикуспидальный клапан: V max 0,66 м/с P_г max 1,77 mm Hg, регургитация –нет.

Легочная артерия: не расширена, СДЛА= 21 мм рт ст. V max 0,8 м/с, P_г max 2,6 mm Hg, регургитация – 1ст. Оценка региональной сократимости: зон асинергии не выявлено. Во время исследования ритм правильный. В полости ЛЖ лоцируется дополнительная хорда (рис. 11).



Рис. 11. УЗИ сердца. Дополнительная хорда

Заключение: декстрокардия, полости сердца не расширены, состоятельны, клапаны сформированы правильно, интактны. Общая сократимость в норме, зон асинер-

гии не выявлено, релаксация не нарушена (рис. 12).



Рис. 12. УЗИ сердца

Выводы

В результате проведенного комплексного обследования у пациента установлено наличие декстрокардии и дополнительной хорды в полости левого желудочка, правостороннее расположение желудка, тощей кишки, нисходящей ободочной кишки, удлиненной сигмовидной кишки и селезенки, левостороннее расположение печени, двенадцатиперстной, подвздошной, слепой и восходящей ободочной кишки, дискинезия тонкой кишки по гипермоторному типу, каликоэктазия почек. Описанный клинический случай представляет интерес как редко встречающаяся врожденная аномалия развития, не сопровождающаяся грубым нарушением строения органов и их функций.

Список литературы

1. Полянский И.Ю. Лапароскопическая холецистэктомия у больной с полным обратным расположением внутренних органов / И.Ю. Полянский // Arta medica. – 2015. – № 1. – С. 50–51.
2. Bell D.J., Gaillard F. et al. Situs-inversus [Электронный ресурс]. – URL: <https://radiopaedia.org/articles/situs-inversus> (дата обращения: 10.02.2019).
3. Ермаков А.С. Правая, левая где сторона // Химия и жизнь. – 2014. – №8 – С. 18–20.
4. Levin M. Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. Mechanisms of Development. – 2005. – №4. – P.13–14.
5. Черных А.В. Редкий случай зеркального расположения внутренних органов, сочетанный с аномалиями строения гепатобилиарной системы и селезенки // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 389–392.

УДК 616–007–053.1

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

Кизатова С.Т., Бусова Т.В., Здорнов М.О., Ахметова Н.А.

НАО МУК, Караганда, e-mail: tanya.b.v.95@mail.ru

В статье представлен клинический случай множественных врожденных пороков развития у новорожденного – сочетание врожденной атрезии ануса с гидронефрозом левой почки. Врожденные пороки развития представляют важную медицинскую и социальную проблему. На сегодняшний день пренатальная диагностика складывается из трёх основных методов – ультразвукового исследования, определения биохимических маркеров в сыворотке крови матери и исследования плодного материала (клеток ворсин хориона, плаценты, амниотической жидкости и крови). Каждый из методов имеет как преимущества, так и недостатки. При этом только правильное использование всех перечисленных методов позволяет предотвратить рождение детей с врожденной патологией. Учитывая достигнутый прогресс в диагностике врожденных пороков развития, в оказании хирургической помощи и интенсивной терапии, результаты лечения с положительной динамикой отмечаются все чаще. Значительные затраты на лечение и реабилитацию большинства детей с ВПР не оправдываются из-за тяжести их состояния и низкой жизнеспособности. Также в зависимости от сложности порока развития плода, прогноза заболевания, предполагаемой быстроты развития декомпенсации, состояния развития ребёнка после рождения, возможности хирургической коррекции и способов родоразрешения будет целесообразнее рассмотреть вариант о прерывании беременности. Вопросы о прерывании беременности рассматриваются в конкретном случае индивидуально и определяются возрастом матери, её соматическим и гинекологическим анамнезом.

Ключевые слова: врожденные пороки развития пищеварительной системы, атрезия аноректальной области, гидронефроз, ассоциированные пороки развития

MANAGEMENT OF NEWBORNS WITH MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES

Kizatova S.T., Bussova T.V., Zdornov M.O., Ahmetova N.A.

KSMU, Karaganda, e-mail: tanya.b.v.95@mail.ru

The article presents a clinical case of multiple congenital malformations in a newborn – a combination of congenital anus atresia with hydronephrosis of the left kidney. Congenital malformations are an important medical and social problem. Today, prenatal diagnosis consists of three main methods – ultrasound, determination of biochemical markers in the blood serum of the mother, and studies of fetal material (chorionic villus cells, placenta, amniotic fluid and blood). Each of the methods has both advantages and disadvantages. At the same time, only the correct use of all these methods allows you to prevent the birth of children with congenital abnormalities. Given the progress made in the diagnosis of congenital malformations, in the provision of surgical care and intensive care, the results of treatment with positive dynamics are noted more often. The significant costs of treatment and rehabilitation of the majority of children with developmental disabilities are not justified due to the severity of their condition and low viability. Also, depending on the complexity of the malformation of the fetus, the prognosis of the disease, the expected rate of development of decompensation, the state of development of the child after birth, the possibility of surgical correction and methods of delivery, it would be better to consider the option of abortion. Questions about abortion are considered in a particular case individually and are determined by the mother's age, her somatic and gynecological history.

Keywords: congenital malformations of the digestive system, atresia of anorectal region, hydronephrosis, associated malformations

Цель: изучение клинико-лабораторных особенностей течения множественных пороков развития у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Описанный клинический случай сочетанных множественных пороков развития, ребёнка Н., в возрасте 1,5 месяца, находящегося в ОРИТ КГП «ОДКБ». Данному ребёнку было проведено комплексное обследование, в том числе R-графия ОГК и ОБП (Рис №1, №2), консультации специалистов, консервативное и оперативное лечение.

При поступлении жалобы: на отсутствие ануса в типичном месте, отсутствие мекония.

Из анамнеза заболевания: Ребенок болен с рождения. После рождения через

2 часа при осмотре выявлен у ребенка ВПР ЖКТ. Атрезия ануса со свищем. Экстренно переведен в ОРИТН. На обзорной рентгенографии органов брюшной полости газораспределение не нарушено. Горизонтальных уровней нет. Косультирован хирургом ОДКБ г. Караганды 31.01.19 г. выставлен предварительный диагноз: ВПР ЖКТ. Атрезия ануса с ректо-промежностным свищем. Рекомендовано: оперативное лечение в экстренном порядке после дообследования и предоперационной подготовки. В динамике в динамике отмечалось снижение диуреза, в связи с чем был установлен мочевого катетер. На 2 сутки на обзорной рентгенографии ОГК и ОБП в прямой и боковой проекции в динамике – газонаполнение кишечных петель достаточное. Признаков ки-

сечной непроходимости нет. Повторно консультирован детским хирургом 01.02.19 г., проведена манипуляция. Под общим обезболиванием свищевой ход расширен, ход разбужирован, после чего получен меконий в большом количестве. Рекомендовано начать энтеральное питание под контролем усвоения. С 16:00 01.02.19г. отмечалось увеличение живота в объеме, вздутие, отсутствие перистальтики кишечника и стула. Снижение диуреза. Было принято решение временно отменить энтеральное питание. Проведена рентгенография ГК и БП в прямой и боковой проекции. По результатам исследования был выявлен свободный газ в брюшной полости. Выставлен диагноз: перфорация полого органа. Консультирован с зам. дир. ОДКБ, рекомендован перевод в ОДКБ для дальнейшего лечения. 02.02.19 г. – произведена лапаротомия. Ревизия органов брюшной полости. Резекция гипоплазированного участка сигмовидной кишки с микроперфорациями. Выведение сигмостомы. Санация, дренирование брюшной полости.

Находился в ОРИТ с 01.02.19 г. по 25.02.19 г. и с 03.02.19 г. с д/з: МВПР. ВПР ЖКТ. Атрезия ануса с ректо-промежностным свищем. Гипоплазия стенки сигмовидной кишки. Микроперфорация гипоплазированного участка сигмовидной кишки. Врожденный гидронефроз левой почки. В результате проведенного лечения, состояние удовлетворительное, переведен в общехирургическое отделение. 03.03.19 г. состояние ребенка ухудшилось за счет диспепсических нарушений, по тяжести состояния был переведен в ОАРИТ на ИВЛ аппаратом HAMILTON-C3. На фоне проводимого лечения наблюдалась незначительная положительная динамика. На сегодня ребенок сосет самостоятельно, заданный объем усваивает. Стул по стуе, желтый, кашицеобразный. Живот не вздут, мягкий при пальпации. Мочеиспускание свободное, диурез без стимуляции. Выписан домой 11.03.2019г.

Из анамнеза жизни: Ребенок родился 31.01.2019 в 09:10. Вес при рождении 3950 г, рост при рождении 54 см., по шкале Апгар 8–9 б, от 4 беременности (1 беременность 2009 г. срочные роды, жив, жен, вес 2700гр, б/о. 2 беременность 2010 г. срочные роды, жив, жен, вес 3200г, б/о. 3 беременность – 2015 г. срочные роды, жив, муж, вес 4270 г, б/о. 4 беременность – 2019 г. данная.). На учете с 8 недель. В первой половине беременности в 16 недель в группе риска по б/х маркерам. Консультирована генетиком в 17–18 недель беременности. УЗИ плода от 18.09.18 г. закл.: беремен-

ность 19 недель + 4 дня. Тазовое предлежание плода. Выраженный гипертонус матки. По рекомендации гинеколога по месту жительства с целью снижения тонуса мускулатуры матки применяла свечи Утрожестан. Во второй половине беременности на фоне анемии легкой степени, принимала препараты железа (гинотардиферон по 1 таб х 2 р/д). В сроке 26 недель перенесла острый ринофарингит. Внутриутробно ВПР ЖКТ не выявлено.

Объективные данные при поступлении в ОРИТ: состояние ребенка очень тяжелое, за счет врожденного порока развития ЖКТ. В сознании, на осмотр реагирует повышением двигательной активности, болезненная гримаса на лице, постанывает. Глаза открывает, взгляд фиксирует. Кожные покровы пастозные, бледно-розовые, чистые от высыпаний. Кожная складка расправляется. Отмечается акроцианоз. Дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипов нет. Перкуторно легочный звук. Тоны сердца приглушены, нечистота сердечных тонов. Живот увеличен в объеме, вздут, в акте дыхания не участвует, глубокой пальпации не доступен. Мочится по катетеру, моча светлая, диурез снижен. Пуповинный остаток лигирован.

02.02.2019 00:25 под эндотрахеальным наркозом после соответствующей обработки операционного поля произведена срединная лапаротомия, вскрыта брюшная полость. По вскрытии получен воздух и меконий. Произведена ревизия органов брюшной полости. При ревизии отмечается расширенная сигмовидная кишка, отмечается выраженная гипоплазия стенки сигмовидной кишки с микроперфорациями. Учитывая вышеописанное, произведена резекция гипоплазированного участка сигмовидной кишки с микроперфорациями. Выведение концевой сигмостомы. Произведена санация брюшной полости. Малый таз дренирован через отдельный разрез. Послойно швы на рану. Наложена асептическая повязка.

Проведённое исследование за наблюдаемый период

Лабораторные показатели:

Группа крови O(I) первая Rh+ положительная.

ОАК от 02.02.2019г.: Hb 167 г/л, эрит. 4,8·10¹²/л, цп – 0,9, лейкоц. – 17,3·10⁹/л, тромбоциты – 269·10⁹/л, нейтрофилы – 58%, палочкоядерные – 4%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 34%, моноциты – 1%, гематокрит – 46,7%, СОЭ – 3 мм/ч.

ОАК от 10.03.2019 г.: Hb 100 г/л, эрит. 3,5·10¹²/л, цп–0,9, лейкоц. – 15,5·10⁹/л, тром-

боциты – 551·10⁹/л, нейтрофилы – 11,9%, палочкоядерные – 4%, эозинофилы – 8,6%, лимфоциты – 71,3%, моноциты – 8%, гематокрит – 31,9%, СОЭ – 16 мм/ч.

Коагулограмма от 02.02.2019г.: ПВ – 18 секунд; ПТИ – 63; МНО – 1,62; фибриноген – 2,7 мг/л; тромбиновое время – 21 с; АЧТВ – 51 с.

Биохимический анализ крови от 02.02.2019 г.: Общий белок – 49,0; АЛАТ – 9,0 у/л; Билирубин прямой – 9,0; Билирубин общий – 75; АСАТ – 119,0 у/л; К – 5,2 ммоль/л; Са – 1,2 ммоль/л; Na – 106 мг/л; Глюкоза – 11,8 ммоль/л; Мочевина на анализаторе – 4,9 ммоль/л; Креатинин – 104,00 мкмоль/л; «С» реактивный белок – 1,6.

ОАМ от 02.02.2019 г.: лейкоциты – 4–5 ед/мл; примечания – относительная плотность – м/м; кол-во – 6 г; цвет – жел.; прозрачность – мутн.; белок – 0,83 г/л; эритроциты неизмененные – 8–10 ед в п.з.; оксалаты+.

ОАМ от 03.03.2019г.: лейкоциты – 2–4 ед/мл; примечания – относительная плотность – м/м; кол-во – 15 г; цвет – с/ж; плоский эпителий – 2–3 ед/мл; прозрачность – сл/мутн.; белок – нет.

Проба Кумбса от 06.02.2019г.: – отрицательно;

ИФА от 06.02.2019г.: гепатит В-отр, гепатит С-отр.

Инструментальные исследования:

УЗИ брюшной полости, малого таза (наличие жидкости) (04.02.2019)

Заключение: ВУИ, ССЖ.

УЗИ почек (04.02.2019)

Заключение: Признаки гидронефротической трансформации лев почки.

Нейросонография (04.02.2019) Заключение: Гипоксическое повреждение. Начальная ликворная гиперсекреция слева.

Нейросонография (03.03.19 г.) закл.: Данных за геморрагическое повреждение нет. Состояние после гипоксического повреждения. Незначительная вентрикулодилатация.

ЭКГ (04.02.2019) закл.: Синусовая тахикардия. Выраженные метаболические изменения в миокарде. Умеренное удлинение QT.

Эхокардиография (06.02.2019) Заключение: Заключение: МАРС: открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка. Диастолическая дисфункция обоих желудочков.

ЭКГ (13.02.2019) закл.: Синусовая аритмия. Умеренная нагрузка на правый желудочек. Метаболические изменения в миокарде, положительная динамика зубца Т.

ЭКГ от 18.02.2019г. закл.: Синусовая брадикардия. Нагрузка на левое предсердие.

ЭКГ от 04.03.19 г. закл.: Синусовая аритмия, склонность к брадикардии. Умеренная

нагрузка на левое предсердие. Метаболические изменения в миокарде. Удлинение QT.

Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (21.02.2019) Закл.: На обзор. Р-грамме гр.кл. от 21.02.19г. легочные поля равномерно прозрачны, с/рисунок не усилен, корни перекрыты срединной тенью. купол диаф-мы ровный, синусы плевры свободны. Соч смещено за счет укладки вправо, гиперплазия в/ж-зы 2ст.

Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (25.02.2019) Закл.: На обзор. Р-грамме гр.кл.+бр. полости от 25.02.19 г. (на месте, лежа) легочные поля прозрачные, умеренно вздуты. Корни перекрыты срединной тенью. Купол диаф-мы и синусы плевры б/о. Соч не смещено, гиперплазия в/ж-зы 2ст. Бр. полость с большим кол-вом газов в ЖКТ.

Рентгенография ОГК и ОБП от 03.03.19 г.

1) На обзор. Р-грамме бр. полости от 3.03.19 г. бр. полость увеличена за счет большого кол-ва газов в ЖКТ, умеренного вздутия петель киш-ка, без горизонтальных уровней. Свободный воздух в бр. полости не определяется.

2) Легочные поля равномерно прозрачны. С/рисунок не усилен, Корни за соч. Диаф-ма и синусы плевры дифференцированы. Соч на месте, гиперплазия в/ж-зы 2 ст.

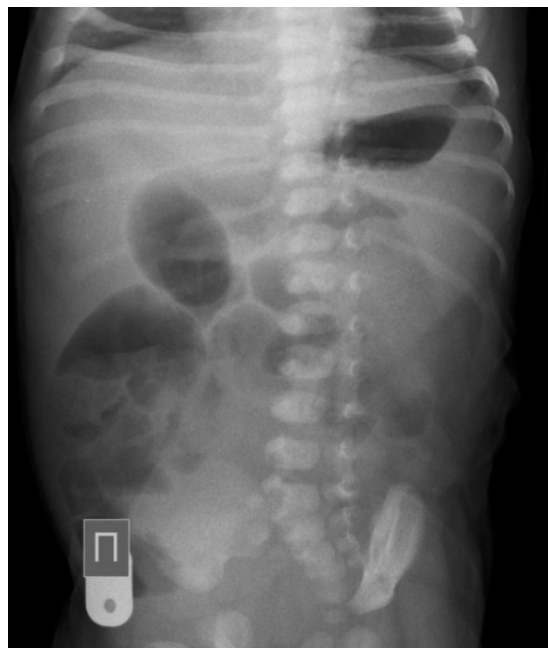


Рис. 1

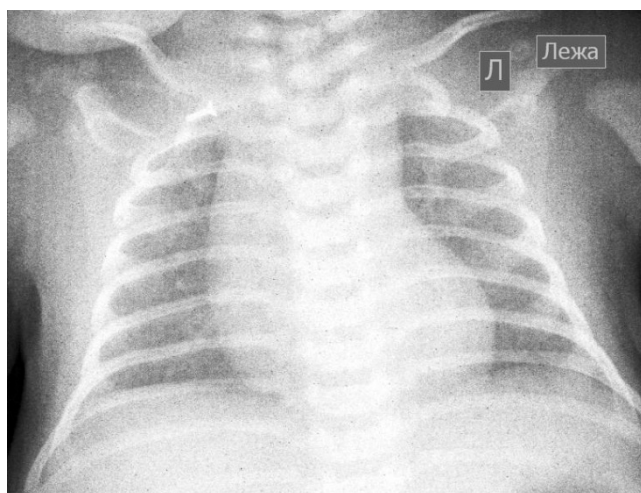


Рис. 2

Консультации специалистов

Кардиолог (18.02.2019) Заключение: Вторичная кардиопатия. МАРС (открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка) НК0–1ст. ФК-1ст. Рекомендовано: в\в Вит В1, В6 0.3мл. N 10. в\вРибоксин 1.0 N-10.

Нефролог (13.02.2019 16:03) Заключение: Острое почечное поражение, стадия R-I. СКФ 11–25 мл/мин

Неонатолог (04.02.2019 10:02) Заключение: Основной: МВПР. ВПР ЖКТ. Атрезия ануса с ректо-промежностным свищем. Гипоплазия стенки сигмовидной кишки. Микроперфорация гипоплазированного участка сигмовидной кишки. Врожденный гидронефроз левой почки.

Осложнение: Перфорация. Каловый перитонит. Острое почечное повреждение. ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. Сопутствующий: Постгеморрагическая анемия легкой степени тяжести. Физиологическая желтуха новорожденного. Операции: Лапаротомия. Ревизия органов брюшной полости. Резекция гипоплазированного участка сигмовидной кишки с микроперфорациями. Выведение сигмостомы. Санация, дренирование брюшной полости 02.02.2019.

Офтальмолог (04.02.2019) Заключение: Диагноз: H35.0 Ангиопатия сетчатки, ретинальные кровоизлияния. Дигидрохлорид 12.5% в/м по 0.5 мл № 3 общая гемостатическая терапия.

Кардиолог (06.02.2019): Заключение: МАРС: открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка. Диастолическая дисфункция обоих желудочков. Заключение: Вторичная кардиопатия. МАРС

(открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка) НК0–1ст. ФК-1ст.

Проведенное лечение в ОРИТ: Операции: Лапаротомия. Ревизия органов брюшной полости. Резекция гипоплазированного участка сигмовидной кишки с микроперфорациями. Выведение сигмостомы. Санация, дренирование брюшной полости 02.02.2019.

Консервативное лечение:

– Диета – дробное энтеральное питание, под контролем усвоения; режим – открытая реанимационная система;

– Обезболивание в послеоперационном периоде: анальгин 50% + димедрол 1% по 0,1 мл×2 р/д;

– Антибактериальная терапия: амоксилав 200 мг×2 р/сут.; ванкоген 10мг/кг/сут + инванз 20 мг/кг/сут; гентамицин сульфат 4% 0.6 мл 1 р/д; метронидазол 0,5% 6мл×3 р/д;

– С противогрипковой целью – флуконазол (микосан) 12 мг/кг/сут в\в;

– С гемостатической целью – этамзилат 12.5% 0,8 мл + Амри-К 0,5 мг×1 р/д. №3;

– С целью снижения секреции желёз желудка – фамотидин (Квамател) 2.5мг×2 р/д;

– Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы – панкреатин (Пангрол) капсулы 800мг×4 р/д;

– Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции печени – Урсозим по 40 мг (pegos×1 р/д. №3.

– ИТ в режиме парентерального питания глюкозо-солевыми смесями + Аминовен 10%.

– С кардиотонической целью: дофамин 4% 1.3 мл + NaCl 0,9% 19 мл×1 р/д. 2 д.

– С целью устранения нарушений нервно-мышечной передачи: прозерин 0.1 мл×1 р/д.

– С целью седации – фенobarбитал 5 мг×2 р;

Трансфузионная терапия:

– С целью возмещения дефицита факторов коагуляционного гемостаза – СЗП: л/ф, 100 мл №6, криопреципитат 0(I) первая Rh(+) положительный, 60 мл №2.

– С целью возмещения анемии: эритроцелл 0(I) Первая Rh(+), 100 мл №1.

– С целью поддержания гемодинамики: раствор альбумина 20% 0(I) первая Rh(+) положительный, 50 мл №4.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проведённого лечения состояние ребёнка незначительно улучшилось, но учитывая сочетание врождённых пороков развития и развившиеся осложнения качество жизни очень снижено. Аноректальные пороки представляют собой широкий спектр аномалий развития нижних отделов пищеварительного тракта. В этой группе наиболее частыми пороками являются атрезия аноректального отдела кишечника [1,2]. Популяционная частота их колеблется от 1 на 1500 рождений до 1 на 5000 рождений. В структуре пороков аноректального отдела почти половину случаев составляют атрезии/стенозы анального отверстия без свища (45,4% от всех случаев порока), в то же время самой редкой формой являются атрезии/стенозы прямой кишки со свищем (8,16%). В целом чаще поражается анальный отдел (77,45%) по сравнению с ректальным отделом. Значимым остаётся тот факт, что ААО встречаются не только в изолированном виде, но и сочетаются с врождёнными пороками развития других органов и систем, что значительно утяжеляет общее состояние больного ребёнка [3]. Наиболее часто встречаются сочетание с ВПР сердечно-сосудистой системы (30%), пищеварительной системы (26,7%) и мочеполовой системы (20,3%) [4, с 65]. Одно из самых крупных исследований проведено в 2008 году S.W. Moore et al в Африке, которое включило данные о 1401 пациенте ААО. Согласно результатам исследования наиболее частыми ассоциациями являются сочетания с пороками мочеполовой системы (30,7%), затем идут пороки костно-мышечной системы (20,2%), сердечно-сосудистой системы (19%), пи-

щеварительной (17,2%) и нервной (8,6%) систем [4, с 67]. Пороки мочеполовой системы, по разным данным, встречаются в 38–74% случаев. Аномалии почек представлены чаще всего гидронефрозом, агенезией почек, обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента. Учитывая высокую частоту сочетаний таких аномалий, некоторые исследователи рекомендуют сделать клиническое обследование урогенитальной системы у детей с ААО обязательным. Пациентам с ААО проводить цистоуретрографию и экскреторную урографию [4, с. 68].

Основной задачей при данной патологии – ранняя диагностика и путём срочного оперативного вмешательства восстановление анального отверстия для выхода каловых масс. Если форма атрезии ануса с ректо-промежностным свищем и каловые массы выходят, то оперативное вмешательство назначается в плановом порядке, после полного обследования и предоперационной подготовки. В случае атрезии ануса с безвишечной формой, после подтверждения диагноза, ребёнка экстренно переводят в оперативный блок [5, с 18].

В результате проведённого анализа был установлен клинический диагноз – ВПР ЖКТ: атрезия ануса, свищевая форма. Порок развития толстого кишечника (дисплазия мышечного слоя,) линейный разрыв кишечника. Каловый перитонит. Вторичная кардиопатия. МАРС(открытое овальное окно, дополнительные хорды левого желудочка) НК0–1ст.ФК–1ст. Врожденный гидронефроз левой почки. Перинатальное поражение ЦНС, острый период. Белково-энергетическая недостаточность легкой степени. На фоне проводимого лечения состояние ребёнка незначительно стабилизировалось. В динамике через 6 месяцев запланирован второй этап оперативного вмешательства с целью удаления сигмостомы.

Выводы

Учитывая акушерский анамнез матери, не выявленные пороки развития плода при УЗИ-скринингах, угрожающие состояния для плода во время беременности стали основными факторами рождения ребёнка с пороками развития. На основе проведённого лечения состояние ребёнка относительно улучшилось, но учитывая сочетанную патологию и развившиеся осложнения, качество жизни ребёнка значительно снижено. Через представленный клинический случай мы отразили сложность ведения пациентов с множественными пороками развития, что

является очень актуальным для современной медицины.

Список литературы

1. Исаков Ю.Ф., Кулаков В.И., Кучеров Ю.И. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6; № 3. – С. 15–17.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. – М.: Триада-Х, 2004. – С. 12–87.
3. Николаева Л.Р. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных аномалий // Вестник современных исследований. – 2018. – № 6.1 (21). – С. 41–44.
4. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., Асанов А.Ю. Клиническое разнообразие и нозологическая структура атрезий аноректального отдела // Педиатрия. – 2018. – Т. 97; №6. – С. 63–69.
5. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Хаматханова Е.М., Подуровская Ю.Л., Дорофеева Е.И. Совершенствование ранней хирургической помощи детям с врожденными пороками развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. Т. 56; № 2. – С. 12–19.

УДК 616.45

НАРУШЕНИЯ СЕКРЕЦИИ И ПАТОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Коптева Е.С., Устюгова К.В., Пономаренко. Е.В.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: camomile_of_life@mail.ru*

В статье обсуждаются причины и ключевые звенья механизмов развития гипер- и гипофункциональных состояний надпочечников, механизмы и их проявления, вызванные патологией надпочечников. Нарушение секреции надпочечниковой системы является одним из ведущих звеньев в поддержании электролитного баланса организма, а также имеет существенное значение в регуляции объема экстрацеллюлярной жидкости. Этот сбой приводит к разнообразным изменениям функций надпочечниковой системы с нарушением выделения медиаторов (норадреналина, ацетилхолина), гормонов коры надпочечников и других желез внутренней секреции. Полученные результаты указывают на значимое участие надпочечников в патогенезе заболевания и обосновывают включение в комплексную терапию, нормализующих состояние человека. Надпочечники представляют собой парные эндокринные органы. Им уделяется мало внимания при диагностике различных заболеваний, но при этом они являются важным органом, так как производят значительное количество гормонов, воздействующих на каждую систему организма. В данной статье представлены основные нарушения функций надпочечников и их клиническое значение, а также основные заболевания и синдромы, связанные с патологией надпочечников у человека. В статье описываются основные методы диагностики и лечения таких заболеваний как: болезнь Аддисона, Иценко-Кушинга, феохромоцитома, синдром Конна.

Ключевые слова: надпочечники, клеточный уровень, Аддисонова болезнь, синдром Конна, феохромоцитома, болезнь Иценко-Кушинга.

DISORDERS OF ADRENAL SECRETION AND PATHOLOGY

Kopteva E.S., Ustyugova K.V., Ponomarenko E.V.

Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: camomile_of_life@mail.ru

The article discusses the causes and key links of the mechanisms of hyper development. and hypofunctional states of the adrenal glands, mechanisms and their manifestations caused by adrenal pathology. Violation of the secretion of the adrenal system is one of the leading links in maintaining the body's electrolyte balance, and is also essential in regulating the volume of extracellular fluid. This failure leads to a variety of changes in the functions of the adrenal system in violation of the allocation of neurotransmitters (norepinephrine, acetylcholine), adrenal hormones and other endocrine glands. The results indicate a significant part of the adrenal glands in the pathogenesis of the disease and justify the inclusion in the complex therapy, normalizing the human condition. The adrenal glands are paired endocrine organs. They receive little attention in the diagnosis of various diseases, but at the same time they are an important organ, since they produce a significant amount of hormones that act on every system of the body. This article presents the main dysfunctions of the adrenal glands and their clinical significance, as well as the main diseases and syndromes associated with the pathology of the adrenal glands in humans. The article describes the main methods of diagnosis and treatment of such diseases as: Addison's disease, Itsenko-Cushing, pheochromocytoma, Conn's syndrome.

Keywords: Adrenal glands, cellular level, Addison's disease, Conn's syndrome, pheochromocytoma, Cushing's disease

Вода основное вещество организма человека. Вся вода в организме человека подразделяется на внеклеточную и внутриклеточную жидкость. Она имеет разный ионный состав и давление. У здорового человека поддерживается нормальный водный баланс: выделенная из организма вода равна поступившей.

Количество воды в организме напрямую связано с содержанием солей. Регуляция водно-электролитного баланса находится под контролем эндокринной системы и осуществляется через ее влияния на почки и другие органы и ткани.

К железам, регулирующим водно-солевой баланс в организме человека, относятся и надпочечники.

Среди распространенных расстройств, которые связаны с нарушением функции

надпочечников, являются их гиперфункция и гипофункция [1].

Гиперфункция коры надпочечников будет, проявляться в повышении артериального давления, ожирении, развитии диабета, мышечной слабости, ломкости костей, могут появиться язвы желудка. Надпочечники вырабатывают стероидные гормоны. Когда по каким-либо причинам, продукция этих гормонов нарушается, то тогда возникает надпочечниковая недостаточность, или болезнь Аддисона, которая названа по имени английского врача Томаса Аддисона, впервые описавшего это заболевание. К 1920 г. было установлено, что хирургическое удаление надпочечников у экспериментальных животных может приводить к состоянию, сходному с болезнью Аддисона у человека. Было также показано, что с помощью экс-

трактов из тканей надпочечников можно в какой-то мере восполнить недостаточность кортикостероидных гормонов [2].

Симптомы: кожа и слизистые окрашиваются в бронзовый цвет. Пигментация с развитием болезни охватывает все участки тела. Страдает половая система, что выражается атрофией половых органов, в результате чего проявляется агрессия, раздражительность. Часто гормональные сбои приводят к бесплодию. Этой болезнью болели очень многие знаменитые люди, например Джон Кеннеди, американский политический, государственный и общественный деятель, 35-й президент США.

Диагностика: на основе общего и биохимического анализа крови определяют уровень гормонов надпочечников. В некоторых случаях требуется инструментальное обследование. Это касается рентгенографии, компьютерной томографии и УЗИ почек, дополнительная диагностика помогает точно определить характер заболевания и степень его распространения [3].

Лечение: пожизненная медикаментозная терапия, позволяющая постоянно восполнять дефицит гормонов коры надпочечников (кортикостероидов). С этой целью больным прописывают заместительные гормональные средства, которые бывают двух видов. Первый вид гормональных препаратов, включает медикаменты, корректирующие в организме баланс минералокортикоидов. Второй вид гормонов, назначаемых при болезни Аддисона, включает средства, повышающие в крови уровень глюкокортикоидов. Оба типа гормонов необходимо всегда комбинировать и употреблять параллельно. Значительное место занимает диета, которая должна обеспечить восстановление потери массы тела вследствие ослабления анаболических процессов и обезвоживания, а также восстановление трудоспособности больных, стойкости их к различным неблагоприятным воздействиям внешней среды. [4].

По международным данным болезнь Аддисона возникает с частотой 4 случая на 100 000 населения во всех возрастных группах одинаково среди мужчин и женщин. В США насчитывают 40-60 проявлений на 1 миллион населения, в Великобритании и в Германии 39 и 60 случаев на миллион населения соответственно. Расовой предрасположенности не существует. Происходят существенные изменения в общем анализе крови: анемия, лимфоцитоз, нейтропения, эозинофилия, повышенное СОЭ.

Кроме болезни Аддисона, выделяют различные виды заболеваний, связанные с нарушением функции надпочечников [5].

К заболеванием, в механизме которых лежит нарушение секреция гормонов коры надпочечников, относится болезнь Иценко-Кушинга.

Патогенез: при болезни Иценко-Кушинга нарушаются механизмы контроля секреции АКТГ. Происходит снижение дофаминовой и повышение серотонинергической активности в ЦНС, в результате этого повышается синтез КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормона или кортиколиберина) гипоталамусом. Под влиянием КРГ увеличивается секреция АКТГ гипофизом, развивается его гиперплазия или аденома. АКТГ повышает секрецию кортикостероидов – кортизола, кортикостерона, альдостерона, андрогенов корой надпочечников. Хроническая длительная кортизолемиа приводит к развитию симптома комплекса гиперкортицизма – болезни Иценко-Кушинга.

Симптомы: больные жалуются на плохой сон, головные боли. Быстро происходит увеличение массы тела, которое часто заканчивается ожирением. Кожа лица сухая с обильными высыпаниями. Видны излишки волос в виде усов, бороды. Лицо принимает лунообразную форму. Жировые накопления откладываются на животе, бедрах, в то время как ноги и руки остаются непропорционально тонкими. Отмечается уменьшение матки, прекращение месячных, что ведет к бесплодию [3].

Выделяют различные методы диагностики. При болезни Иценко-Кушинга отмечаются нарушения секреции глюкокортикоидов и биохимические признаки гиперкортицизма. Существенное диагностическое значение имеет результат малой дексаметазоновой пробы, которая при болезни и синдроме Иценко – Кушинга отрицательна. Используют также большую дексаметазоновую пробу, которая при синдроме Иценко – Кушинга тоже отрицательна. Для установления величины надпочечников используют рентгенографию с послойной томографией, компьютерную томографию, ЯМР-томографию, радиоизотопное исследование надпочечников с помощью меченого холестерина.

При легкой форме лечение ограничено лучевой терапией, заключающейся в облучении гипоталамо-гипофизарной области, в комбинации с медикаментозной терапией. При лечении болезни Иценко – Кушинга средней тяжести к лучевой терапии добавляют медикаментозное лечение, направленное на подавление функции гипофиза с помощью агониста дофамина парлодела и антагониста серотонина ципрогептадина. При тяжелом течении болезни рекомендуют двустороннюю адреналэктомию, что позво-

ляет быстро снять у больных явления гиперкортицизма, с последующей пожизненной заместительной гормонотерапией. После проведения двусторонней адреналэктомии возможно развитие или прогрессирование уже существующей опухоли гипофиза (синдром Нелсона)[4].

Синдром Конна

Довольно редкое заболевание, которое связано с избыточным продуцированием альдостерона в надпочечниках. В результате повышения уровня этого гормона наблюдаются нарушения в работе кровеносной, выделительной, мышечной и нервной систем. Впервые болезнь была описана еще в 1955 году. В то время известный врач Конн исследовал неизвестное заболевание, которое сопровождалось стойкой гипертензией и снижением в крови уровня калия. Позднее такие случаи были описаны врачами не раз. Заболевание было названо в честь первого исследователя – таким образом, в справочниках появился раздел «Синдром Конна». К слову, на сегодняшний день все еще ведутся активные исследования данного заболевания, а также поиск оптимальных способов лечения и профилактики.

Этиология: основной причиной синдрома Конна является развитие гормонально-активной опухоли – альдостеромы. В 95 % случаев это новообразование является доброкачественным, не дает метастазов, имеет одностороннее течение, характеризуется только увеличением уровня альдостерона в крови и вызывает серьезные нарушения водно-солевого обмена в организме. Реже причиной может стать злокачественная опухоль – карцинома надпочечников, которая синтезирует не только альдостерон, но и другие кортикостероиды [6].

Патогенез: избыточная секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников или вненадпочечниковыми образованиями, вследствие чего происходит усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах и экскреция калия. Возникает гипернатриемия – происходит увеличение задержки воды в организме, повышение ОЦК. Это состояние сопровождается гипокалиемией, возникает гипокалиемическая нефропатия, возможна – дистрофия миокарда и скелетных мышц.

Симптомы: характеризуется сильной головной болью, локализующейся в области лба, повышением АД; заметно ухудшается зрение. Кроме этого, могут наблюдаться патологии сердечной системы, что выражается в нарушении сердечного ритма, тахикардия. Больной быстро утомляется, в мышцах ощущается болезненность, судороги.

При исследовании крови устанавливают повышенное содержание альдостерона, низкий уровень калия, нередко гипернатриемия и гипохлоремический алкалоз. В ряде случаев выявляется понижение толерантности к углеводам. При определении электролитов в моче отмечается гиперкалиурия и гипонатриурия. При этом заболевании происходит вымывание калия и накопление натрия, что является причиной постоянного ощущения жажды. Мочеиспускания происходят намного чаще в ночное время, чем днем. Нередко развивается пиелонефрит [7].

Лечение: на ранних стадиях заболевания удаление альдостеромы может приводить к полному выздоровлению. При развернутой клинической картине, больные не работоспособны. После удаления опухоли трудоспособность определяется тяжестью сохраняющихся почечных и сосудистых нарушений [4].

Феохромоцитома

Данная патология проявляется в виде новообразования мозговой части надпочечников, и связана с избыточной секрецией адреналина. Основные клинические проявления феохромоцитомы обусловлены воздействием катехоламинов на рецепторы органов-мишеней:

- увеличение силы и частоты сердечных сокращений, синдром артериальной гипертензии, кардиальный синдром, сужение сосудов кожи и внутренних органов;
- влияние катехоламинов на рецепторы головного мозга – нейропсихический синдром: нервная возбудимость, повышенная утомляемость, головные боли;
- расслабление цилиарной мышцы, активация апокриновых потовых желез, нейровегетативный синдром: нарушение потоотделения, ознобоподобный тремор, расширение зрачков;
- расслабление стенок, сокращение сфинктеров, желудочно-кишечный синдром: боли в животе, тошнота, рвота;
- стимуляция в печени глюконеогенеза и глюкогенолиза, липолиза в жировых клетках, выделение ренина в клетках юстагломерулярного аппарата почек, эндокриннообменный синдром – симптоматический сахарный диабет, снижение половой функции [3].

Феохромоцитома может быть доброкачественной и злокачественной. Онкологический процесс развивается лишь в 10 случаях из 100. Злокачественная опухоль имеет вненадпочечниковую локализацию и вырабатывают дофамин. Метастазируют такие новообразования в регионарные лимфоузлы, кости, печень, мышцы, лёгкие.

Развивается опухоль в одном из надпочечников (чаще в правом). Может находиться внутри железы или вблизи неё. Отдельно расположенная опухоль вырабатывает лишь норадреналин. Доброкачественное новообразование заключено в капсулу, которая хорошо снабжается кровью благодаря многочисленным кровеносным сосудам. У злокачественной нет оболочки, она представлена поражёнными клетками. Опухоль редко затрагивает оба надпочечника. Размер новообразования – 0,5-14 см. Ежегодно оно увеличивается на 3-7 мм. Может весить около 70 грамм.

В 90% случаев опухоль располагается в мозговом слое надпочечников, в зоне аорты – в 8%. На грудную и брюшную полость приходится лишь 2%. ФХЦ встречается крайне редко. Болезнь чаще поражает женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Иногда феохромоцитома встречается у детей, преимущественно у мальчиков.

Диагностика: определяют наличие катехоламинов или их метаболитов в суточном количестве мочи, с учетом характер-

ных симптомов, проводят компьютерную томографию, с целью определения вне надпочечниковой локализации опухоли. Лечение: выздоровление может наступить только после оперативного удаления опухоли [4].

Список литературы

1. Вандер А. Физиология почек / пер. с англ. – СПб.: Питер, 2000. – С. 256.
2. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. – М.; Л., 1963. – 427с.
3. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. – 2002. – Т. 6, №3. – С. 62.
4. Справочник терапевта / Под ред. действ. чл. АМН СССР проф. И.А. Кассирского. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Медицина, 1965. – 864 с.
5. Лебедев А.А. Почка и электролиты. Куйбышев, 1967. – Т. 43. – 30 с.
6. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. – 2002. – Т. 6; №4. – С. 11-17.
7. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. – 2004. –Т. 8, №3. – С. 7-14.

УДК 616.127–005.8–07

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

Куриляк М.М., Ожгибесова М.А., Ганеева Е.Р.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: mariamiroslavovna@mail.ru

Произведен анализ исследования экспертов Европейского общества кардиологов о чувствительности и специфичности маркеров тропонинов (TnI, TnT), миоглобина и креатинфосфокиназы (СК-МВ) и других работ по данной проблеме. Самым информативным для диагностики является исследование уровня таких биомаркеров как тропонины в первые 6–24 часа после приступов стенокардии или же после приступа острого инфаркта миокарда. Произведен анализ повышения уровня СК-МВ и тропонинов при инфаркте миокарда на примере клинического случая, для более точного представления важности использования данных биомаркеров для диагностики повреждения миокарда. По полученным результатам исследования можно оптимизировать тактику ведения пациентов, определять риски формирования осложнений и летального исхода при патологиях сердца и контролировать эффективность назначаемой терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Также в статье приведена классификация биомаркеров, в зависимости от этапа формирования патологии сердца. Классифицируют биомаркеры также в зависимости от их специфичности и чувствительности. Приведенные классификации и исследования дают возможность продемонстрировать немалую пользу использования данных биомаркеров для диагностики сердечно-сосудистых патологий, связанных с некротическими изменениями в миокарде, а также при симптоматике острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тропонины, миоглобин, СК-МВ.

LABORATORY MARKERS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN MODERN CARDIOLOGY

Kyriliak M.M., Ozhgibesova M.A., Ganeeva E.R.

Perm state medical university, Perm, e-mail: mariamiroslavovna@mail.ru

The analysis of the study of experts of the European society of cardiology on the sensitivity and specificity of markers of troponins (TnI, TnT), myoglobin and creatine phosphokinase (SC-MV) and other works on this problem. The most informative for diagnosis is the study of the level of biomarkers such as troponins, in the first 6–24 hours after angina attacks or after an attack of acute myocardial infarction. The analysis of the increase in the level of SC-MV and troponins in myocardial infarction on the example of a clinical case, for a more accurate representation of the importance of using these biomarkers for the diagnosis of myocardial damage. According to the results of the study, it is possible to optimize the tactics of patient management, to determine the risks of complications and death in heart disease and to monitor the effectiveness of therapy in patients with coronary heart disease. The article also presents the classification of biomarkers, depending on the stage of formation of heart disease. Biomarkers are also classified according to their specificity and sensitivity. These classifications and studies provide an opportunity to demonstrate the considerable use of these biomarkers for the diagnosis of cardiovascular diseases associated with necrotic changes in the myocardium, as well as in the symptoms of acute coronary syndrome.

Keywords: myocardial infarction, troponins, myoglobin, SC-MV

Инфаркт миокарда по-прежнему занимает особое место в кардиологии. Эта патология сопряжена не только с осложнениями, но и нередко угрожает жизни пациента. Зачастую формируется по известному сценарию. Существующие факторы кардиального риска и/или дисфункция эндотелия запускают воспалительные и атеросклеротические изменения. Они, в свою очередь, вызывая ишемию миокарда и/или коронарный тромбоз, либо эмболию коронаров формируют участок некроза с последующим возникновением аритмии и кардиосклероза. Далее происходит ремоделирование и дилатация желудочков, приводящие к недостаточности сердца с возможностью летального исхода.

В диагностической медицине исследования в направлении определения биохимических маркеров повреждения миокарда основываются на базе этой теории патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Классификация биомаркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы:

- 1) Биомаркеры дислипидемии и модификации липопротеидов
- 2) Провоспалительные маркеры
- 3) Маркеры нестабильности и повреждения атеросклеротической бляшки
- 4) Маркеры ишемии и некроза сердечной мышцы
- 5) Маркеры дисфункции миокарда
- 6) Маркеры тромбообразования и фибринолиза
- 7) Маркеры ремоделирования

Провоспалительные цитокины: IL – 6; Туморнекротизирующий фактор альфа (TNFальфа)

Маркеры нестабильной бляшки: Матриксная металлопротеиназа – 9, Миелопероксидаза, Молекулы межклеточной адгезии (ICAM, VCAM).

Маркеры нестабильной бляшки: Растворимый комплекс CD0L (sCD40L), Плацен-

тарный фактор роста (PIGF), Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР -А).

Острофазные реактанты: С-реактивный белок (hhsCRP)

Маркеры ишемии: Ишемия модифицированный альбумин (ИМА), не связанные с альбумином жирные кислоты (FFAu), Холин, Гликогенфосфоорилаза ВВ.

Маркеры некроза: сTnT, сTnI, Креатинкиназа МВ, Кардиопротеин, связывающий свободные жирные кислоты (Н-FABP), Миоглобин (Mb).

Миокардиальная дисфункция: BNP, NTproBNP

Данная классификация важна, так как практически каждый биомаркер, представленный в ней, может быть использован для диагностики повреждений миокарда. Следует обратить внимание на перечень показателей повреждения миокарда, которые используются для диагностики острого коронарного синдрома (ОКС). Диагностика по определению концентрации биомаркеров проводится с помощью специальных тест-систем. Нужно сказать о том, что все-таки, самым важным критерием для каждого маркера является признание его эффективности для диагностики патологий сердечно-сосудистой системы, и доказательность этой эффективности. Расценивая биохимические маркеры по степени эффективности их диагностики, следует заметить, что она существует для следующих показателей: сердечные тропонины, изоформа МВ креатинкиназы, миоглобин, NTproBNP, hsCRP. Два последних не являются прямыми показателями некроза, но маркер NTproBNP – показывает функциональные возможности миокарда, а hsCRP – это маркер воспаления, он характеризует дестабилизацию атеросклеротической бляшки и степень повреждения мышечной стенки сердца. Благодаря тому, что данные маркеры были внедрены в медицинскую деятельность для диагностики, стало более ясным формирование таких диагнозов, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия.

Несомненно, стоит заметить, что большинство традиционно используемых биомаркеров уходят из современной диагностической медицины. Например, такие показатели, как креатинфосфокиназа, изоформы лактатдегидрогеназы, аспартаттрансаминаза. В настоящий момент определение их концентрации с целью диагностики ОКС не рекомендуется.

Наиболее подробно рассмотрим диагностическую ценность таких маркеров как тропонины, СК-МВ и миоглобин.

TnT и TnI

В кардиологии для диагностики повреждения миокарда все чаще стали определяться такие биомаркеры как тропонины, а конкретнее, тропониновый комплекс кардиомиоцитов – кардиоспецифические белки TnT и TnI.

Что же такое тропонин? Тропонин – это структура, входящая в состав поперечно-полосатой мускулатуры, имеющая белковую природу. Его локализация – это тонкие миофиламенты сократительной части кардиомиоцита. В состав тропонина входят три компонента, такие как: TnC, TnT и TnI. TnC по своему аминокислотному составу абсолютно идентичен миофибриллам миокарда. TnT и TnI это белковые компоненты тропонина, которые отличаются своим аминокислотным составом от сократительных миофибрилл миокарда. Таким образом, можно заверить, что TnT и TnI – это в действительности специфичные для миокарда изоформы тропонина. Если говорить о массе, то молекулярный вес TnT равен 37000 дальтон, TnI – 24000 дальтон. Также, эти два вида тропонинового маркера отличаются и количественным содержанием в кардиомиоцитах. Концентрация TnT в кардиомиоцитах в 2 раза превышает количественную концентрацию TnI. В самой клетке кардиомиоцита тропонины лежат организованно, но иногда можно встретить и свободные формы биомаркеров тропонинового ряда в цитоплазме клеток миокарда.

Если говорить о здоровом человеке, то у него тропонины в крови должны непременно отсутствовать. Если в организме человека произошел некроз миокарда, или же иначе сказать инфаркт, то при этом состоянии происходит гибель кардиомиоцитов и тропонины, входящие в их состав, выходят из разрушенных клеток и направляются в кровеносное русло, циркулируя там как в свободной, так и в связанной форме. По прошествии 5 часов от начала приступа инфаркта миокарда, есть возможность определения тропонинов в венозной крови. Максимальная концентрация тропонинов наступает через 12–24 часа. Но даже при этом тропонины не являются самыми ранними биомаркерами для диагностики инфаркта миокарда.

Наиболее ранним в диагностике острого инфаркта миокарда является миоглобин. Обнаружить его в крови представляется возможным уже через 3,5 часа от начала приступа. К нормальным концентрационным показателям тропонин вернется через 15–39 часов. Если конкретизировать концентрационное повышение уровня отдельных форм тропонинов, то повышение уровня TnT в крови наблюдается примерно через

5 часов, TnI спустя 4,5 часа. В среднем, максимальная концентрация тропонинов наблюдается: TnT – через 18 часов, а TnI через 19 часов. Таким образом, несомненно, следить за повышением концентрации уровня данных диагностических биомаркеров необходимо на протяжении 6–12 часов [1].

У тропонинов существует еще одна особенность. Она связана с длительностью их «диагностического окна». При инфарктах, имеющих крупные очаги поражения, высокий уровень тропонина TnI в крови сохраняется в течении недели, а уровень TnT не уменьшается на протяжении двух недель. Поэтому, необходимо осторожно диагностировать давность инфаркта миокарда по концентрации тропонинов в крови, ведь картина может дать представление о событии, на самом деле, произошедшем 1–2 недели назад.

Самым ранним биомаркером инфаркта миокарда является миоглобин, и в этом заключается его диагностическая ценность. Давайте разберемся, что же такое миоглобин. Миоглобин – это белок, который находится в мышечной ткани сердца и скелетной мускулатуре. По своей функции миоглобин очень схож с гемоглобином, он обеспечивает перенос кислорода из легких к тканям, в нашем случае, к тканям сердца. После того, как миоглобин связывается с молекулой кислорода, он преобразуется в оксимиоглобин. Молекула кислорода освобождается от молекулы оксимиоглобина при сокращении миофибрилл, то есть при сокращении сердца. В условиях неповрежденного миокарда миоглобин не выходит в кровеносное русло. При повреждении сердечной мышцы, молекулы миоглобина попадают в кровоток, и у врача появляется возможность своевременно диагностировать инфаркт [2].

Нужно обратить внимание на то, что же представляет особую диагностическую ценность биомаркеров в общем. Это присущие им такие качества, как чувствительность и специфичность. М. Plebani с соавторами, в сравнительном аспекте, исследовали чувствительность и специфичность миоглобина, СК, СК-МВ, TnT и TnI в диагностике острого инфаркта миокарда через 3, 6 и 12 часов от начала развития заболевания.

По результатам анализа Plebani видно, что через 3 часа после инфаркта максимальная чувствительность наблюдается у миоглобина (69%). Спустя 6 часов возрастает чувствительность тропонинов и СК-МВ более чем в 1,5 раза, а к 12 часам все четыре показателя имеют чувствительность – 100%.

Говоря же о специфичности, отмечает, что самым высоким уровнем обладают тропонины, а самый низкий уровень наблюдается у миоглобина. Соотношение чувствительность и специфичности у тропонинов примерно соответствовало соотношению чувствительности и специфичности у СК-МВ [3].

По результатам этого исследования, можно заверить, что использование тропонинов, СК-МВ и миоглобина как маркеров острого коронарного синдрома вполне обосновано.

Проводить исследование уровня этих маркеров возможно в виде двойного теста, с определением динамики изменения их концентрации. В первую очередь, необходимо исследовать количество миоглобина, так как он является ранним, наиболее чувствительным биомаркером повреждения миокарда, а также наблюдение изменения концентрации тропонинов в течение суток. Из-за своей высокой специфичности тропонины являются ценными маркерами в диагностике инфаркта миокарда после реанимационных мероприятий и хирургических вмешательств, так как СК в подобных ситуациях реагирует на повреждение скелетных мышц. Но, несмотря на их высокую специфичность, повышение концентрации тропонинов может наблюдаться также при ряде других заболеваний, таких как: дилатационные кардиомиопатии, заболевания центральной нервной системы, хроническая почечная недостаточность, сепсис, заболевания легких и эндокринной системы, ВИЧ-инфекция, тяжелые классы хронической сердечной недостаточности. Конечно, при данных заболеваниях, диагностируемая концентрация тропонинов будет меньше, чем при коронарогенных некрозах (инфаркте миокарда). При хронической почечной недостаточности, появление в крови TnT

Биомаркер	Чувствительность			Специфичность
	3	6	12	
Миоглобин	69 (48–86)	100 (87–100)	100 (87–100)	46 (33–60)
TnI	54 (33–73)	81 (61–93)	100 (87–100)	90 (80–96)
TnT	51 (26–70)	78 (58–89)	100 (82–96)	89 (78–95)
СК-МВ	46 (27–67)	88 (70–97)	100 (87–100)	78 (66–88)
СК	31 (14–52)	54 (33–73)	88 (70–97)	66 (52–78)

связано с резкспрессией генов, отвечающих за синтез кардиального TnT в поперечно-полосатой мускулатуре, при этом, для таких больных это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Также появление TnT в скелетных мышцах может свидетельствовать о мышечной дистрофии Дюшенна и полимиозите.

Говоря о главном преимуществе именно тропонинов, в сравнении с другими диагностическими маркерами, нужно упомянуть про их специфическую способность реагировать даже на самые незначительные очаги повреждения стенки миокарда [4]. В литературе высказывается мнение о том, что некроз даже 1 грамма миокарда сопровождается появлением высоких концентраций тропонинов в крови.

Какова же концентрация тропонинов в норме? В настоящее время точной информации об этом, к сожалению, нет. Можно утверждать о том, что даже самое незначительное повышение уровня тропонинов в крови уже представляет немалую опасность для пациента [5]. В этом смысле, логичной является точка зрения экспертов Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов, которая заключается в том, что любое повышение уровня тропонинов, при обострении ИБС и при интракоронарных вмешательствах, говорит об инфаркте миокарда.

Какой же уровень тропонинов следует считать повышенным? Повышение уровня тропонинов мы можем диагностировать, если его количественное значение превышает 99 перцентиль от среднего значения, полученного в контрольной группе.

На данный момент, представляется возможным исследование уровня тропонинов не только количественным методом, но и качественным, путем экспресс-обнаружения тропонинов «у постели больного». При этом положительный результат будет наблюдаться при концентрации тропонинов 1нг/мл и выше. При анализе результатов на диагностических полосках экспресс-теста необходим определенный опыт, чтобы избежать субъективизма. Для более точного определения концентрации тропонинов используются иммунохемилюминисцентные методики и иммуноферментный анализ [6].

Если же обнаружение тропонинов, по какой-либо причине не представляется возможным, целесообразным будет исследование уровня биомаркера СК-МВ. Диагностировать инфаркт врач сможет только в том случае, если уровень СК-МВ будет превышен на 99 перцентилей, по сравнению с контрольной группой. Если же нет возможности исследования и этого био-

маркера, тогда альтернативой может стать биомаркер СК. Патология выявляется также при двойном увеличении его концентрации.

В качестве примера можно рассмотреть клинический случай резкого повышения концентрации СК-МВ у пациента с инфарктом миокарда. В день поступления пациента в поликлинику, ему был проведен качественный тест на тропонины, без определения фракций и количественный тест на определение СК-МВ. Тропониновый тест, как в день поступления, так и на следующий день давал положительный результат. Уровень СК-МВ в день поступления был резко повышен – 100 ед./л., тогда как в норме уровень СК-МВ равен 6–25.

Увеличение количественного уровня тропонинов и СК-МВ при диагностике инфаркта миокарда, доказательно показывает нам корреляцию данных биохимических маркеров с уровнем некротических изменений кардиомиоцитов [7]. Данный момент дает возможность врачам выбирать быструю и правильную тактику лечения и оказания помощи пациентам.

Немаловажное значение имеет определение уровня маркеров при рецидивах инфаркта миокарда, а также определение их концентрации при интракардиальных хирургических вмешательствах. Но, важным является то, что уровень полученного количественного значения маркеров должен быть на 20% больше предыдущего.

Такое осложнение, как острый инфаркт миокарда, может возникнуть после хирургического интракардиального вмешательства. Это возможно в результате двух процессов: 1) При формировании интракардиального тромба; 2) Жировая эмболия интраваскулярной бляшкой. Возникновение тромба приводит к обширному инфаркту миокарда, а эмболия приводит к развитию микроинфаркта. Именно для диагностики микроинфаркта необходимо использовать биомаркеры.

Диагностирование инфаркта миокарда как осложнения интракардиального вмешательства необходимо через 18–24 часа после проведения операции. Если говорить про биомаркер СК-МВ, то его превышение в 3 раза и более свидетельствует о поражении миокарда некрозом. Более полную картину можно проследить, если определить концентрацию СК-МВ не только после, но и до проведения операции. Операции, проводимые на миокарде, могут быть следующего плана, это: ангиопластика, стентирование и шунтирование.

Подведя итоги и обобщив исследовательские данные по увеличению концентрации биомаркеров, можно сказать, что

в современном мире диагностика инфаркта миокарда непременно должна базироваться на определении уровня содержания специфических маркеров. В первую очередь, таких как тропонины, СК-МВ и миоглобин. Определение данных биомаркеров является чрезвычайно информативным методом диагностики инфаркта миокарда, и это очень важно, ведь инфаркт миокарда это патология, которая встречается довольно часто в наше время. Результаты определения количества биомаркеров повреждения миокарда помогут определить риски летального исхода, выбрать наиболее оптимальную тактику лечения и проследить эффективность назначенной терапии заболевания. Также, важным является определение количества биомаркеров и при хирургических манипуляциях на миокарде и коронарных сосудах. В данном случае, при повышении уровня тропонинов, уже можно поставить диагноз – инфаркт миокарда, даже без использования дополнительных методов диагностики этого заболевания, например, таких как ЭКГ. Однако изучение биомаркеров будет продолжаться.

Список литературы

1. Vittorini S., Clerico A., Cardiovascular biomarkers: increasing impact of laboratory medicine in cardiology practice // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – Т. 46; № 6. – С. 748–763.
2. Голубев М.В. Миоглобин в диагностике инфаркта миокарда // *Медицина обо мне*. 2015. – https://medaboutme.ru/zdorove/publikacii/stati/sovety_vracha/miogloblin_v_diagnostike_infarkta_miokarda/ (Дата обращения 15.12.2018).
3. Plebani M., Zaninotto M., Cardiac markers: present and future // *International Journal of Clinical & Laboratory Research*. – 1999. – Т. 29; № 2. – С. 56–63.
4. Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Миокардиальные маркеры. Значение тропонинов I и T, креатинкиназы МВ и миоглобина в диагностике острого инфаркта миокарда // *Лабораторная медицина*. – 2000. – №3. – С. 13–17.
5. Clerico A., Passino C., Vittorini S., Emdin M. New and emerging biomarkers of heart failure // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2009. – Т. 464 № 3. – С. 107–128.
6. Plebani M., Harmonization in laboratory medicine: requests, samples, measurements and reports // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2016. – Т. 53; № 3. – С. 184–196.
7. Lippi G., Targher G., Franchini M., Plebani M., Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2009. – Т. 47; № 10. – С. 1183–1194.

УДК 577:616–006:615

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мухаметьянова Д.Р., Шайхулова Д.Ф.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: dianka12@yandex.ru*

В данной статье рассматривается вопрос использования гормональной терапии в терапии онкологических заболеваний. Раскрыты основные проблемы, на которые могут быть нацелены научные изыскания в вопросах дальнейшего изучения и исследования новых и перспективных гормональных препаратов. Предоставляется характеристика и исторический очерк вопросов изучения таргетного воздействия фармакологическими препаратами на клетки-мишени, поднимается вопрос о важности и целесообразности проведения дальнейших перспективных исследований касательно гормональной резистентности и снижения рефрактерности тканей злокачественных новообразований. Сделаны выводы относительно понимания особенностей и нюансов использования гормональной терапии и нынешнего положения данной терапии в лечении пациентов, вместе с тем, структурированы проблемы, возникающие при рассмотрении данного вопроса через призму исторического положения. Гормональная терапия на сегодняшний день все еще остается слишком узко направленной (например, в отношении только рака молочной железы), и не затрагивает лечения других злокачественных новообразований. Идея об активировании апоптоза опухолевых клеток гормоноподобными препаратами, привлекательная, но все еще далекая от реализации. Тем не менее, развитие таких исследований позволит вселить надежду в общество в возможность победы человека над данными патологиями.

Ключевые слова: онкология, онкозаболевания, химиотерапия, гормональная терапия, гормоны

HORMONAL THERAPY IN ONCOLOGY

Muhametyanova D.R., Shaihulova D.F.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: dianka12@yandex.ru

This article discusses the use of hormonal therapy in the treatment of cancer. The main problems, which can be aimed at scientific research in the further study and research of new and promising hormonal drugs, are revealed. Provides characteristics and historical background of studying the targeted effects of drugs on target cells, discusses the importance and the feasibility of further prospective research on hormonal resistance and reduce the refractoriness of the tissues of malignant tumors. Conclusions concerning the understanding of the peculiarities and nuances of the use of hormone therapy and the current position of this therapy in the treatment of patients are made at the same time, the problems arising in the consideration of this issue through the prism of the historical situation are structured. Hormone therapy today is still too narrowly focused (for example, in relation to only breast cancer), and does not affect the treatment of other malignant tumors. The idea of activating tumor cell apoptosis with hormone-like drugs is attractive, but still far from being realized. However, the development of such studies will give hope to society in the possibility of human victory over these pathologies.

Keywords: oncology, oncological diseases, chemotherapy, hormonal therapy, hormones

Половые гормоны (ПГ) в определённой степени контролируют и осуществляют регуляцию функции подавляющего большинства органов и систем организма, однако наибольшее их влияние, конечно же, наблюдается в половых органах. Онкологическая направленность трансформации групп клеток данных органах непосредственно связана с глобальными нарушениями, гормональной регуляции, которые могут быть как причиной, так и последствием. Подобные нарушения ведут к нарушению ключевых моментов поддержанием постоянства внутренней среды организма – нарушения затрагивают не только орган, в котором наблюдается онкопроцесс но и все органы мишени [1, с. 53]. Правильным вопросом является вопрос о том, вызывается ли данная картина заранее запланированным генетически процессом или является следствием канцерогенного фактора. Этот вопрос не имеет ответа, однако допустимо что он просто неверен по своей сути. Однако с точки зрения

истории роль гормонов в патогенезе онкопроцесса неоспорима, часто это эмпирические наблюдения как например хирургическая кастрация которые длительное время использовались как способ лечения рака молочной и предстательной железы. Изначально, действительно принцип данного лечения исходил не из понимания процесса стимулирующего влияния гормонов на опухолевый рост, а на опыт и результаты таких операций, но к сожалению, именно поэтому имеется статистика большого процента неудач подобных вмешательств. Однако в настоящее время представление и понимание о принципе влияния гормонов на клетки мишени и на опухолевый рост значительно расширились [2, с. 98]. После описания биохимических механизмов протекающих при синтезе гормонов, их способности проникать внутрь клеток и их внутриклеточном воздействии удалось приоткрыть неприступную завесу в фармакологии и перейти к созданию фармакологических препаратов

не только являющиеся аналогами данных соединений, но и способных как стимулировать, так и блокировать действие гормонов. В то же время хоть исследования и разработка гормональных препаратов в фарминдустрии идет успешно, многие проблемы до сих пор «не закрыты». К таким проблемам относится вопрос о резистентности. В настоящий момент не для кого не является новостью, что при постоянном использовании гормональных препаратов, равно как и при присутствии в организме гормон чувствительных опухолей постепенно развивается резистентность клеток и тканей из них состоящих к препаратам. Данное направление – о выработке нечувствительности клетками и тканями, механизмами и причинами данного процесса – активно исследуется в последние годы, и ответ на этот вопрос позволит не только решить проблемы гормональной терапии в онкологии, но и сдвинет застой в лечении не онкологических гормональных заболеваний. Существует теория о том, что в процесс формирования такой нечувствительности (касательно опухолевого процесса) вторгается иная система регуляции, которая обеспечивается нарушением функционирования («перекрывает») систему, требующую регуляции [3, с. 23]. При подобном вторжении возможно извращение, нарушение, остановка регуляторной функции наблюдаемой системы. В данном случае можно отметить перспективное ныне направление по изучению микро РНК, которые отвечают не за передачу той или иной информации. Микро РНК по последним данным не обладают функциями кодирования, однако определенную генетическую информацию все-таки несут. Подобные микровключения в клетках могут определять и влияние на действие тех или иных гормональных препаратов и на системы саморегуляции, и как отмечают исследователи – например при раке предстательной или молочной желез [4, с. 23].

Рассмотрим историю развития науки о гормональном лечении более детально на примере рака молочной железы, как одного из наиболее изученных онкологических заболеваний. Лечение с влиянием на гормональную природу этого заболевания имеет историю сроком более ста лет. За время лечения данной патологии предлагалось многое – лучевая терапия (связанная с кастрацией), хирургическое лечение, использование мужских половых гормонов вплоть до настоящего времени. Теперь методики лечения включают более прогрессивные группы препаратов – антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, блокаторы прогестина. Одним из важных и ключевых мо-

ментов в истории лечения данного недуга стало открытие в 1962 году Дженсеном рецепторов эстрогена на некоторых клетках. Спустя пару лет был исследован механизм реагирования данных рецепторов, его роль в развитии тех или иных пролиферативных процессов и, в том числе, опухолевых. Открытие рецептора позволило предположить и начать изучение вопроса о гормончувствительных опухолях, развитии резистентности и использование этих знаний при исследовании и лечении других заболеваний. С того момента наиболее эффективными группами препаратов при лечении рака молочной железы являются антиэстрогены и ингибиторы ароматазы. Если говорить об антиэстрогенах (на группах препаратов мы остановимся позднее), то их действие основано на способности связываться с эстрогеновыми рецепторами по принципу «рука-перчатка» и созданию устойчивого внутриклеточного комплекса, не позволяя эстрогену связываться с рецептором и проводить стимуляцию синтеза участка цепочки ДНК и тем самым блокируя возможность репликацию не только самого участка, но и цепочки в целом, делая невозможным деление клеток [5, с. 32].

Американским агентством FDA были проведены испытания и исследования влияния такого препарата как тамоксифен (в 1977 году), и согласно полученным данным эффективность, о которой высказывался М. Коле в 1971 году, была невероятно высокой. Таким образом началась новая эра в лечении гормонзависимых опухолей. В тоже время сам тамоксифен обладал крайне низкой токсичностью и при выборе лечения прогестинами или тамоксифеном предпочтение стало отдаваться последнему. Однако в тот же момент стало ясно, что эффективность действия таких препаратов полностью зависит от активности самих клеток и зависимости опухолевого роста от экспрессии клетки-мишени [6, с. 86].

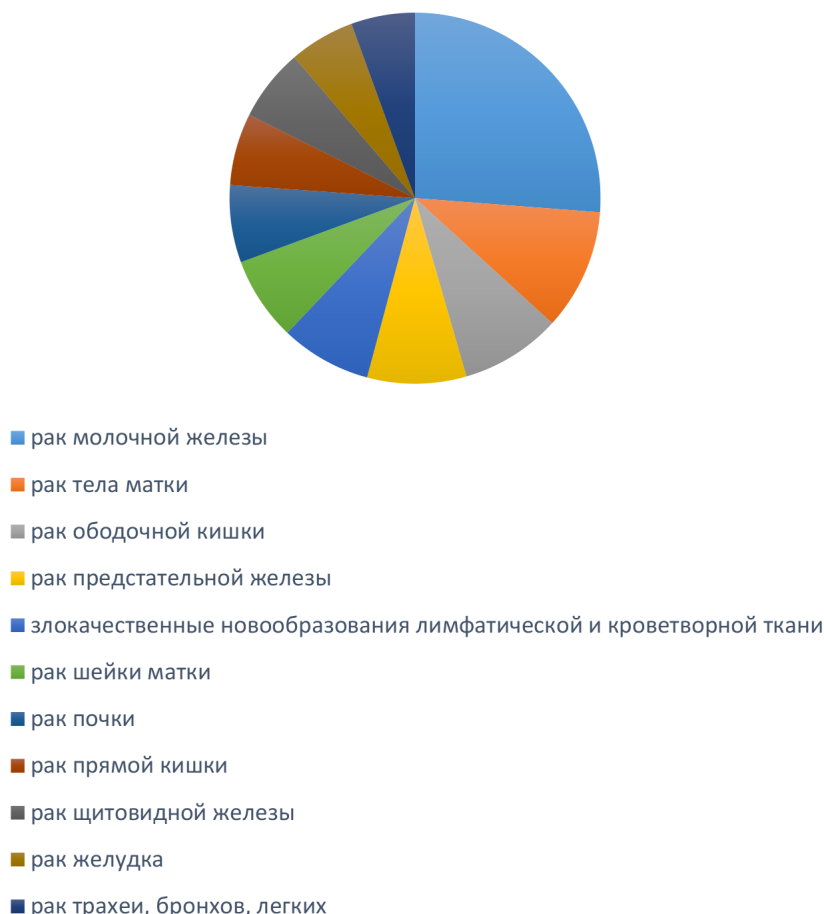
Стоит заметить что проблема онкологии в медицине не только не нова, но и предельно важна. Вместе с тем что средняя продолжительность жизни в мире увеличивается, значимость и смертность от онкозаболеваний растет. Так, онкозаболевания занимают второе место по смертности в мире после разве что сердечнососудистых заболеваний, потеснив многие другие нозологии. Помимо прочего в социуме существует устойчивое мнение о неизлечимости данных заболеваний что вызывает определенное влияние на поведение пациентов, не способствуя выздоровлению. Приведем данные статистики. В 2017 году в России было 604 134 впервые выявленных случаев онкологических

заболеваний, что на 1,87% больше чем за предыдущий год [7, с. 49]. Распределение по полу составило следующую пропорцию: 48,6% – женщины, а 51,4% – мужчины. За последние 5 лет рост числа впервые выявленных онкологических заболеваний увеличивается в целом на 1,7–1,8% каждый год. На конце 2017 года общее количество больных онкологическими болезнями составил 3 864 142 человек, что составляет около 2,5% населения Российской Федерации. Также необходимо осветить и данные по распределению между назологиями: рак молочной железы 17,9%; рак тела матки 7,2%; рак ободочной кишки 6%; рак предстательной железы 5,9%; злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани 5,4%; рак шейки матки 5%; рак почки 4,6%; рак прямой кишки 4,3%; рак щитовидной железы 4,3%; рак желудка 3,9%; рак трахеи, бронхов, легких 3,8% [7, с. 55–56] (рисунок).

Хоть и имеются органы и ткани опухоли которых не затрагивают механизмы гормональной регуляции роста, дифференцировки, созревания и смерти клеток, большинство опухолей так или иначе опосредованно связаны с гормональной регуляцией. По этой причине используется так называемая адъювантная терапия – медикаментозная терапия сопутствующая основной терапии с целью не только непосредственно повлиять на существующую опухоль, но и предотвратить развитие вторичного рака других органов и тканей.

Рассмотрим группы используемых в настоящее время препаратов [6, с. 12–21].

Первой группой, будут являться антигормоны. Это препараты блокирующие способность воздействия гормонов на рост и пролиферацию клеток. К этим препаратам относятся тамоксифен, флутамид, биклутамид. Чаще всего данные препараты используются в лечении тех заболеваний в от-



Распределение между назологиями

ношении которых их и разработали – рак молочной и предстательной железы.

Второй группой препаратов являются ингибиторы ароматазы. Ароматаза является целевым ферментом данной группы препаратов, блокируя который можно добиться снижения количества эстрогена в крови, не блокируя сам рецептор эстрогена, тем самым снижая нагрузку на другие органы «дрейфующим» эстрогеном крови в отличие от антигормонов. К таким препаратам относятся летрозол, анастрозол, экземестан.

К третьей группе относятся препараты, воздействующие на лютеинизирующий гормон и релизинг гормон. Своего рода данная группа препаратов является медикаментозной кастрацией и является альтернативой хирургической, однако в отличие от второй процессы в большинстве случаев обратимы. Примерами таких препаратов являются леупролид, гозерелин, трипторелин. Из антагонистов можно назвать абреликс.

К сожалению, хоть гормональная терапия и является перспективным направлением в исследованиях и разработке новых препаратов она все еще остается слишком узко направленной, например, в отношении рака молочной железы, и не затрагивает лечения других злокачественных новообразований. Мысль об активировании апоптоза опухо-

левых клеток препаратами, действующими по принципу гормонов – привлекательная, но все еще далекая цель. Тем не менее развитие таких исследований позволяет вселить надежду в общество в возможность победы человека над данными патологиями.

Список литературы

1. Bolla M., Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017. – 422 p.
2. Meng M.V., Grossfeld G.D., Sadetsky N. et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer // *Urology*. – 2017. – Vol. 60. № 3. Suppl 1. – P. 7–11.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136; № 5. – P. E359–E386.
4. Патологическая биохимия / Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. – М.: Издательство БИНОМ, 2015. – 319 с.
5. Биохимия: Учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 739–747.
6. Wong Y.-N., Freedland S.J., Egleston B. et al. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer // *Eur. Urol. NIH Public Access*. – 2018. – Vol. 56. № 4. – P. 609–616.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

616.891–057.875–056.4–02

СКЛОННОСТЬ К ФОРМИРОВАНИЮ НЕВРОЗА У РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕМПЕРАМЕНТА СРЕДИ СТУДЕНТОВ

Мякишева А.С.

*ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: amyakisheva190298@yandex.ru*

Количество людей с психическими и нервными расстройствами растет подобно лавине. Если к началу 20 века общее число больных неврозами, в среднем, не превышало 3 из 1000, то в 21 веке это число перевалило за 100. Средний возраст молодых людей, поступающих в ВУЗ, соответствует первому периоду зрелости, для которого характерны целеустремленность, решительность, самостоятельность, инициатива. Помимо этого происходят изменения в режиме труда, отдыха, сна, уровне психических нагрузок, появляются новые переживания, вызывающие стресс и, в следствие, развитие неврозов. Невроз – это универсальное явление, охватывающее все сферы деятельности человека. Психогенными факторами являются как экзогенные причины, например, конфликтные ситуации, трудные задачи, вызывающие перенапряжение психики, так и эндокринно-вегетативные нарушения. Ряд авторов относят невроз к предболезни, другие утверждают, что это патология высшей нервной деятельности. В основу патогенеза легло учение И.П. Павлова о типах высшей нервной деятельности с определенным соотношением первой и второй сигнальных систем, коры и подкорки, устанавливающее связь с клиническими формами неврозов, что позволяет рассматривать неврозы не только с клинической, но и патофизиологической точки зрения.

Ключевые слова: невроз, темперамент

TENDENCY TO FORM NEUROSIS IN STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF TEMPERAMENT

Myakisheva A.S.

*Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of Health of Russia,
Perm, e-mail: amyakisheva190298@yandex.ru*

The number of people with mental and nervous disorders is growing like an avalanche. If by the beginning of the 20th century, the total number of patients with neurosis, on average, did not exceed 3 out of 1000, then in the 21st century this number exceeded 100. The average age of young people entering a university corresponds to the first period of maturity, which is characterized by purposefulness, determination, independence, initiative. In addition, there are changes in the mode of work, rest, sleep, the level of mental stress, there are new experiences that cause stress and, consequently, the development of neuroses. Neurosis is a universal phenomenon that covers all spheres of human activity. Psychogenic factors are both exogenous causes, for example, conflict situations, difficult tasks that cause mental overstrain, and endocrine-autonomic disorders. A number of authors refer to neurosis as a precancerous disease, others argue that this is a pathology of higher nervous activity. The basis of pathogenesis is the teaching of I.P. Pavlov on the types of higher nervous activity with a certain ratio of the first and second signaling systems, the cortex and subcortex, which establishes a relationship with clinical forms of neurosis, which allows us to consider neuroses not only from a clinical, but also a pathophysiological point of view.

Keywords: neurosis, temperamen

Цель исследования – установить связь между типами темперамента и склонностью к формированию неврозов.

Материалы и методы – в исследовании приняло участие 50 студентов медицинского университета в возрасте 19–22 лет.

Каждому участнику на первом этапе был предложен теста Айзенка, в котором на основании двух генетически обусловленных нервной системой свойств: нейротизм и экстраверсия, формируется определенный тип личности.

Следующий этап – определение степени невротизации с помощью экспресс-метода, разработанного немецкими психологами К. Хеком и Х. Хесс. Участникам был предложен лист с перечнем соматических и психических жалоб, отвечать на которые нужно, опираясь на свои внутренние переживания. Оценка результатов помимо ко-

личественного показателя включает в себя пол и возраст.

Во время изучения особенностей выработки условных рефлексов у собак И.П. Павлов отметил, что у каждого животного индивидуально протекает условно рефлекторная деятельность. Это наблюдение дало основу для выдвижения гипотезы о том, что разнообразие результатов объясняется свойствами нервной системы, а именно процессами возбуждения и торможения, а не только множеством экспериментальных ситуаций[1].

И.П. Павлов в основу учения о темпераментах заложил процессы возбуждения и торможения в коре головного мозга, результатом стали 4 типа: сангвиник, флегматик, холерик, меланхолик.

Во-первых, нервная система разделялась на сильную и слабую. Во-вторых, силь-

ный тип подразделили на уравновешенных и неуравновешенных личностей. В-третьих, сильных уравновешенных разделяли типу подвижности нервных процессов.

лировании ситуаций, в результате которых осуществляется перенасыщение процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга.

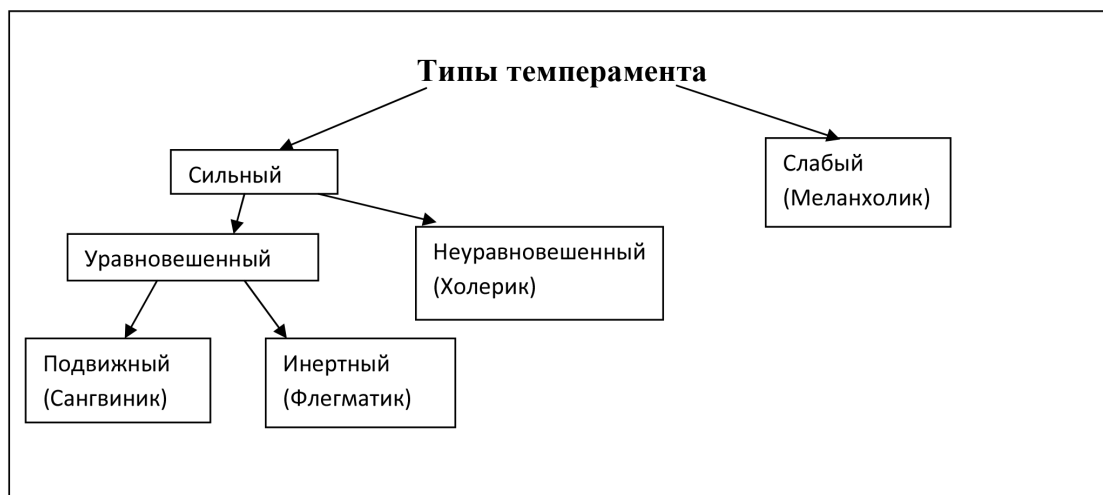


Рис. 1. Схема – характеристика типов темперамента

Часто можно встретить среди людей ложное представление о темпераменте и характере. Стоит уточнить, что характер – это совокупность психических свойств, которые человек приобретает в результате своей деятельности, под действием окружающей среды, социальных факторов, тогда как темперамент это врожденные особенности, формирующие характер личности.

Важную роль в формировании эмоциональных реакций играет кора лобных долей головного мозга, об этом свидетельствуют результаты наблюдений за людьми, перенесшими лейкотомию. После операции пациенты теряли любое проявление эмоциональности: становились беспечными, всем удовлетворенными, ни к чему не стремились, лишались чувства страха, печали, утрачивали созидательную деятельность.

При нормальной функции коры все эмоциональные реакции имеют определенную степень проявления. Процессы возбуждения в эмоциональных центрах характеризуются определенной силой и продолжительностью, которые своевременно угнетаются соответствующими тормозящими структурами [2].

При чрезмерном возбуждении возникает эмоциональный стресс, который может привести к стойкому нарушению функций центральной нервной системы – невроз[3].

Суть экспериментов воссоздания эмоционального стресса заключается в моде-

Перенапряжение возбуждающего процесса достигается путем использования мощных раздражителей (свет, звук, боль), одновременного применения большого количества раздражителей, длительного влияния этих раздражителей.

Перенапряжение процессов торможения достигается путем выработки тонких и сложных условно-рефлекторных дифференцировок, использования большого количества дифференцировок в одном стереотипе.

В повседневной жизни человека в роли раздражителей выступают следующие факторы:

- Большой объем информации, подлежащий обработке, усвоению и требующий принятия решения;
- Недостаток ресурса времени, отведенный на данный объем работы;
- Высокий уровень заинтересованности в положительном результате.

Факторы, способствующие развитию невроза: голодание, гипоксия, интоксикация, различные инфекции, гормональные нарушения, травмы центральной нервной системы, ионизирующее излучение, главным образом повреждают функции структур торможения [4].

Характер нарушений функций центральной нервной системы зависит от типа нервной системы, функций органов эндокринной системы, способов воспроизведения эмоционального стресса.

Таблица 1

Распределение студентов по группам в зависимости от степени невротизации и типа темперамента

Степень невротизации	Сангвиники	Флегматики	Холерики	Меланхолики	Смешанные
Низкая	8%	4%	6%	6%	-
Средняя	10%	2%	20%	16%	12%
Высокая	-	-	10%	8%	-

Из группы опрошенных студентов 24% имеют низкую степень невротизации, среди которых преобладающим типом темперамента оказались сангвиники (табл. 1). Подавляющее большинство флегматиков (рис. 3) имеют низкую склонность к возникновению неврозов. Стоит обратить внимание, что как среди сангвиников, так и среди флегматиков

отсутствуют студенты с высокой вероятностью возникновения невроза. Это, вероятно, обусловлено сочетанием таких характеристик нервной системы, как сила и уравновешенность, что предотвращает перенапряжение процессов торможения и возбуждения, делая человека устойчивым к действию раздражителей.



Рис. 2. Степени невротизации у сангвиников

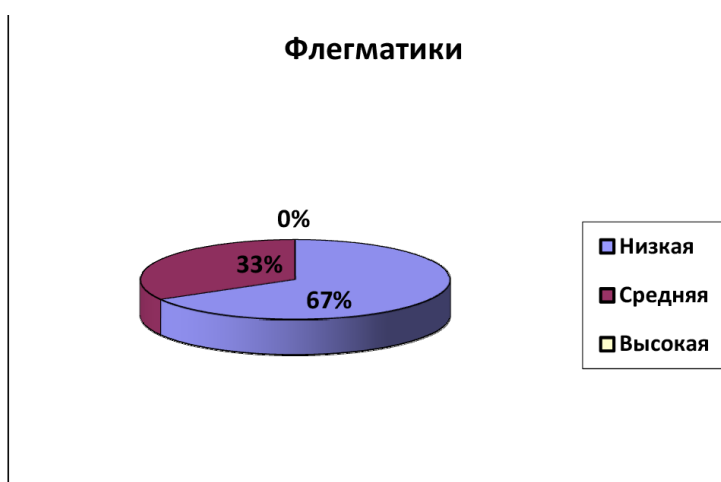


Рис. 3. Степени невротизации у флегматиков

У 12 % студентов нет четко выраженного преобладания типа темперамента (табл. 1), что обуславливает среднюю степень невротизации у них (рис. 4).

нервной системы, что предопределяет наименьшую устойчивость к действию раздражителей. Но, несмотря на то, что холерики имеют сильный тип нервной

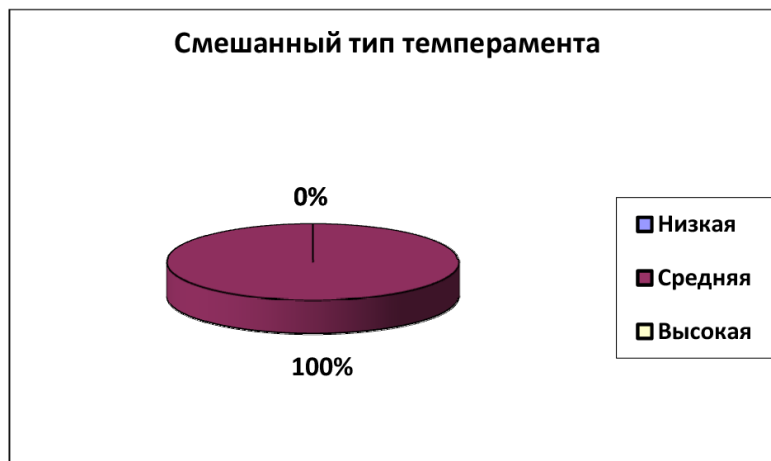


Рис. 4. Степени невротизации у студентов со смешанным типом темперамента

В группе с высокой степенью невротизации (18%) представлены 2 типа темперамента: холерики и меланхолики. По сравнению с флегматиками и сангвиниками у меланхоликов слабый тип

системы, процессы в коре протекают не-уравновешенно. Из этого следует, что предопределяющим фактором является не только сила, но и уравновешенность нервных процессов.

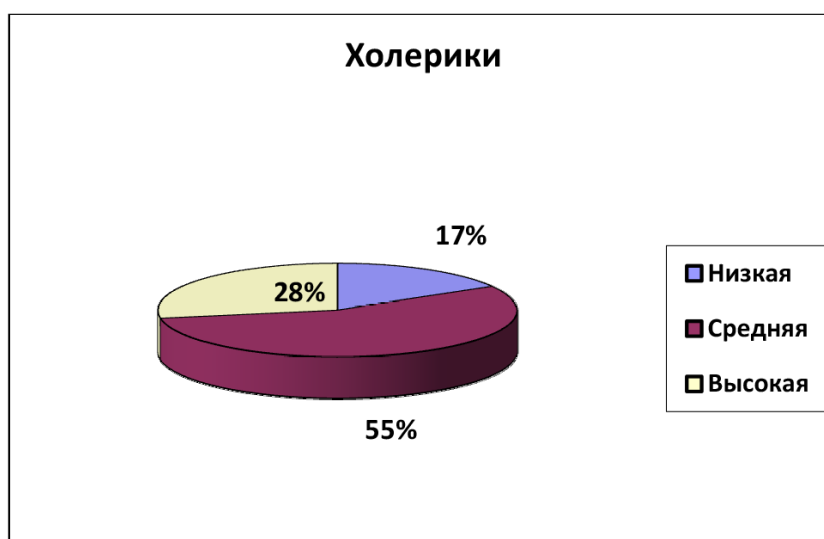


Рис. 5. Степени невротизации у холериков

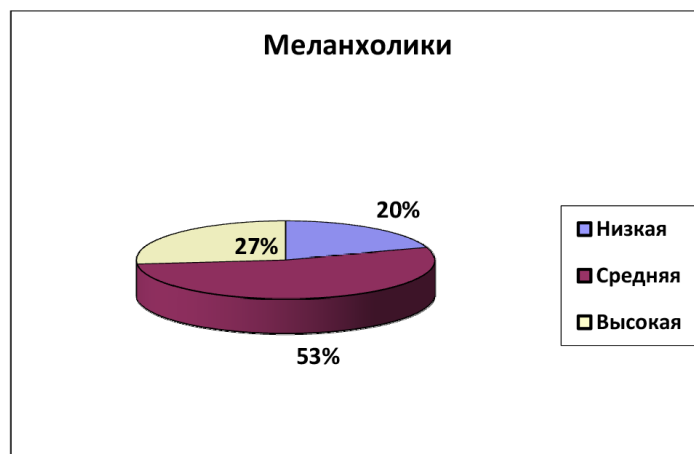


Рис. 6. Степени невротизации у меланхоликов

У личностей со слабым типом нервной системы очень быстро истощаются процессы возбуждения. Часто мы можем наблюдать, что меланхолики выглядят вялыми, малоподвижными, настроение меняется скоротечными периодами, иногда длительно пребывают в угнетенном состоянии, плохо справляются со стрессом. Могут возникать нетипичные эмоциональные состояния, такие как плаксивость, беспричинные страхи, часто наблюдается нарушения памяти, сна, внимания.

У людей с сильным типом нервной системы характерно преобладание процессов возбуждения, проявляющихся агрессивным поведением, потерей выработанных дифференцировок, способностью вырабатывания новых и возможностью переносить сверхсильные раздражители [5].

Заключение

Предрасположенность и резистентность организма к возникновению неврозов в большей степени определяется состоянием здоровья на момент воздействия стрессового фактора и генетически обусловлен-

ными особенностями организма, к которым относятся параметры нервной системы, такие как сила, уравновешенность и подвижность нервных процессов.

В зависимости от сочетания данных характеристик следует выделять людей с наиболее устойчивыми типами нервной системы – флегматики и сангвиники, и тех, кто сильнее подвержен действию раздражителей – холерики и меланхолики.

Список литературы

1. Павлов И.П. О типах высшей нервной деятельности и экспериментальных неврозах / Академия медицинских наук СССР; Ответственный редактор сборника действительный член АМН СССР П.С. Купалов. – М: Государственное издательство медицинской литературы, 1954. – 192 с.
2. Патопсихология: учебник / Ю.В. Быць, Г.М. Бутенко, А.И. Гоженко и др.; под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця, Н.В. Крышталю. – К.: ВСИ «Медицина», 2015. – 744с.
3. Ревина Н.Е. Конфликт, стресс, невроз // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2006. – №35. – С.74–76.
4. Черенева Т.Н. «Студенческий невроз»: причины возникновения // Вестник Кемеровского государственного университета. – 2010. – №2(42). – С.79–83.
5. Айрапетянц М.Г., Вейн А.И. Неврозы в эксперименте и в клинике. – М., 1998. – 272 с.

УДК 616. 711– 002– 07

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У БЕРЕМЕННЫХ

Недельская Л.А., Прозорова Н.В., Бритова А.А., Романова М.В.

ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, e-mail: 1995liuba@mail.ru

В организме женщин при беременности происходит ряд изменений, поэтому они составляют особую группу на стоматологическом приеме. У них усиливается выработка гормонов (прогестерон, хорионический гонадотропин, релаксин и другие), изменяется микробный пейзаж, повышается патогенность микрофлоры. Все это приводит к быстрым изменениям в зубочелюстной системе беременных женщин. Такие изменения проявляются в появлении новых жалоб, в снижении гигиены полости рта, увеличении слюноотделения, появлением галитоза, кровоточивости десен и сдвиге показателя pH слюны. В статье представлены данные обследования и анкетирования беременных женщин в Новгородской области. Проведена оценка данных, полученных при измерении pH ротовой жидкости беременных женщин в возрасте от 17 до 35 лет со сроком гестации 22–39 недель. Установлено, что большинство опрошенных отмечало изменение вкусовых ощущений, повышение чувствительности зубов, появление кровоточивости десен во время беременности. Исследование ротовой жидкости выявило сдвиг pH в кислую сторону. В статье также приведены рекомендации беременным женщинам по уходу за полостью рта, выбору средств гигиены (зубных паст и зубных щеток), коррекции питания (ограничение употребления углеводов), профилактике стоматологических заболеваний.

Ключевые слова: pH, беременные, оценка состояния полости рта

ESTIMATION OF THE STATE OF ORAL CAVITY IN PREGNANT WOMEN

Nedelskaya L.A., Prozorova D.A., Britova A.A., Romanova M.V.

Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Great. Novgorod, e-mail: 1995liuba@mail.ru

A woman's organism undergoes many changes during the pregnancy period, therefore this category of people becomes a special group at the dental reception. During this period there occur an rise in the secretion of some hormones (progesterone, human chorionic gonadotropin, relaxin and others), a change in the microbial landscape, as well as increased pathogenicity of microflora. All these lead to rapid changes in the dental system in pregnant women. Such changes are manifested in the emergence of new complaints, reduction of oral hygiene, increase in salivation, appearance of halitosis, gingival bleeding and changes in the pH of saliva. The article presents data from surveys and questionnaires of pregnant women in the Novgorod region. The evaluation of data was obtained when measuring the pH of the oral fluid of pregnant women aged from 17 to 35 years with a gestation period of 22–39 weeks. It was established that the majority of respondents noted a change in taste, increased sensitivity of teeth, the appearance of bleeding gums during pregnancy. Examination of the oral fluid revealed a pH shift to the acid side. The article also provides recommendations for pregnant women concerning the oral cavity care, selection of hygiene products (toothpastes and toothbrushes), proper nutrition (restriction of carbohydrate intake) and prevention of dental diseases.

Keywords: pH, pregnant women, assessment of the state of the oral cavity

Общее состояние здоровья беременной женщины, состояние полости рта и зубочелюстной системы влияют на гармоничное и полноценное развитие плода. Женщина должна до наступления беременности санировать полость рта, чтобы не только сохранить зубы здоровыми, но не навредить своему ребенку. Одонтогенные хронические очаги инфекции в полости рта являются источником хронической интоксикации организма беременной [1]. Очагами инфекции являются болезни периапикальных тканей зуба, корневые кисты, хронический генерализованный гингивит и пародонтит. Патогенная микрофлора, токсины, продукты распада тканей попадают в кровеносное русло и лимфатическую систему, распространяются по всему организму. Это может спровоцировать выкидыш, преждевременные роды и рождение ребенка с маленькой

массой тела и повлиять на его здоровье. Состояние здоровья беременной влияет на антенатальные процессы минерализации эмали молочных зубов, и санация полости рта беременной является антенатальной профилактикой кариеса зубов будущего ребёнка [2]. Наибольшая выраженность гингивитов наблюдается во II триместре беременности, кариесогенной ситуации – в III триместре. Неблагоприятные факторы стоматологического вмешательства: эмоциональный стресс, обусловленный визитом к стоматологу, ожидание боли, длительность стоматологического лечения, использование медикаментозных средств. Происходят изменения со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем, почек, желудочно-кишечного тракта, психики женщины. Тип кровообращения после 6-й недели беременности изменён на гипердинамический, про-

являющийся увеличением частоты пульса и его наполнения, во II триместре может быть снижено артериальное давление, экстрасистолии. Артериальная гипертензия возможна во 2-й половине беременности, вплоть до эклампсии. Изменения гемодинамики могут привести к сердечно – сосудистой недостаточности, риску синкопальных состояний, обмороку. Организм беременной чувствителен к изменению положения тела, появляются позывы на мочеиспускание, повышается внутрибрюшное давление, появляется изжога, тошнота, рвота, иногда боли за грудиной. Поэтому положение беременной в стоматологическом кресле должно быть только полусидя. Беременность является метаболическим нагрузочным тестом на наличие сахарного диабета, может инициировать сахарный диабет беременных, ожирение. Гипогликемическая кома у женщины может быть непосредственно на стоматологическом приёме, и быть без продромального периода [3]. Отмечают 2 критических момента в период беременности:

- в начале её, сроки 12–14 недель;
- в конце беременности, последнюю неделю до ожидаемых родов.

Эти периоды характеризует резкое повышение рефлекторной возбудимости матки, что может обусловить её сокращение, привести к выкидышу или преждевременным родам. Наличие сопутствующей патологии усугубляет течение беременности и предрасполагает женский организм к неадекватному ответу на стоматологическое вмешательство, возрастает риск развития аллергических реакций. По данным авторов [4], с увеличением количества беременностей увеличивается интенсивность кариеса и воспалительных заболеваний пародонта, а распространенность и интенсивность кариеса зубов у женщин, имевших 2 беременности и более, увеличивается в зависимости от возраста. Беременные

должны иметь повышенное внимание к гигиене полости рта. Стоматолог проводит беседы, осуществляет контролирующую гигиену полости рта и индивидуальный подбор средств гигиены, мониторинг состояния полости рта. В заключение врач получает информированное письменное согласие пациента на лечение. Заполняется медицинская карта стоматологического пациента – учетная форма 043/у. Срок хранения карты в регистратуре 5 лет, затем её сдают в архив.

Цель. Определить уровень гигиены полости рта беременных, свойства слюны, её рН, дать рекомендации по выбору предметов и средств гигиены рта.

Материалы и методы исследования

Проведено анкетирование, осмотр полости рта и измерение рН ротовой жидкости 52 беременных, находящихся на стационарном лечении по поводу сохранения беременности в «Областном клиническом родильном доме № 2» Великого Новгорода. Возраст пациенток был от 17 до 35 лет, сроки гестации 22 – 39 недель. Женщинам были назначены препараты: «Компливит», «Элевит», «Кальцецин», «Mg B6».

Результаты исследования и их обсуждение

Изменение вкусовых ощущений отмечали 20 беременных (38,5%), большинство женщин дискомфорта в полости рта не замечали, 32 (61,5%). Повышение слюноотделения имело у 13 женщин (25%), повышенная чувствительность зубов – у 20 (38,5%), хронический генерализованный гингивит был у 29 беременных (55,8%).

Исследование гигиенических навыков полости рта показал, что зубы регулярно чистят 2 раза в день только 37 (71,1 %) беременных, табл. 1.

Таблица 1

Количество чисток зубов в сутки

4,9%	3 раза в день
12,2%	2–3 раза в день
71,1%	2 раза в день
6,8%	1 раз в день
5,0%	Не чистят зубы

Женщины испытывают тревогу и напряжение во время стоматологического приёма, осознают его необходимость, но постоянно визит откладывают, табл. 2. Зубная боль приводит женщин на приём к стоматологу.

и гидроксидом натрия в комплексе с ополаскивателями и эликсиром. Рекомендована зубная паста «Новый жемчуг Са», серия профессиональных средств по уходу за полостью рта «R.O.C.S» для женщин и детей.

Таблица 2

Количество посещений беременными стоматолога в год, %

Одно	Два	Более 2-х раз	При возникновении боли
22 %	22 %	3,2 %	52,8 %

Исследование pH ротовой жидкости показало её сдвиг в кислую сторону, что инициирует кариесогенную ситуацию в полости рта, табл. 3.

• Рекомендовано зубы чистить по методу Басса в течение 3–5 мин, использовать моно пучковые зубные щётки и щётки, имеющие щетинки разной длины.

Таблица 3

Значения pH ротовой жидкости

Количество беременных	pH, %	pH, %	pH, %	pH, %	pH, %
52	6 (39,5 %)	6,2 (34,5 %)	6,8 (9,8 %)	7 (7,3 %)	7,2 (8,9 %)

Беременным рекомендовано:

• Посещение стоматолога не реже одного раза в 2–3 месяца.

• Лечебно-профилактические зубные пасты, обладающие кариес статическим и противовоспалительным действием, содержащие кальций, фосфаты, магний.

• Зубная щётка с мягкими ворсинками, использование зубной нити.

• Санирование полости рта, профилактическая минерализация зубов, курсы реминерализации начального кариеса с кальций и фосфат содержащими препаратами.

• Ополаскиватели, эликсиры без хлоргексидина, спирта.

• Внимание женщин обращено на кариесогенность сахара и продуктов его содержащих, рекомендован отказ от них для перекусов и ограничение кисло-сладких напитков.

• Рекомендованы молочные продукты, морепродукты, овощи и фрукты, избегать измельчающей кулинарной обработки, употреблять жёсткую пищу с незначительным содержанием низкомолекулярных углеводов.

• риск развития заболеваний полости рта в период беременности.

• Необходимо полоскание рта водой или фторидсодержащим ополаскивателем по утрам для регулирования уровня кислотности.

• Рекомендована серия зубных паст «Vivax Dent с активными пептидами», с наногидроксипатитом, бисабололом или вытяжками из ламинарии, с мумиё

• Беременным с кровоточивостью дёсен рекомендованы зубные пасты с прополисом, экстрактами лечебных растений: ромашка, Melissa, шалфей, крапива, календула. Пасты серии «Лесной бальзам» с ополаскивателями для полости рта, а также зубная паста «Прегнадент» [5].

Выводы

Беременные женщины нуждаются в мотивации к улучшению гигиены полости рта, контроле стоматологом чистки зубов, рекомендациях по выбору предметов и средств гигиены для рта. Сдвиг pH ротовой жидкости в кислую сторону является кариесогенным фактором, обусловленным недостаточной гигиеной полости рта. Профилактика кариеса зубов у беременных предусматривает улучшение стоматологического статуса беременной и антенатальную его профилактику у будущего ребенка.

Список литературы

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. – М: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
2. Murphey C. Oral health experiences of pregnant and parenting adolescent women : a qualitative descriptive study // Int. J. Nurs. Stud – 2013 Jun. – Vol. 50(6).
3. Улитовский С.Б. Индивидуальная гигиена полости рта: учеб. пособие / МЕДпресс-информ. Россия, 2005. – 192 с.
4. Носова В.Ф., Рабинович С.А. Особенности стоматологической помощи беременным и кормящим женщинам // Клиническая стоматология. – 2001. – №3. – С.46–49.
5. Ямщикова Е.Е. Профилактика стоматологических заболеваний у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с.

УДК 616.411–006.32

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Рассохина Е.А., Сидакowa Л.А., Кизатова С.Т.

НАО МУК, Караганда, e-mail: Rassohina@kgmu.kz, Sidakova@kgmu.kz

В статье представлен клинический случай болезни Гоше 3–го типа у ребенка в возрасте 13 лет, проживающего в г.Караганда. Это достаточно редкое наследственное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Основное звено патогенеза данного заболевания: недостаточное количество в организме фермента р-D-глюкозидазы; приводит к тому, что в лизосомах клеток накапливается глюкоцереброзид. Клинические проявления заболевания – поражение костей и центральной нервной системы, гепатоспленомегалия, анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Показано, что единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая купирует основные клинические проявления болезни, улучшая качество жизни больных и не оказывая выраженных побочных эффектов. Для такого лечения используют имиглюцеразу, под действием которой происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденной болезнью Гоше 1-го и 3-го типа. Особенностью лечения данного пациента является то, что в связи с поздним установлением клинического диагноза и несвоевременно начатой ферментозаместительной терапией состояние ребенка ухудшилось, и дальнейшая терапия усугубилась появившимися осложнениями.

Ключевые слова: орфанные заболевания, болезнь Гоше, р-D-глюкозидаза, имиглюцераза дети.

GOCHE'S DISEASE: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Rassokhina E.A., Sidakova L.A., Kizatova S.T.

NAO MUK, Karaganda, e-mail: Rassohina@kgmu.kz, Sidakova@kgmu.kz

The article presents a clinical case of type 3 Gaucher disease in a child at the age of 13 years old, living in Karaganda. This is a fairly rare inherited disease that is inherited in an autosomal recessive manner. The main component of the pathogenesis of this disease: an insufficient amount of the enzyme pD-glucosidase in the body; leads to the fact that glucocerebrozidiv accumulates in the cell lysosomes. The clinical manifestations of the disease are damage to the bones and the central nervous system, hepatosplenomegaly, anemia, neutropenia and thrombocytopenia. It has been shown that the only effective treatment for Gaucher disease is pathogenetic enzyme replacement therapy, which suppresses the main clinical manifestations of the disease, improving the quality of life of patients and not having pronounced side effects. For such treatment, imiglucerase is used, under the action of which the glycolipid of glucocerebrozide is hydrolyzed to glucose and ceramide along the normal metabolic pathway of membrane lipids. Imiglucerase is indicated for long-term replacement enzyme therapy in patients with type 1 and type 3 confirmed Gaucher disease. The peculiarity of the treatment of this patient is that due to the late establishment of a clinical diagnosis and untimely initiated enzyme replacement therapy, the child's condition worsened, and further therapy was aggravated by the complications that appeared.

Keywords: orphan diseases, Gaucher disease, pD-glucosidase, imiglucerase, children

На сегодняшний день глобальной социальной проблемой общества являются орфанные (редкие) заболевания у детей, к числу которых относится болезнь Гоше. Это генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента р-D-глюкозидазы и характеризующееся: накоплением клеток Гоше: в костном мозге, печени; селезенке, головном мозге и других органах [1, 2, 3].

Частота болезни Гоше в общей популяции 1:40000–1:75000. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является самой высокой: до 1 на 450 человек. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. БГ поражает лиц как мужского, так и женского пола. Оба родителя являются носителями и передают дефектный ген своему ребенку. Ген В-глюкоцереброзидазы

картирован на хромосоме (1q21). Описано около 200 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента, из которых 4 являются наиболее частыми и составляют около 90 % всех мутаций в популяции пациентов с болезнью Гоше [4,5,6].

С расширением методов диагностики выявляется все большее количество детей, страдающих данным заболеванием. Если раньше носителями болезни были единицы, то на 2018 год в Республике Казахстан диагноз «Болезнь Гоше» официально зарегистрирован у 20 человек. По Карагандинской области общее количество детей с диагнозом болезнь Гоше составляет 3 человека, из них у одного ребенка диагностирован 1–ый тип, а у двоих детей – 3–ий тип заболевания. Выбор клинического случая для подробного изучения обусловлен редкостью патологии в клинической практике.

Целью нашего исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей болезни Гоше.

Материалы и методы исследования

Описан клинический случай болезни Гоше, ребенка В., в возрасте 13 лет, находившегося на лечении в гематологическом отделении КГП «ОДКБ» с диагнозом Болезнь Гоше, тип 3. РОП ЦНС. Астеноневротический синдром. Портальная гипертензия. Возраст на момент установления диагноза – 5 лет. Данному ребенку были проведены комплексное обследование, консультация узких специалистов, консервативная, симптоматическая терапия и реабилитация.

Жалобы на момент осмотра (2018 г.): бледность кожных покровов и слизистых, увеличение живота в объеме, периодически боли в нижних конечностях, лабильность настроения, частые простудные заболевания, общую слабость, увеличение температуры тела до субфебрильных цифр.

Anamnesis morbi: ребенок болен с августа 2009 года, в дебюте отмечались носовые кровотечения, увеличение размеров печени, селезенки. Получал симптоматическое лечение в ОДКБ. По квоте направлен в НЦП и ДХ, но родители отказались от госпитализации. В течение 6 мес. ребенок не наблюдался в поликлинике по месту жительства. В конце января 2010г появились боли в коленном суставе, обратились в частную клинику, по результатам обследования выставлен диагноз: Описторхоз. Лечение не проводилось. В связи с нарастанием симптомов интоксикации, болевому синдрому в коленных суставах, прогрессирующим увеличением объема живота, был госпитализирован в гематологическое отделение ОДКБ г. Караганда. Получал антибактериальную, мембранстабилизирующую, АКК, пробиотики.

Первая госпитализация: в НЦП и ДХ с 15.02.10. по 01.03.10г. Когда при обследовании: ОАК от 25.02.10г.: эр 2,8х10¹²/л, Нб 56 г/л, тромбоциты 80тыс., лейкоциты 2,2х10⁹/л, с/я 16%, лимфоциты 79%, моноциты 6%, СОЭ 33мм/ч. Миелограмма привезенные – В п.к.м. в большом кол-ве клетки Гоше: с широкой голубоватой цитоплазмой, слоистого строения, с центральным но чаще с эксцентриальным расположением ядра. Встречаются клетки с 2–3 мелкими ядрами, плотной структуры, несколько сморщенной формы. Гранулоцитарный росток сужен, идет задержка созревания нейтрофилов. Эритроидный росток расширен, созревание не нарушено. МКЦ в умеренном кол-ве. Закл.: клетки Гоше. УЗИ брюшной полости от 16.02.10г. Выраженная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения паренхимы

печени. Вторичные изменения поджелудочной железы. Доплерография сосудов печени, селезенки от 16.02.10г. Признаки портальной гипертензии. Рентгенография бедренных костей от 16.02.10г определяет расширение дистальных отделов диафиза, метафиза с обеих сторон. Закл: Болезнь Гоше? ЭЭГ от 16.02.10г регистрируются признаки снижения порока пароксизмальной готовности в виде бисинхронизированной активности острых волн с короткими периодами, с акцентом в правой лобно-височной области. Невропатолог: Резидуально-органическая поражение головного мозга. Астеноневротический синдром. Сданы анализы на ферментные исследования: глюкоцереброзидазы, галактозидазы, хитортиозидазы, глюкозилциримидазы. Ортопед: Болезнь Гоше. По результатам проведенного обследования, был выставлен клинический диагноз: б.Гоше III тип. Консультирован генетиком 28.05.10. Заключение: б.Гоше, аутомно-рецессивный путь наследования. Была рекомендована пожизненная ферментозаместительная терапия препаратом глюкоцереброзидазы «Церезим» из расчета 60 Ед/кг 2 раза в месяц в/в кап 2 часа, но лечение не проводилось.

Вторая госпитализация: с 12.05.11.– 19.05.11. повторно госпитализирован в НЦП и ДХ в сложно-соматическое отделение. Консультирован проф. А.Тильки-Шимански (Мемориальный институт детского здоровья, отд. болезней обмена (метаболических болезней) Варшава (Польша). Рекомендована терапия Церезимом 60Ед/кг 1 раз в 2 недели. Ферментозаместительную терапию получал нерегулярно, в связи с отсутствием контроля со стороны участкового педиатра и не выполнением лечебных назначений родителями.

Третья госпитализация: С 16.07.2015г по 25.07.2015г, плановое на контрольное обследование. Данная госпитализация также на контрольное обследование. Ферментозаместительную терапию начали в 2011г, получает со слов регулярно, без перерывов.

Anamnesis vitae: Ребенок от 1 беременности с физиологичным течением, 1х срочных родов. Родился весом 3400гр, ростом 54 см. Грудное вскармливание до 1 года. Привит по календарю, от гепатита «В» 3 хкратно. Наследственность и алергоанамнез не отягощены. Часто болеет ОРВИ, ангина лакунарная. Детскими инфекциями не болел. Контакт по гепатиту, кож.вен., tbc отриц. Состоит на «Д» учете у гематолога с 2010 года. Трансфузионный анамнез: Эр. масса в ОДКБ г. Караганда, в 2010–2011 гг и НППиДХ, последняя гемотрансфузия – 25.07.2015 в НЦП и ДХ. Наследственность – не отягощена.

Status praesens: Состояние ребенка средней степени тяжести за счет хронической интоксикации, анемического, суставного и гиперпластического синдромов. Самочувствие умеренно нарушено. Сон и аппетит не нарушены. Ребенок возбужден, психика лабильна, синдром навязчивых движений. Интеллектуальное развитие: отмечается наличие трудностей обучения вследствие плохой сообразительности, памяти, недостаточного внимания, нарушения выработки школьных навыков. Речь ускоренная. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые от высыпаний, Слизистые бледно – розовые, чистые от сыпи. Зев гиперемирован. Тургор, эластичность тканей сохранены, подкожно-жировой слой распределен равномерно. Костно-суставная система: отмечается хромота за счет ограничения движения в левых коленном и голеностопном суставах. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких жесткое дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны умеренно приглушены, ритмичные. Живот увеличен в объеме, доступен пальпации, мягкий, безболезненный, перистальтика удовлетворительная. Выраженная венозная сеть на передней поверхности живота. Печень +2,0+3,5см из-под края реберной дуги. Селезенка +12,0, ниже края реберной дуги, плотной консистенции, нижний полюс у входа в малый таз. Стул со склонностью к запорам. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков нет. Наружные половые органы по мужскому типу.

несколько сморщенной формы. Гранулоцитарный росток сужен, идет задержка созревания нейтрофилов. Эритроидный росток расширен, созревание не нарушено. МКЦ в умеренном кол-ве. Заключение: клетки Гоше.

Инструментальные исследования:

УЗИ ОБП 30.11.16. – Гепатомегалия за счет левой доли. Диффузно-очаговые изменения в паренхиме печени. Выраженная пневмотизация кишечника.

МРТ нижних конечностей 06.12.16. Заключение: Множественные мелкоочаговые изменения бедренных костей. Булавовидная деформация н/3 бедренных костей. Болезнь Гоше. Без положительной динамики относительно 21.07.2015г.

УЗИ брюшной полости от 01.06.2017 – УЗ признаки гепатоспленомегалии. Макроспленомегалия. Структурные изменения паренхимы селезенки (клетки Гоше).

ЭКГ от 30.11.2016г – Ритм синусовый, выраженная аритмия. ЧСС – 83–55 в мин, ЭОС – нормальное.

ЭхоКГ: Незначительное снижение сократительной способности миокарда

Рентген ОГК: Очагово-инфильтративных теней нет. Кардиомегалия 1–2 степени.

Патогенетическое лечение препаратом имиглюцеразы «Церезим» 60Ед/кг = 1740ЕД(4фл) x 1 раз в 2 недели в/в кап 2 часа

Результаты и обсуждения. В соответствии с наличием и особенностями вовлечения ЦНС выделяется три типа болезни Гоше. Представленный клинический случай описывает медленное прогрессирование Бо-

Проведенное исследование за наблюдаемый период

Лабораторные показатели:

	Нв	Эритро	Лейкоцитов	Тромбоцитов	СОЭ
ОАК от 25.02.10	56 г/л	$2,8 \times 10^{12}/л$	$2,2 \times 10^9/л$	$80 \times 10^9/л$	33 мм/ч
ОАК от 29.11.16	91,5 г/л	$4,24 \times 10^{12}/л$	$2,49 \times 10^9/л$	$50,8 \times 10^9/л$	7 мм/ч
ОАК от 05.12.16	92,3 г/л	$4,19 \times 10^{12}/л$	$3,13 \times 10^9/л$	$78,6 \times 10^9/л$	8 мм/ч
ОАК от 31.05.2017	88 г/л	$4,11 \times 10^{12}/л$	$2,86 \times 10^9/л$	$45,0 \times 10^9/л$	10 мм/ч
ОАК от 08.06.2017	98 г/л	$4,4 \times 10^{12}/л$	$3,1 \times 10^9/л$	$47,0 \times 10^9/л$	12 мм/ч

Коагулограмма от 01.06.2017 – АЧТВ– 42,4 с, ПТИ – 86%, фибриноген – 3,4 г/л, ТВ-9,6 с, ретракция кровяного сгустка 50 %.

Миелограмма – В п.к.м. в большом кол-ве клетки Гоше: с широкой голубоватой цитоплазмой, слоистого строения, с центральным, но чаще с эксцентриальным расположением ядра. Встречаются клетки с 2–3 мелкими ядрами, плотной структуры,

лезни Гоше 3-го типа у ребенка в возрасте 13 лет. В данном случае диагноз установлен в дошкольном возрасте (5 лет) через 18 месяцев после появления первых симптомов заболевания, носовые кровотечения, увеличение размеров печени, селезенки. Непрерывная ферментозаместительная терапия начата через 3 месяца после постановки диагноза. На фоне патогенетического лечения

в течение 8 лет на 2018 год отмечается следующая динамика клинико-лабораторных проявлений:

- со стороны нервной системы грубой патологии нет, однако страдает интеллектуальное развитие, отмечается наличие трудностей обучения вследствие плохой сообразительности, памяти, недостаточного внимания, нарушения выработки школьных навыков, речь ускоренная.

- со стороны костно-суставной системы видимой патологии нет, костные боли купировались, однако отмечается хромота за счет ограничения движения в левых коленном и голеностопном суставах.

- геморрагического синдрома нет

- сокращения размеров печени + 2,5 см +4,0 см +3,0 см (данные за 2009 г.: +6,5 см +7,0 см + 6,0 см)

- сокращение размеров селезенки + 12,0 см (данные за 2009г +16,0 см)

- в ОАК анемия 1–2 степени, тромбоциты в пределах 100 тыс, лейкоциты 3,0 тыс

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает при тяжелых поражениях легких и печени. Продолжительность жизни больных при БГ 3 типа составляет 12–17 лет, но были описаны случаи выживания до 30–40 лет. Прогноз БГ зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию [6,7,8]. У пациента имеет место преобладание в клинике анемического, суставного и гиперпластического синдромов. Терапия данного заболевания у пациента была запоздалой. Прогноз у описанного ребенка неблагоприятный, течение заболевание прогрессирующее.

Выявление Болезни Гоше у ребенка означает, что в генотипе любого из родителей имеется патологический ген В-глюкоцереброзидазы картированный на хромосоме (1q21). Один из родителей является носителем дефектного гена. Не исключена вероятность, что и отец, и мать имеют данный ген, поскольку БГ поражает лиц как мужского, так и женского пола. Наличие дефектного гена влечет за собой угрозу воз-

никновения ферментопатии у последующего поколения. Поэтому такие семьи должны консультировать генетик. При наступлении повторных беременностей родителям предлагают пренатальную диагностику, то есть исследование генотипа еще не родившегося ребенка с целью исключения наследственных заболеваний.

Выводы

Своевременное выявление патологии – основной фактор, определяющий благоприятность клинического течения. Описанный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику заболевания, что бесспорно отразилось на прогнозе заболевания. Бесперывная качественная ферментозаместительная терапия – лучший на сегодняшний день способ поддержания пациентов с болезнью Гоше, без влияния на их качество жизни.

Список литературы

1. Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.01.21. – М., 2010. – 22 с.
2. Beutler E., Gelbart T., Scott C.R. Hematologically important mutations: Gaucher disease // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2015. – Vol. 35. – № 3. – P.355–364.
3. Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P., et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease // *Genet. Med.* – 2015. – Vol. 7. № 2. – P.105–110.
4. Annalisa Madeo, Alberto Garaventa, Angela Rita Sementa, Chiara Suffia, Maja Di Rocco. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease: Case report and review of the literature. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 106–108.
5. Tomer Adar, Yaron Ilan, Deborah Elstein, Ari Zimran. Liver involvement in Gaucher disease – Review and clinical approach // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 66–73.
6. Deborah Elstein, Gheona Altarescu, Aya Abrahamov, Ari Zimran. Children with type 1 Gaucher disease: Changing profiles in the 21st century // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 93–96.
7. Espen Mendelsohn, Amos Meir, Aya Abrahamov, Deborah Elstein, Ari Zimran, Floris Levy-Khademi. Growth and final height of children with Gaucher disease: A 15-year follow-up at an Israeli Gaucher center // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol.68. – p. 97–99.
8. Liron Dar, Maayan Tiomkin, Deborah Elstein, Ari Zimran, Ehud Lebel. Bone mineral density and lean muscle mass characteristics in children with Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy or untreated // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 135–138.

УДК 612.649

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ, КРИСТАЛЛОГРАФИИ И PH ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩИХ РОДАХ

Романова А.В., Еликов А.В., Мильчаков Д.Е.

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров,
e-mail: romanova-anastasia2@yandex.ru

Изучение антиоксидантной активности и кислотно-щелочных свойств, а также проведение кристаллографии околоплодных вод может стать ценным элементом диагностики состояния матери и плода и предупредить многие патологические состояния во время беременности и в процессе родов. Целью работы является анализ антиоксидантной активности околоплодных вод, изучение особенностей их кристаллической структуры и кислотно-щелочных свойств. Материалами для исследования послужили околоплодные воды 55 женщин репродуктивного возраста с физиологически протекающими первыми, вторыми и третьими родами. Определены кислотно-щелочные свойства вод с помощью pH-метра Checker 1, степень антиоксидантной активности посредством хемилюминометра. С помощью кристаллографии методом капли выявлены качественные и количественные признаки кристаллограмм с определением показателя микрокристаллизации, который характеризует интенсивность кристаллообразования и степень минерализации околоплодных вод, и его зависимости от числа родов. Обозначены четыре типа микрокристаллизации околоплодных вод. Анализ антиоксидантной активности является не менее важным, так как включение механизмов антиоксидантной защиты происходит в ответ на формирование патологического состояния в организме беременной женщины, а это достаточно важный аспект в диагностике. Помимо инструментальных методов использовалась статистическая обработка данных. Результаты представлены в виде графиков и таблиц, посредством которых можно определить наиболее физиологически протекающие роды.

Ключевые слова: околоплодные воды, физиологические роды, антиоксидантная активность, микрокристаллизация, кислотно-щелочное состояние

STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF CRYSTALLOGRAPHY AND PH OF AMNIOTIC FLUID DURING PHYSIOLOGICAL COURSE OF CHILDBIRTH

Romanova A.V., Elikov A.V., Milchakov D.E.

Kirov State Medical University, Kirov, e-mail: med@kirovgma.ru

The study of antioxidant activity and acid-alkaline properties, as well as the crystallography of amniotic fluid can be a valuable element in the diagnosis of the mother and fetus and prevent many pathological conditions during pregnancy and childbirth. The aim of the work is to analyze the antioxidant activity of amniotic fluid, study the features of their crystal structure and acid-alkaline properties. The materials for the study were amniotic fluid 55 women of reproductive age with physiologically occurring first, second and third births. The acid-alkaline properties of water were determined using the pH meter Checker 1, the degree of antioxidant activity by chemiluminometer. With the help of crystallography by the drop method revealed qualitative and quantitative characteristics of crystallograms with the determination of microcrystallization index, which characterizes the intensity of crystal formation and the degree of mineralization of amniotic fluid, and its dependence on the number of genera. Designated four types of microcrystallization amniotic fluid. Analysis of antioxidant activity is no less important, since the inclusion of mechanisms of antioxidant protection occurs in response to the formation of a pathological condition in the body of a pregnant woman, and this is an important aspect in the diagnosis. In addition to instrumental methods, statistical data processing was used. The results are presented in the form of graphs and tables, through which it is possible to determine the most physiologically occurring childbirth.

Keywords: amniotic fluid, physiological delivery, antioxidant activity, microcrystallization, acid-base state

В настоящее время активно развивается новый метод диагностики различных патологических состояний – кристаллография биологических жидкостей. Кристаллография основана на изучении формы, размеров, цвета и других характеристик кристаллов фазии биологической жидкости. Она используется и в акушерстве и гинекологии: фазии цервикальной слизи позволили дифференцировать воспалительные и дисгормональные заболевания шейки матки и влагалища, а также для предупреждения осложнений при беременности [1, с. 356].

Цель работы – анализ антиоксидантной активности околоплодных вод, изучение

особенностей их кристаллической структуры и кислотно-щелочных свойств.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось среди 55 женщин репродуктивного возраста с физиологически протекающими родами, у которых были взяты пробы ОВ после срочных родов. Кислотно-щелочные свойства определяли с помощью карманного pH-метра Checker 1. Антиоксидантную активность (АОА) измеряли с помощью хемилюминометра Lum-100. Кристаллографию проводили методом капли: на обезжиренное предметное стекло, расположенное

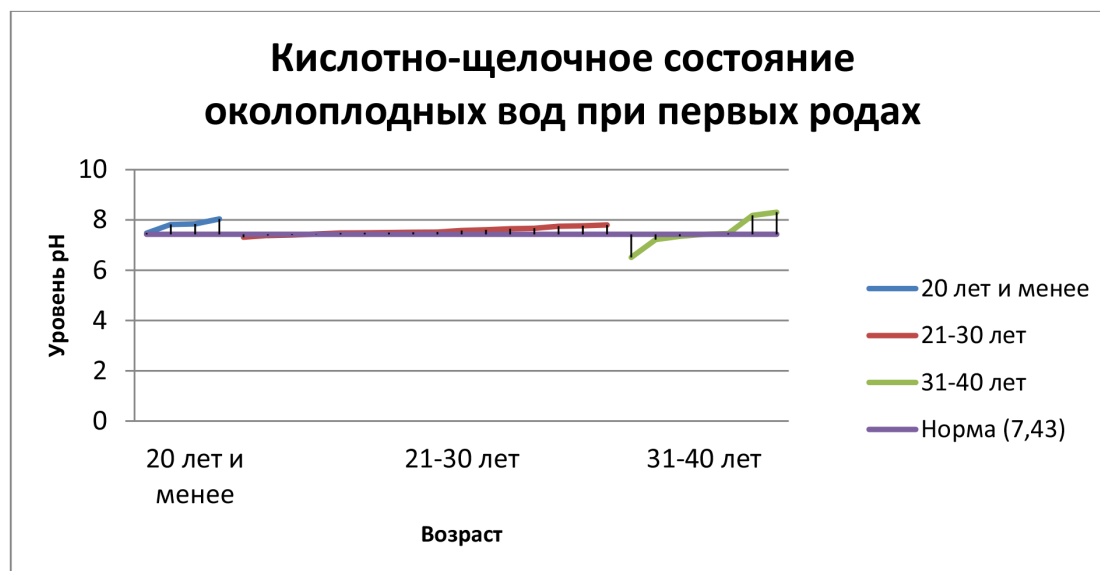
строго горизонтально, наносили каплю биологической жидкости в объеме 10–20 мкл. Диаметр капли составлял 5–7 мм. Капля высушивалась при температуре 20–250С и минимальной подвижности окружающего воздуха. Продолжительность периода высушивания (до момента анализа структуры) составляла 18–24 часа. Структурообразующие элементы дегидратированной капли изучали с помощью стереомикроскопа MZ-12 фирмы «Leica». Количественные показатели микрокристаллизации ОВ рассчитаны по методу И.О. Походенько-Чудаковой: капля амниотической жидкости разделялась на четыре квадранта, а затем в каждом квадранте определялся тип микрокристаллизации (I, II, III, IV) с последующим вычислением показателя микрокристаллизации (М) по формуле

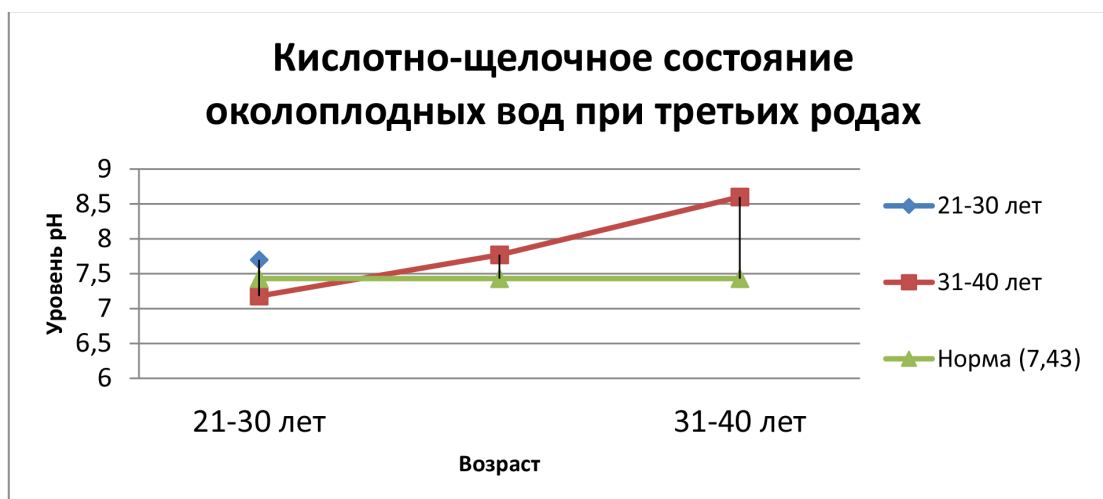
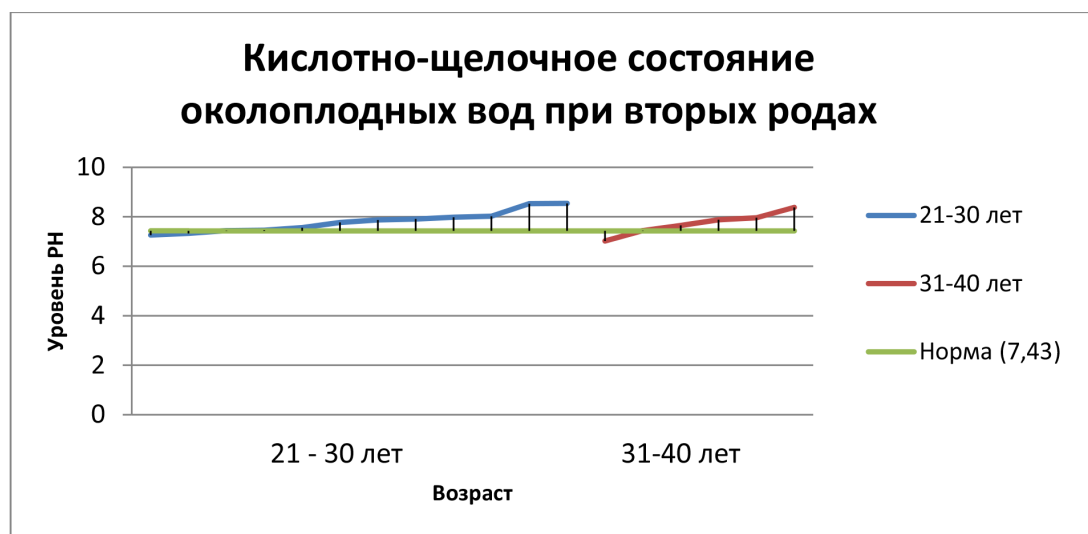
$$M = \frac{1N_I + 2N_{II} + 3N_{III} + 4N_{IV}}{N_I + N_{II} + N_{III} + N_{IV}},$$

где N – число квадрантов с микрокристаллизацией I, II, III, IV типов соответственно; 1, 2, 3, 4 – весовые коэффициенты для типов микрокристаллизации I, II, III, IV [2, с. 203]. Остальная статистическая обработка данных проводилась с помощью программы MS Excel 7.0. Морфометрический анализ

кристаллограмм проведен в соответствии со сложившимися принципами количественных морфологических исследований. Исследовали качественные и количественные признаки кристаллограмм. Качественные показатели микрокристаллизации ОВ описаны по методу Х.М. Сайфуллиной [3, с. 96].

Результаты и их обсуждение. Средний возраст рожениц, участвовавших в исследовании, составил $28,5 \pm 0,7$ лет. Среди всех обследованных 60% составляли первородящие, у 32,7% – это были вторые роды и у 7,3% – третьи. Для оценки состояния плода исследовано кислотно – щелочной уровень ОВ. Этот показатель особо значим во время беременности, когда значительно возрастают процессы анаболизма и усиливается энергетический обмен, для обеспечения которых необходимо большее количество кислорода для окисления субстратов и экцепции H^+ и электронов [4, с. 84]. Во время физиологической беременности в ОВ отмечается метаболический ацидоз, нарастающий с увеличением срока беременности. При патологических состояниях отмечается выраженный метаболический ацидоз ($pH < 7,4$) [5, с. 234]. Как видно из графиков, наиболее близкими к норме по кислотно-щелочному состоянию ОВ наблюдается при первых родах.





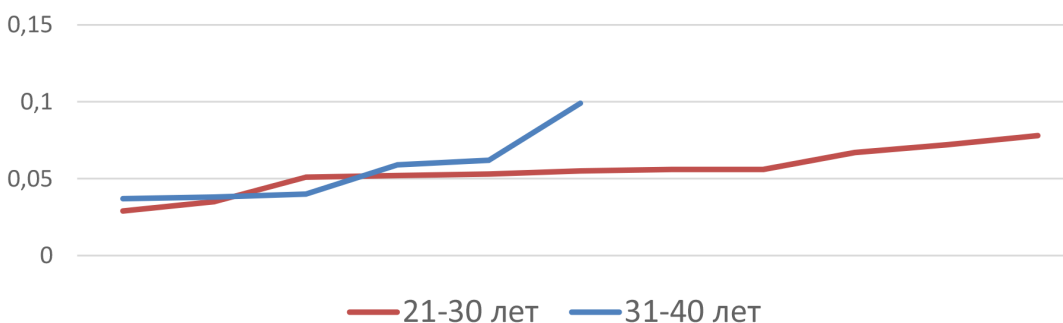
Антиоксидантная активность позволяет прогнозировать осложнения беременности, родов, а также внутриутробное нарушение развития плода и его состояние. Показатели антиоксидантной активности ОВ представлены на графиках. Можно заметить, что у первородящих пик АОА амниотической жидкости (0,067) наблюдается в возрасте 21–30 лет. Самая низкая точка (0,030) наблюдается в более раннем возрасте и соответствует 16 лет. Степень АОА после вторых родов значительно выше, по сравнению с первыми и с третьими родами, здесь самое высокое значение появ-

ляется в возрасте 35 лет (0,099). Степень АОА после третьих родов занимает относительно стабильный средний уровень. По – видимому, включение механизмов антиоксидантной защиты происходит в ответ на формирование патологического состояния в организме беременной женщины, при физиологическом течении беременности и родов активность данной системы поддерживается на стабильном уровне, как в случае показателей при третьих родах. Из чего следует, что беременность при первых и вторых родах протекала не абсолютно физиологически [6, с. 83].

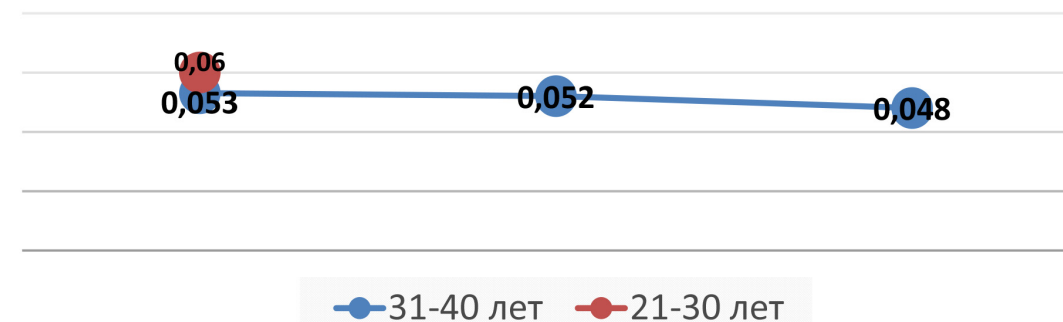
Степень антиоксидантной активности околоплодных вод у первородящих женщин



Степень антиоксидантной активности околоплодных вод после вторых родов



Степень антиоксидантной активности околоплодных вод после третьих родов



ОВ состоят на 98–99% из воды и 1–2% приходится на твердый остаток. В норме удельный вес ОВ колеблется от 1002 до 1028, рН 7,43. ОВ являются сложной коллоидной средой, состоящей из белков материнского, плодового и плацентарного происхождения, количество которых возрастает с увеличением срока беременности. Все эти элементы отразились на показателях кристаллографии, принцип которой основан на концепции морфологии биологических жидкостей: структуропостроение в процессе дегидратации отражает не только физико-химический состав, но и функциональное состояние, а также витальные свойства организма. Количественные показатели микрокристаллизации амниотической жидкости представлены в табл. 1.

ская (белковая) зона, промежуточная зона и центральная (дендритная) зона.

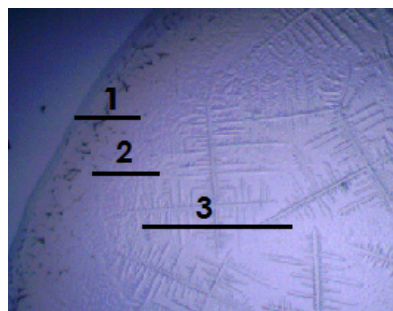


Рис. 1. Кристаллограмма фации амниотической жидкости:
1 – периферическая (белковая) зона, 2 – промежуточная зона, 3 – центральная (дендритная) зона

Таблица 1

Показатель микрокристаллизации (достоверность различий $p < 0,05$)

	Первые роды			Вторые роды		Третьи роды	
	20 лет и менее	21–30 лет	31–40 лет	21–30 лет	31–40 лет	21–30 лет	31–40 лет
Показатель микро-кристаллизации	1,8±0,1	2,0±0,1	1,6±0,1	2,2±0,1	2,2±0,1	-	2,4±0,2

Показатель микрокристаллизации характеризует интенсивность кристаллообразования и степень минерализации ОВ. Как можно заметить, этот показатель растет в зависимости от количества родов.

Качественные показатели представлены на микрофотографиях кристаллограмм фаций ОВ. При морфометрии кристаллограмм ОВ проведен анализ структуропостроения и выделено три части (рис. 1): перифериче-

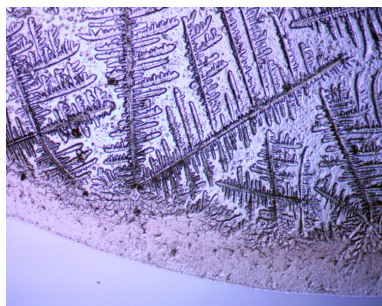
Были выделены четыре типа микрокристаллизации ОВ:

I тип – четкий рисунок взаимосвязанных между собой крупных кристаллопризматических структур древовидной (папоротникообразной) формы, равномерно размещённых по основному слою капли. Встречаются единичные органические включения по всему периметру (рис. 2а, б).

А



Б



В



Рис. 2. Кристаллограмма фации ОВ при первых родах, роженице 35 лет (а), вторых родах, роженице 30 лет (б) третьих родах, роженице 31 год (в)

II тип – в центральной части определяются отдельные кристаллопризматические структуры древовидной (папоротникообразной) формы, часть кристаллов не взаимосвязаны между собой. По периферии капли располагается умеренное количество органических включений (рис. 3). По всему полю препарата морфологическая структура кристаллов имеет завершённый характер с чётко выраженным рисунком в центре и по периферии. Центральная зона фаций ОВ характеризуется равномерным, взаимосвязанным, структурированным распределением кристаллических структур, ориентированных по отношению друг к другу под острым углом в диапазоне 30–45°.

III тип – по всей площади капли выявляется большое число хаотично размещённых структур неправильной формы, а также значительное количество находящихся на кристаллах органических включений (рис. 3). В центральной зоне кристаллические структуры одиночные, контуры размыты, дочерние ветвления плохо визуализируются.

IV тип – в поле зрения по всему периметру капли выявляются единичные мелкие кристаллы неправильной формы, без чёткой ориентации с признаками дезагрегации или полное отсутствие кристаллов (рис. 4).

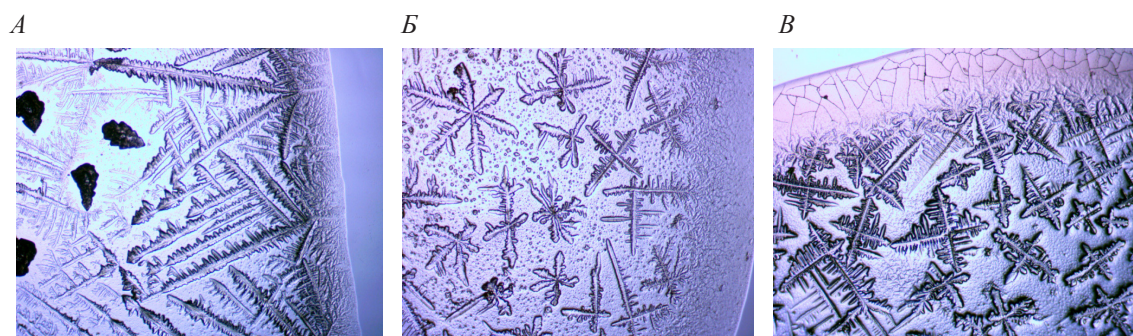


Рис. 3. Кристаллограмма фации ОВ при первых родах, рождении 30 лет (а), вторых родов, рождении 29 лет (б) и третьих родах, рождении 33 года (в)

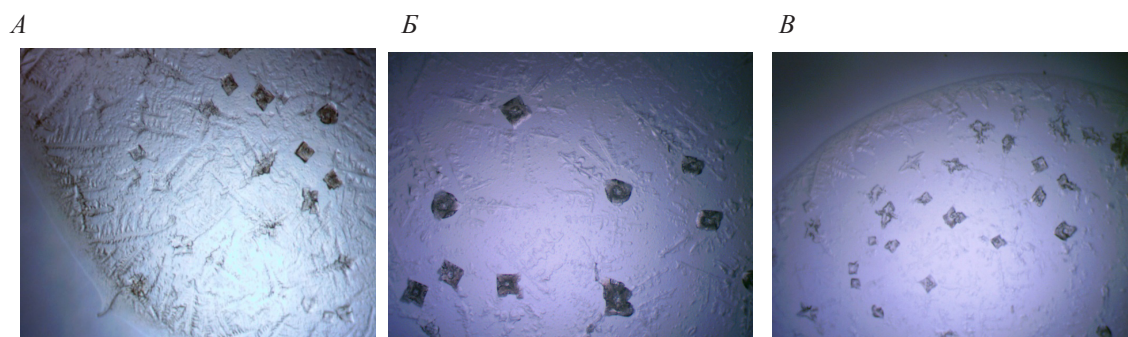


Рис. 3 Кристаллограмма фации ОВ при первых родах, рождении 29 лет (а), вторых родах, рождении 35 лет (б) и третьих родах, рождении 33 года (в)

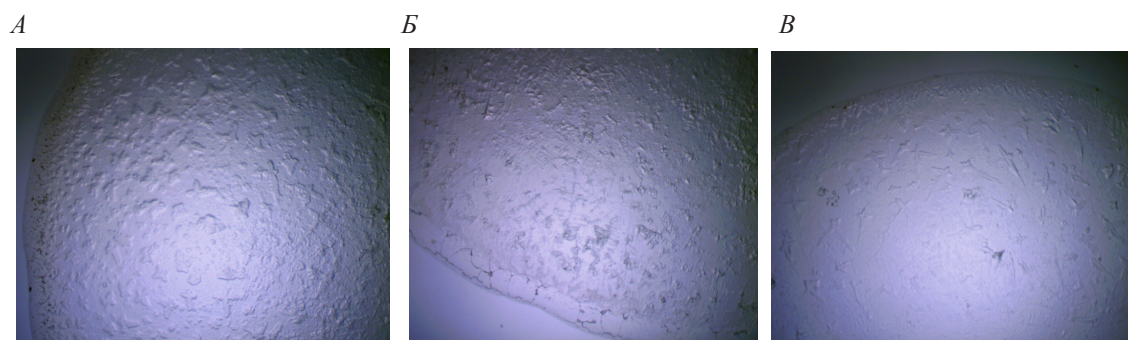


Рис. 4. Кристаллограмма фации ОВ при первых родах, рождении 30 лет (а), вторых родах, рождении 29 лет (б) и третьих родах, рождении 33 года (в)

Выводы

Околоплодные воды обладает бактерицидными свойствами в отношении многих микробов и выполняет иммунную и антиоксидантную функции. Кроме того, околоплодные воды регулируют родовую деятельность, способствуя раскрытию шейки матки, а находящиеся в них вещества влияют на активность гладкой мускулатуры матки. Поэтому изучение антиоксидантной активности и кислотно-щелочных свойств, а также проведение кристаллографии околоплодных вод может стать ценным элементом диагностики состояния матери и плода и предупредить многие патологические состояния во время беременности и в процессе родов.

Список литературы

1. Андюшкин А.И., Сапожников С.П., Карпунина А.В. Кристаллография биологических жидкостей (обзор литера-

туры) // Вестник Чувашского университета. – 2013. – №3. – С. 355–359.

2. Походенько-Чудакова И.О., Максимович Е.В., Кедич Н.Э. Рациональный метод санации полости рта с использованием местных анестетиков у пациентов групп риска хронической токсической реакции // Обеспечение демографической безопасности при решении актуальных вопросов хирургической стоматологии и челюстнолицевой хирургии: сб. тр. Нац. конгр. с междунар. участием «Паринские чтения 2016» (Минск 5–6 мая 2016 г.) / под общ. ред. И.О. Походенько-Чудаковой; редкол. Д.С. Аветиков [и др.]. – Минск: Изд. центр БГУ, 2016. – С. 202–204.

3. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у детей и подростков: учеб. пособие (перераб. и доп.). – М.: МЕД-пресс, 2001. – 96 с.

4. Панфилова Л.С. Состояние кислотно-щелочного равновесия крови во втором и третьем триместрах неосложненной беременности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – №3 (31). – С. 81–86.

5. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Донецк, 2006. – С. 234–235.

6. Спиридонова Е.В. Прогностическая ценность оценки показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности амниотической жидкости в развитии осложнений беременности плацентарного генеза // Мать и дитя в Кузбассе. – 2015. – №2. – С. 82–86.

УДК 37.032

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ МАЛОИНВАЗИВНОМ ЛЕЧЕНИИ АБСЦЕССОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Сажнев Д.И., Елизаров Г.В.

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, e-mail: sten.jside@gmail.com

В работе уделяется внимание лечению абсцессов брюшной полости по специально разработанной методике с применением метода антимикробной фотодинамической терапии. Фотодинамическая терапия представляет собой сравнительно новый метод лечения, основанный на применении лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (веществ, чувствительных к свету) и низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. Целью исследования являлось улучшение результатов малоинвазивного хирургического лечения больных с абсцессами брюшной полости путём разработки комплексного метода лечения, в основе которого лежит фотодинамический эффект. Было проведено лечение 20 больных: 8 из которых составили основную группу, 12 – контрольную. Для оценки применяемой методики проводился контроль следующих параметров: сроки нормализации количества лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации, результаты бактериологических посевов. У всех больных удалось достичь выздоровления, используя малоинвазивные интервенционные вмешательства. Нормализации уровня лейкоцитов в крови и снижение ЛИИ ниже 4 наблюдалась на 4 сутки у 7 из 8 пролеченных больных основной группы. В контрольной группе данных показателей удалось достичь к 7–8 суткам. По полученным данным можно сделать предварительный вывод о положительных результатах применения метода комплексного лечения пациентов с абсцессами брюшной полости различного генеза. Считаем целесообразным продолжить использования данного метода для накопления результатов и проведения их сравнительного анализа.

Ключевые слова: хирургия, абсцессы, брюшная полость, фотодинамическая терапия.

FIRST EXPERIENCE OF USING PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMPLEX MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF ABDOMINAL ABSCESSSES

Sazhnev D.I., Elizarov G.V.

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: sten.jside@gmail.com*

The article focuses on the treatment of abscesses of the abdominal cavity using a specially developed technique with the method of antimicrobial photodynamic therapy. Photodynamic therapy is a relatively new method of treatment based on the use of medicines – photosensitizers (light-sensitive substances) and low-intensity laser radiation with a wavelength corresponding to the absorption peak of the photosensitizer. The aim of the study was to improve the results of minimally invasive surgical treatment of patients with abdominal abscesses by developing a comprehensive treatment method based on a photodynamic effect. Twenty patients were cured: eight of them constituted the experimental group, twelve – the control group. To assess the methods used, the following parameters were checked: the timing of the normalization of the number of leukocytes, leucocytic intoxication index, and the results of microbiological diagnostics. Recovery of all patients was achieved by using minimally invasive surgical treatment. Normalization of the level of leukocytes in the blood and a decrease of LII lower than 4 was observed on the 4th day in 7 of the 8 treated patients of the experimental group. In the control group, these results were achieved by 7–8 days. According to the data obtained, a preliminary conclusion can be made about the positive results of applying the method based on photodynamic therapy of complex treatment of patients with abdominal abscesses of various genesis. We consider it expedient to continue using this method to accumulate results and conduct their comparative analysis.

Keywords: surgery, abscesses, abdominal cavity, photodynamic therapy

Абсцессы брюшной полости остаются важной проблемой абдоминальной хирургии. Как осложнение послеоперационного периода они встречаются с частотой 0,1–1,8% случаев [1, 2, 3]. При ургентной патологии, послеоперационный период осложняется ограниченными гнойными очагами брюшной полости в 20–25% [4]. Ограниченные гнойные осложнения брюшной полости становятся причиной повторных хирургических вмешательств в 19–28,5% случаев [5, 6]. Хирургический метод лечения абсцессов брюшной полости направлен на устранение очага инфекции при мини-

мальной травматизации окружающих тканей. Именно малоинвазивные интервенционные методики под УЗ- и КТ-контролем, на современном этапе, становятся операцией выбора при ограниченных очагах брюшной полости. Существует множество методик, описывающих различные способы санации гнойных очагов брюшной полости после транскутанных дренирований. Однако в 5–8% случаев положительного эффекта от лечения достичь не удаётся [7, 8].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является разновидностью химиотерапии, основанной на фотохимической реакции,

катализатором которой является кислород, активированный фотосенсибилизатором (ФС) и воздействием лазерного излучения [9]. В 1897 году Оскар Рааб, студент Мюнхенского университета, обнаружил, что низкие концентрации акридинового оранжевого и других красителей, инертных в темноте, приводят к быстрой гибели микроорганизмов при облучении обычным солнечным светом. В 1900 году он опубликовал первое подробное описание эффекта химической фотосенсибилизации и фотодеструкции живых клеток. В 1903 году в Германии, профессором Мюнхенского университета Германом фон Таппейнером (Herman von Tarpeiner) и его коллегами, был проведен первый сеанс фотодинамической терапии. Тогда же был введен и термин «фотодинамическое действие», используемый по настоящее время. В 1990 году Z.Malik с соавторами в своем обзоре сообщил о бактерицидном действии ФДТ на микроорганизмы и дрожжевые грибки. А. Minnock с соавторами показал, что большинство грамотрицательных и грампозитивных бактерий может быть успешно фотоинактивировано с применением водорастворимых фталоцианинов. В настоящее время установлена возможность фотоинактивации безоболочечных вирусов с применением такого простого фотосенсибилизатора, как метиленовый синий. Достаточно эффективно подвергаются фотодинамической инактивации грибы, в том числе в форме спор.

В настоящее время антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) использует опыт, накопленный при ФДТ опухолей. До сих пор наиболее активно исследуемой областью АФДТ являются исследования *in vitro* межклеточного взаимодействия активизированного фотосенсибилизатора и возбудителя инфекционного заболевания. Исследованы практически все фотосенсибилизаторы и красители, все источники света и большинство возбудителей инфекционных заболеваний.

Цель исследования: улучшить результаты малоинвазивного хирургического лечения больных с абсцессами брюшной полости, путём разработки комплексного метода лечения в основе которого лежит фотодинамический эффект.

Материалы и методы: проанализированы результаты лечения 20 больных с абсцессами брюшной полости. 8 из них составили основную группу, которым применялась фотодинамическая терапия; 12 – контрольную, которым применялось стандартное промывание растворами антисептиков. В условиях хирургического отделения БУЗ ВО ВГКБСМП №10 по разработанной нами

методике было проведено лечение 8 больных (3 мужчин и 5 женщин, возраст от 28 до 67 лет); 4 больных с абсцессами брюшной полости после деструктивных форм панкреатита, 3 – аппендикулярный инфильтрат с абсцедированием, 1 – послеоперационный абсцесс брюшной полости после лапароскопической аппендектомии, 1 – поддиафрагмальный абсцесс после разлитого гнойного перитонита.

Всем больным после верификации диагноза «абсцесс брюшной полости» производилась пункция и дренирование гнойного очага под УЗ-контролем с постановкой дренажа 10–12 Fr. Содержимое активно аспирировалось шприцом. Полость абсцесса промывалась физиологическим раствором. После промывания в полость вводился фотосенсибилизатор, после чего дренаж перекрывался. Затем через установочную канюлю, введённую в дренаж герметично проводилось фторопластовое оптическое волокно, с помощью которого на заполненную ФС полость воздействовали лазерным излучением. Источник излучения: аппарат лазерный терапевтический «Мустанг 2000». Длина волны составляла 665 ± 10 нм, мощность 50 мВт, максимальная плотность мощности на торце волокна 40 Вт/см². Длительность сеанса облучения составляла 30 мин. После проведённого сеанса ФДТ дренаж оставался на отток. В дальнейшем осуществлялась ежедневная перевязка с промыванием полости абсцесса 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. Всем больным проводилась системная антибиотикотерапия. Группа препаратов подбиралась в зависимости от основного заболевания и длительности лечения до постановки диагноза «Абсцесс брюшной полости». При необходимости коррекция антибиотикотерапии осуществлялась после получения результатов бактериологических посевов.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки применяемой методики проводился контроль следующих параметров: сроки нормализации количества лейкоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), результаты бактериологических посевов. Результаты сравнивались с аналогичными показателями, полученными при малоинвазивном лечении абсцессов брюшной полости с использованием пункционно-дренирующей методики под УЗ-контролем и дальнейшим ежедневным промыванием полости 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. В контрольную группу вошло

12 пациентов с абсцессами брюшной полости различной этиологии.

У всех больных удалось достичь выздоровления, используя малоинвазивные интервенционные вмешательства. Нормализации уровня лейкоцитов в крови и снижение ЛИИ ниже 4 наблюдалась на 4 сутки у 7 из 8 пролеченных больных основной группы. В контрольной группе данных показателей удалось достичь к 7–8 суткам. Лишь у пациентки с поддиафрагмальным абсцессом после перенесённого разлитого гнойного перитонита снижение лабораторных показателей произошло на 10 сутки, что скорее всего является следствием более тяжёлого общего состояния пациентки и истощением иммунной системы организма. Отрицательные бактериологические посевы в основной группе были получены на 5–6 сутки после дренирования и сеанса ФДТ у 100% пациентов. У пациентов контрольной группы на 7–9 сутки. Следует также отметить, что купирование болевого синдрома произошло на 2–3 сутки у всех пациентов основной группы; снижение гипертермии – на 3 ± 1 сутки у 7 из 8 больных (кроме пациентки с поддиафрагмальным абсцессом, у которой явления субфебрилитета наблюдались в течение 11 дней). В контрольной группе нормализация температуры и стихание болевого синдрома произошло на 4–6 сутки после оперативного лечения.

Заключение. Можно сделать предварительный вывод о положительных результатах применения метода комплексного лечения пациентов с абсцессами брюшной полости различного генеза, в основе которого лежит фотодинамическая терапия. Использование данного метода позволило ограничиться применением малоинвазивных пункционно-дренирующих вмешательств, не прибегая к конверсии. Фотодинамическая терапия может быть использована в первые сутки после дренирования гнойника, не дожидаясь результатов посева и чувствительности к антисептикам, т.к. вырабатываемый в процессе фотохимической реакции синглетный кислород способен воздействовать на большинство известных микробов (бактерий, грибов). Благодаря ускорению некролитической фазы процесса и стимуляции грануляции уже к 2–3 суткам наблюдается улучшение общего состояния больных, которые субъективно отмечают купирование болевого синдрома и гипертермии. Предполагаемый эффект воздействия

антимикробной фотодинамической терапии нельзя недооценивать. Быстрое распространение антибиотикорезистентных микроорганизмов позволяет предположить, что скоро все антибиотики окажутся бесполезными перед лицом ранее хорошо поддававшихся лечению бактериальных инфекций, в случае чего будет необходима альтернатива.

Считаем целесообразным продолжить использования данного метода комплексного малоинвазивного лечения пациентов с абсцессами брюшной полости для накопления результатов и проведения их сравнительного анализа.

Список литературы

1. Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. – Симферополь: КГМУ, 2000. – 688 с.
2. Bufolari A., Giustozzi G., Moggi L. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment // *Acta. Chir. Belg.* – 1996. – V. 5. – P. 197–200.
3. Kumar R.R., Kim J.T., Haukoos J.S., Macias L.H., Dixon M.R., Stamos M.J., Konyalian V.R. Factors affecting the successful management of intra-abdominal abscesses with antibiotics and the need for percutaneous drainage // *Dis. Colon. Rectum.* – 2006. – V. 49(2). – P. 183–189. DOI:10.1007/s10350-005-0274-7.
4. Ильюшонок В.В., Шулейко А.Ч., Шкурин С.В. Малоинвазивные вмешательства под УЗ-контролем в лечении абсцессов брюшной полости и печени // *Хирургия. Восточная Европа.* – 2012. – № 3. – С. 58–59.
5. Артюсов В.П., Артюсов О.В. Анализ причин релапаротомии // *Здравоохранение Чувашии.* – 2008. – № 1. – С. 12–14.
6. Барсуков К.Н., Рычагов Г.П. Абсцессы брюшной полости как причина послеоперационного перитонита // *Хирургия. Восточная Европа.* – 2012. – № 3. – С. 22–24.
7. Малоштан А.В. Пункция парапанкреатических скоплений жидкости в комплексе лечения инфицированного панкреонекроза // *Клиническая хирургия.* – 2008. – №4–5. – С.52.
8. Демьянова В.Н., Суздальцев И.В., Пыхтин Ю.Ю., Пустий С.А., Панченко А.С. Сравнительная оценка и клиническая эффективность различных способов санаций внутрибрюшных абсцессов // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2016. – Т. 11. № 1. – С. 87–89. DOI:10.14300/mnnc2016.11005.
9. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С. Фотодинамическая терапия. История создания метода и её механизмы // *Лазерная медицина.* – 2007. – Т. 11; № 3. – С. 42–46.
10. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. Hematoporphyrin derivative: a new aid of endoscopic detection of malignant disease // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1961. – V.42. – P. 623–629.
11. Русин В.И. Возможности применения фотодинамической терапии в хирургии // *Новости хирургии.* – 2010. – № 2. – С. 109–114.
12. Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Грицаенко Г.А., Баязитова Г.Р., Соколов В.П. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении больных гнойным холангитом // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2010. – Т. 15. № 2. – С. 53–57.

УДК 616.89–008.441.13–036.86–008.6–092–08

ПАТОГЕНЕЗ И ТЕРАПИЯ ПОХМЕЛЬНОГО СИНДРОМА

Сибгатуллин Ф.Р.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь,
e-mail: <mailto:fumi777@mail.ru>

Алкоголь в жизни человека закрепился основательно, его реклама, которую мы видим по телевизору и в интернете или слышим по радио и в песнях, несомненно очень велика. Чего нельзя сказать о пропаганде разрушающего действия этанола на организм человека и о таком явлении как похмельный синдром. Употребление алкоголя ведет к алкогольной зависимости, поражению психики, нервной системы и внутренних органов. После принятой дозы алкоголя в организме начинается его окисление как правило одним из трех способов, в котором участвуют ферменты и клетки гепатоциты. Переработка алкоголь может осуществляться несколькими способами одновременно, как правило, это происходит при большой концентрации этанола в организме. Даже малая доза алкоголя приведет к интоксикации вследствие этого произойдет изменение в метаболизме человека, в результате чего проявятся определенные симптомы: головная боль, отечность, тошнота, раздражительность, нарушение сна, сухость во рту, рвота и диарея. Данные симптомы влияют на трудоспособность, здоровье, настроение и от этого нужно избавиться. Для этого применяются различные лекарственные препараты, которые угнетают губительное действие алкоголя на организм.

Ключевые слова: алкоголь, поражение, похмельный синдром, симптомы, лекарственные препараты, окисление алкоголя, ферменты, здоровье, трудоспособность

PATHOGENESIS AND THERAPY OF HANGOVER

Sibgatullin F.R.

Academician Y.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: fumi777@mail.ru

Alcohol in the life of a person is firmly entrenched, his advertising, which we see on TV and on the Internet or hear on the radio and in songs, is undoubtedly very high. What can be said about the promotion of the destructive effect of ethanol on the human body and about such a phenomenon as a hangover. Alcohol consumption leads to alcohol dependence, damage to the psyche, nervous system and internal organs. After the accepted dose of alcohol in the body begins its oxidation, usually in one of three ways, in which the enzymes and cells of the hepatocytes are involved. Processing alcohol can be carried out in several ways at the same time, as a rule, this occurs when a large concentration of ethanol in the body. Even a small dose of alcohol will lead to intoxication. As a result, a change in the human metabolism will occur, resulting in certain symptoms: headache, swelling, nausea, irritability, sleep disturbance, dryness of mouth, vomiting and diarrhea. These symptoms affect your ability to work, your health, your mood, and you need to get rid of it. For this purpose, various drugs that inhibit the detrimental effect of alcohol on the body are used.

Keywords: alcohol, damage, hangover, symptoms, drugs, alcohol oxidation, enzymes, health, ability to work

Проблема похмельного синдрома крайне актуальна. Состояние похмелья пережил практически каждый человек употребляющий алкоголь. Это тягостное состояние отравления алкогольными шлаками после выпитой накануне дозы алкоголя. Алкоголь искоренить полностью из жизни современного человека очень трудно так как алкоголь в настоящее время является одним из наиболее доступных и распространенных токсичным фактором. Его пропаганда в песнях, рекламе, фильмах несомненно высока. Но пропаганда патогенного действия алкоголя на организм, похмельного синдрома и о том как его лечить встречается редко. Исходя из этого, можно сделать вывод, что в настоящее время актуальность данной проблемы «патогенез алкоголя и похмельный синдром» существует.

Термин «похмелье» подразумевает следующее: постинтоксикационное состояние вследствие употребления алкогольных напитков, сопровождающиеся неприятными

психологическими и физиологическими эффектами, такими как головная боль, раздражительность, сухость во рту, потливость, тошнота, нарушение сна и тремор рук, языка.

Всасывание этанола из желудочно-кишечного тракта происходит исключительно быстро: уже через 15 минут всасывается половина принятой дозы после чего в организме начинается его окисление. Угнетение всасывания алкоголя пищевыми продуктами осуществляется, в первую очередь жирами и белками. Скорость всасывания из желудочно-кишечного тракта зависит также от тонуса и моторной функции органов пищеварения, состояния привратника, наполнения желудка пищей, привычки к алкоголю и др. Существует три способа окисления алкоголя в организме

1 способ (18%) – При высоких концентрациях алкоголя к его окислению подключается митохондриальная этанолюксигенирующая система (МЭОС), локализованная в гладком

эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток (гепатоцитов).

2 способ (2%) – окисления спирта катализируется микросомальным ферментом **каталазой** при участии перекиси водорода (H_2O_2) и локализован в пероксисомах. Значение этой реакции в норме совсем невелико (несколько процентов).

3 способ (80%) – это основное образование продуктов распада этанола в печени. В печени происходит окисление этилового спирта в ацетальдегид с помощью микросомального фермента алкогольдегидрогеназы, кофактором которого является никотинамидадениндинуклеотид, а затем идет превращение ацетальдегида в уксусную кислоту с помощью фермента ацетальдегидрогеназы [1].

Для упомянутых выше двух реакций окисления этанола также требуется превращение NAD^+ (никотинамидадениндинуклеотида) в $NADH$ (восстановленную форму NAD^+). При избытке $NADH$ нарушается выработка трех ферментов цикла трикарбоновых кислот (синтетазы цитрата, изоцитратдегидрогеназы и комплекса оксoglутаратдегидрогеназы) вплоть до их полной блокировки.

При избытке алкоголя в крови ферментные системы не справляются с полным превращением ацетальдегида в уксусную кислоту, в результате он накапливается в организме. Ацетальдегид (этаналь) в 10–30 раз токсичнее самого алкоголя. Кроме того, алкоголь вызывает образование фермента CYP2E1, который сам может образовывать токсины и свободные радикалы [2].

При концентрации алкоголя в крови около 2%, что соответствует 120 – 150 мл 95% этилового спирта или 250–300 мл водки, у большинства отмечается выраженная картина острой интоксикации. Содержание 3–4 г/л алкоголя в крови сопровождается тяжелым отравлением, а концентрация 5–6 г/л считается смертельной. Основными причинами летального исхода являются параличи дыхания и сердца. Нередко при смертельных исходах отравления у молодых здоровых людей концентрация алкоголя в крови была ниже 2 г/л, а в ряде случаев даже менее 1 г/л. Иногда смерть наступает при концентрации алкоголя в крови 7 г/л и даже 8 г/л. Можно сделать вывод, что тяжесть алкогольного отравления у каждого человека индивидуальна, зависящая от многих факторов, и нельзя судить о тяжести отравления только по концентрации алкоголя в крови.

Какие же последствия будут после приятия дозы алкоголя?

В период поступления алкоголя в организм (интоксикационный период) будут одновременно протекать три процесса:

1. Алкоголь всасывается из желудочно-кишечного тракта.

2. Алкоголь диффундирует из крови в ткани.

3. Окисление яда, которое начинается сразу же после всасывания алкоголя и продолжается до того момента пока он полностью не исчезнет из организма с постоянной для каждого индивидуума скоростью.

Начинает накапливаться пируват (конечный продукт гликолиза) и избыток $NADH$ заставляет лактатдегидрогеназу синтезировать лактат из пирувата, чтобы восполнить NAD^+ и поддержать жизнь. Таким образом, пируват изымается из других процессов, таких как глюконеогенез, что лишает печень возможности компенсировать падение уровня глюкозы, особенно в мозге. Так как глюкоза – это главный источник энергии для мозга, то возникающий недостаток глюкозы (гипогликемия) способствует таким симптомам похмелья, как усталость, слабость, нервозность, нарушение настроения, пониженное внимание и концентрация.

Различные по составу алкогольные напитки имеют разную степень выраженности похмельного синдрома. Присутствие других веществ, таких как сивушные масла, танин, появляющихся вместе с этиловым спиртом в процессе брожения, добавление сахара, цинка и других металлов, для подслащивания напитка значительно усиливает многие симптомы похмелья.

Сивушное масло представляет собой смесь высших (C_3 – C_{10}) одноатомных алифатических спиртов, эфиров и других соединений. Танин – это вещество растительного происхождения, которое обладает дубильными свойствами и характерным вяжущим вкусом. Дубящее действие танинов основано на их способности образовывать прочные связи с полисахаридами, белками и другими биополимерами.

В данной таблице обобщенно показано содержание сивушных масел в наиболее распространенных напитках.

Напиток	Содержание сивушных масел мг/л
Водка	5–15
Пиво	25–100
Вино	100–630
Коньяк	До 2000
Виски	До 4000

Синдромы похмелья:

1. Наряду с потерей жидкости с мочой человек при похмельном синдроме страдает от отеков, то есть накопления излишней жидкости в тканях. Таким образом можно уточнить, что при похмелье человек испы-

тывает не обезвоживание, а гиповолемию: нехватку жидкости в сосудах или патологическое перераспределение жидкости.

2. Расстройство сна. Воздействие алкоголя на мозг проявляется в виде отсутствия у спящего пьяного человека фаз «быстрого сна». Без них выспаться просто невозможно. Проснувшись, человек чувствует себя разбитым и усталым.

3. Тошнота, а так же учащенное дыхание при похмелье вызывается ацидозом: изменением кислотно-щелочного баланса организма в кислую сторону. Это обуславливается тем, что продукты переработки алкоголя преимущественно кислые[3].

4. При похмельном синдроме выявлена значительная роль дефицита магния. Всего через несколько минут после принятия алкоголя магний начинает выводиться почками. Магний перестаёт блокировать кальциевые каналы в клетках и кальций беспрепятственно проникает внутрь клеток, вызывая их чрезмерное возбуждение. Отсюда у человека возникает состояние нервозности, раздражительности и появляется головная боль, нарушение настроения, мышечная слабость, сердечная аритмия, озноб, пониженное внимание и концентрация. Тремор, который проявляется дрожанием рук или языка. Наблюдается не всегда, но бывает настолько выражен, что больной даже не в состоянии напиться воды из чашки[4].

Лечение похмелья

Для борьбы с интоксикацией организма применяются меры детоксикации: промывание желудка и/или кишечника, приём сорбентов (например, активированного угля, но применение полисорба эффективнее).

Уголь не всегда эффективен при абсорбции низкомолекулярных веществ, хорошо растворимых в воде (спирты), а помогает лишь при наличии токсичного вещества в желудке или кишечнике. Проблема в том, что ацетальдегид и уксусная кислота не накапливаются в ЖКТ а являются внутритканевыми ядами.

Очищение кишечника солевыми слабительными (лучше NaSO_4) [5].

Применение психостимуляторов (кофеин), ноотропов (синтетические: глицин,

янтарная кислота или растительного происхождения: настойка или экстракт женьшеня, элеутерококка), постановка глюкозо-солевых капельниц (раствор глюкозы 5–10% и физиологический раствор иногда могут добавлять растворы тиамин (витамина В1), никотинамида (витамина РР), рибофлавина (витамина В2), кокарбоксилазы (это фермент). Их добавляют для нормализации всех видов обмена при тяжёлом похмелье. Особенно нужен тиамин (витамин В1), участвующий в окислении алкоголя.

В продаже присутствует целый ряд средств, позиционируемых как специфические лекарства от похмелья, но большинство из них представляют собой различные комбинации из ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты и янтарной кислоты, дополненные различными добавками, например, кофеином, усилителями вкуса, пищевыми красителями [6].

Исходя из выше написанного, следует вывод: алкоголь вызывает патологические изменения в метаболизме, в результате чего приводит к ухудшению общего состояния человека, снижает уровень здоровья и трудоспособности вследствие развития похмельного синдрома и других нарушений жизнедеятельности организма. Отчетливо видно отрицательное действие алкоголя на организм человека, что очень актуально в настоящее время. Для патогенетической и симптоматической терапии алкогольной интоксикации существует целый ряд фармакологических препаратов синтетического и растительного происхождения.

Список литературы

1. Мельников Ю.Л., Ольховик В.П. Некоторые аспекты метаболизма этанола при алкогольной интоксикации. // Судбно-медицинская экспертиза. – 1990. – № 3. – С. 37–39.
2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия 3-е изд. – М.: «Медицина», 1975. – 377 с.
3. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. патофизиология. – М.: ГЭОСТАР-Медиа, 2010. – 845 с.
4. Харкевич Д.А. Фармокология. – Москва «ГЭОСТАР-Медиа», 2009. – 750 с.
5. Успенский А.Е., Листвина В.П. Алкоголь и действие лекарств // Вопросы наркологии. – 1988. – №3. – С. 51–56.
6. Данилова В.К., Вдовина Г.П. Пособие к практическим занятием по фармакологии для студентов медицинских вузов (факультетов) часть 1. – Пермь, 2018. – 178 с.

УДК 616.72–002.772

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Соцков А.Ю., Федосеев Д.А., Сивакова Л.В.

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь,
e-mail: Sozkov1998a@mail.ru

Ювенильный ревматоидный артрит – это хроническое воспалительное заболевание суставов у детей до 16 лет с неизвестной этиологией и сложным патогенезом, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением и сопровождающееся у некоторых больных вовлечением в патологический процесс внутренних органов, нередко заканчивающееся инвалидизацией. Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) относится к одному из наиболее распространенных ревматических заболеваний в детском возрасте. Распространенность ЮРА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6 %. На территории Российской Федерации распространенность ЮРА у детей до 18 лет достигает 62,3 на 100 тыс. детского населения. Высокая частота его встречаемости по сравнению с другими ревматическими заболеваниями, отчетливая тенденция к ранней инвалидизации, нередкое вовлечение в патологический процесс внутренних органов ставят ЮРА в особое положение среди других болезней этого профиля. Несмотря на значительные достижения последних лет, не во всех случаях отмечается эффективность патогенетической терапии ЮРА, в связи с этим очень важно понимание патогенеза данной патологии. В статье представлены современные аспекты патогенеза ЮРА, и описана роль различных цитокинов при данном заболевании.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, воспаление, TNF- α и IL-1

MODERN ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Sozkov A.Y., Fedoseev D.A., Sivakova L.V.

Perm state medical university, Perm, e-mail: Sozkov1998a@mail.ru

Juvenile rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory joint disease in children under 16 years of age with unknown etiology and complex pathogenesis, characterized by a steadily progressive course and accompanied in some patients by the involvement of internal organs in the pathological process, often resulting in disability. Juvenile rheumatoid arthritis (JRA) is one of the most common rheumatic diseases in childhood. The prevalence of JRA in different countries ranges from 0.05 to 0.6%. On the territory of the Russian Federation the prevalence of JRA among children under 18 reaches 62.3 per 100 thousand children. The high frequency of its occurrence in comparison with other rheumatic diseases, a distinct tendency to early disability, and the frequent involvement of internal organs in the pathological process place JRA in a special position among other diseases of this profile. Despite significant advances in recent years, not all cases indicate the effectiveness of pathogenetic therapy of JRA, therefore it is very important to understand the pathogenesis of this pathology. The article presents the modern aspects of the pathogenesis of JRA, and describes the role of various cytokines in this disease.

Keywords: juvenile rheumatoid arthritis, inflammation, TNF- α and IL-1

Хорошо известно, что ЮРА является хроническим аутоиммунным воспалительным заболеванием, приводящим к прогрессирующему повреждению и разрушению суставов. Патологический процесс при этом начинается в синовиальной оболочке сустава.

Развитие ЮРА провоцируется множеством экзогенных и эндогенных антигенных факторов, действующих на фоне наследственной предрасположенности и постоянно поддерживающих аутоиммунный ответ на компоненты синовиальной оболочки.

Большинство специалистов полагают, что ревматоидный артрит развивается вследствие генетической предрасположенности к артритогенным антигенам, приводящей к нарушению иммунной аутоотолерантности и развитию хронического воспаления. Считается, что этот механизм сопровождается активацией хелперных Т-клеток CD4⁺ и локальным высвобождением медиаторов вос-

паления и цитокинов, что приводит к разрушению сустава [1].

CD4⁺ Т-клетки играют центральную роль в инициации и сохранении хронического аутоиммунного ответа, характерного для ревматоидного воспаления.

Вероятно, провоспалительные цитокины ответственны за часть клинических симптомов во всех типах ЮРА. Эффективность биологической терапии в блокировании действия этих цитокинов у пациентов с ЮРА свидетельствует о том, что они играют фундаментальную роль в воспалении.

Генетическая основа ЮРА непростая, но считается, что у родных братьев или сестер риск рецидива развития этой болезни приблизительно в 15 раз чаще [2]. На сегодняшний день существует два генетических фактора риска: главный комплекс гистосовместимости (HLA) и ген PTPN22.

Доказано, что с ревматоидным артритом ассоциируются специфические аллели

HLA-DRB1, которые имеют общую последовательность аминокислот в третьей гипервариабельной области b-цепи, обуславливающей форму эпитопа. Эпитоп расположен на антигенсвязывающем участке молекулы DR. Этот участок является специфическим местом связывания антигена (ов), что лежит в основе воспалительного синовита.

Ген PTPN22 кодирует белок Lyp – тирозинфосфатазу лимфоцитов, взаимодействующую с сигнальной молекулой цитоплазматической c-Src тирозинкиназы (Csk). Мутации в данном гене повышают каталитическую активность Lyp. Все это приводит к увеличению отрицательной регуляции активации Т-лимфоцитов [3].

Важную роль в патогенезе болезни играют цитрулинированные белки, образующиеся в организме. Цитрулинированный белок выполняет роль антигена и индуцирует выработку аутоантител. Аутоантитела, в свою очередь, обуславливают повреждающее действие на суставы.

По данным недавних исследований, причиной развития аутоиммунных заболеваний может быть и кишечная микробиота [4].

Также в патогенезе ЮРА участвуют цитокины, среди которых важная роль принадлежит интерлейкину 1. Кроме этого, и многие другие цитокины могут быть вовлечены в патогенез ЮРА, включая фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) и различные виды интерлейкинов (IL): IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32 и IL-33.

Связывание цитокинов с рецептором через ряд промежуточных стадий приводит к активации транскрипции определенных генов. Основными семействами факторов транскрипции являются AP-1 (c-fos, c-jun), ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), митоген-активируемая протеинкиназа p38 (p38 MAPK), а также переносчики сигнала и активаторы транскрипции (signal transducers and activators of transcription – STAT) [5].

Центральная роль в патогенезе ЮРА, вероятно, принадлежит антигенспецифическим Т-клеткам. Т-клеточные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов CD4⁺ и Т-клеток памяти.

CD 4⁺ лимфоциты стимулируют В-клетки, моноциты, макрофаги и фибробласты для получения иммуноглобулинов и провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21, IFN- γ). Провоспалительные цитокины действуют локально, но также имеют системные эффекты, например, оказывая влияние на продуцирование белков острой

фазы, развитие анемии, заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы.

Активированные В-клетки продуцируют иммуноглобулины, включая ревматоидный фактор (RF) и антинуклеарные антитела (ANA).

Точная роль RF остается неизвестной, но она может включать активацию комплекса путем образования иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы являются маркерами активности заболевания, повреждают эндотелий сосудов и окружающие ткани, в частности синовиальную оболочку сустава.

Активированные макрофаги, лимфоциты и фибробласты, а также их продукты, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и остеопонтин стимулируют ангиогенез [6].

У большинства пациентов с ЮРА в синовиальной жидкости или ткани обнаруживаются TNF- α и IL-1. Эти провоспалительные цитокины продуцируются активированными моноцитами, макрофагами, а также синовиальными фибробластами. Считается, что именно TNF- α и IL-1 имеют большое значение в разрушении хряща.

IL-6 представляет собой многофункциональный цитокин, который имеет широкий спектр биологического действия в различных клетках-мишенях и регулирует иммунную реакцию, синтез белков острой фазы, гемопоэз и обмен веществ в костной ткани.

Стимулируя гепатоциты, IL-6 индуцирует образование белков острой фазы, в частности С-реактивный белок (CRP). Кроме этого, IL-6 стимулирует секрецию гепсидина, который уменьшает всасывание железа и ингибирует его высвобождение из макрофагов, что приводит к дефициту железа и развитию анемии. Таким образом, под влиянием IL-6 активизируются ферментные системы, разрушающие хрящ.

IL-17 продуцируется клетками Th17 и индуцирует массивную тканевую реакцию из-за широкого распределения рецепторов к этому цитокину. IL-17 в значительных количествах присутствует в воспаленном синовиуме и в небольших количествах в периферической крови пациентов с ЮРА. К. Nistala и соавт. (2008) обнаружили высокий уровень Th17 и IL-17 A в суставах детей с ЮРА [7].

Полагают, что IL-17 играют ключевую роль в аутоиммунном воспалении [8]. IL-17 стимулирует синовиоциты и макрофаги, которые продуцируют провоспалительные молекулы, например TNF- α и IL-1 и синергирует с этими цитокинами для увеличения IL-6 и IL-8. Кроме того, IL-17 вносит непосредственный вклад к совместному разру-

шению, путем регулирования матриксных металлопротеиназ и стимулирует остеокластогенез посредством активации рецептора индукции ядерного фактора-κB (RANKL).

Существуют также и противовоспалительные цитокины. Наиболее изученными являются 2 противовоспалительных цитокина, связанных с ЮРА, это IL-10 и IL-4. Известно, что почти все клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета могут экспрессировать IL-10, включая дендритные клетки (DC), макрофаги, тучные клетки, естественные киллерные клетки (NK), эозинофилы, нейтрофилы, В-клетки, CD8 + Т-клетки и TH1, TH2 и TH17 CD4 + Т-клетки [9]. IL-10 способен ослаблять патологическое аутоиммунное воспаление путем ингибирования различных аспектов иммунного ответа. IL-10 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, таких как IL-1β, IL-6, IL8, IL-12 и TNF-α. В Т-клетках IL-10 ингибирует продукцию IL-2 и IFN-γ, а также блокирует пролиферацию Т-клеток. Таким образом, IL-10 может быть эффективным средством подавления хронического аутоиммунного воспаления у человека путем противодействия провоспалительной активности, опосредованной IFN-γ.

IL-4 обнаружен как продукт Т-клеток, отличный от IL-2, который может стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-клеток, обработанных анти-Ig-M, в клетки, секретирующие IgG.

IL-4 ингибирует резорбцию кости, воздействуя как на активность остеокластов, так и на выживаемость, и уменьшает самопроизвольную секрецию провоспалительных цитокинов и иммуноглобулина в кусочках культур ex-vivo из ревматоидной синовиальной мембраны. Кроме того, IL-4 подавляет поверхностную экспрессию CD5 на В-клетках и ингибирует спонтанную продукцию ревматоидного иммуноглобулина и IgM у пациентов с ревматоидным артритом.

IL-4 продуцируется активированными Т-клетками, тучными клетками, Nk-

клетками, базофилами и эозинофилами. Важное значение в регулировании иммунных реакций имеет его способность подавлять активацию и воспалительные функции моноцитов и макрофагов. IL-4 увеличивает экспрессию молекул МНС класса II и некоторых ингибиторов цитокинов, таких как антагонист рецептора к IL-1 (IL-1Ra).

Таким образом, гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе не-оангиогенеза, повреждения синовиальной оболочки сустава, хряща (а впоследствии и кости), также в основе развития системных проявлений болезни и трансформации острого иммунного воспаления (свойственного ранней стадии ювенильного артрита) в хроническое с развитием паннуса и необратимым разрушением суставных структур.

Список литературы

1. Кумар В. Основы патологии заболеваний по Робинсу и Котрану / В. Кумар, А.К. Аббас, Н. Фаусто, Дж.К. Астер.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Том 3.- М.: Логосфера, 2016. – 500 с.
2. Moroldo M.B., Tague B.L., Shear E.S., Glass D.N., Giannini E.H. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sib-pairs // *Arthritis Rheum.* – 1997. – Vol.40. – P.1962–1966.
3. Vang T., Congia M., Macis M.D. et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gainof-functionvariant // *Nat Genet.* – 2005. – Vol.37. – P.1317–1319.
4. Verwoerd A., Ter Haar N.M., de Roock S., Vastert S.J., Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2016. – Vol.55.
- Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова, Е.Л. Насонов // *Научно-практическая ревматология.* – 2010. – №2. – С.71–82.
6. Youn-Soo Hahn, Joong-Gon Kim. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis // *Korean J Pediatr.* – 2010. – Vol.53(11). – P.921–930.
7. Турцевич И.З. Роль Th -17 клеток в патогенезе энтезит-ассоциированного артрита и системного варианта юиа / Г.А. Новик. – *Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXXVII междунар. науч.-практ. конф. № 11(36).* – Новосибирск: СибАК, 2014.
8. Weaver C.T., Harrington L.E., Mangan P.R., Gavioli M., Murphy K.M. Th17: an effector of CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties // *Immunity.* – 2006. – Vol.24. – P.677–88.
9. Mauri C., and Bosma, A. Immune regulatory function of B cells // *Annu. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol.30. – P.221–241.

УДК 616.613–007.63–06

ПИЕЛОЭКТАЗИЯ

Сторожева К.Д., Перевозчикова М.А., Семукова А.А.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: kris.storozheva@yadex.ru*

Проблема развития пороков и врожденных аномалий мочевой системы сохраняется и актуальна на данный момент. В частности, пиелюктазия встречается как у детей, так и у взрослых. Предупредить рождение детей с данным заболеванием возможно посредством перинатальной диагностики. Наилучшим диагностическим методом стало ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ считается легкодоступным, безопасным, не инвазивным и высокоинформативным методом, при котором точность достигается до 80%. Введение ультразвукового обследования беременных способствовало уменьшению рождаемости детей с пороками мочевой системы, но иногда они, не имея клинических проявлений, являются предрасполагающим фактором для развития тех или иных заболеваний прежде всего инфекций мочевой системы. Помимо ультразвукового обследования беременных, с 2007 года в России стало обязательным проведение скринингового постнатального ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек новорожденных детей согласно Приказу Минздрава России от 28.04.2007 «О Стандарте наблюдения за детьми первого года жизни», что способствовало раннему выявлению аномалий и пороков развития органов как пищеварительной, так и мочевой системы, не выявленных на этапе перинатальной диагностики.

Ключевые слова: пиелюктазия, чашечно-лоханочная система, почки, новорожденные дети

PYELOECTASIS

Storozheva K.D., Perevozchikova M.A., Semukova A.A.

Academician Y.A. Vagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, e-mail: kris.storozheva@yadex.ru

The problem of development of defects and congenital anomalies of the urinary system remains and is relevant at the moment. In particular, pyeloectasia occurs in both children and adults. To prevent the birth of children with this disease is possible through perinatal diagnosis. The best diagnostic method was ultrasound investigation (ultrasound). Ultrasound is considered to be easily accessible, safe, non-invasive and highly informative method, in which the accuracy is achieved up to 80%. The introduction of ultrasound examination of pregnant women contributed to a decrease in the birth rate of children with urinary system defects, but sometimes they, without clinical manifestations, are a predisposing factor for the development of certain diseases, especially urinary system infections. In addition to ultrasound examination of pregnant women, since 2007 in Russia it has become mandatory to conduct screening postnatal ultrasound examination of the abdominal cavity and kidneys of newborn children according to the Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation №307 of 28.04.2007 «on the Standard of observation of children of the first year of life», which contributed to the early detection of anomalies and malformations of the digestive and urinary system, not detected at the stage of perinatal diagnosis.

Keywords: pyeloectasia, pyelocaliceal system, kidneys, newborns

Процесс выделения жидкости из организма очень важен для поддержания внутренней среды. Одной из важных функций почки является сбор мочи из чашечек почки в лоханку для дальнейшей транспортировки вниз по мочеточнику в мочевой пузырь. Нормальная почечная лоханка обладает большим количеством вариантов. Она чаще имеет треугольную форму, где основание ее параллельно продольной оси тела. Верхняя и внутренняя границы лоханки выпуклые, нижняя—вогнутая. Реже встречаются другие виды лоханки, имеющие овальную, квадратную, шаровидную формы. Размеры лоханки весьма различны. Их размер зависит от размеров тела исследуемого и от типа лоханки: внепочечная лоханка всегда больше, нежели внутривисцеральная. Емкость почечной лоханки колеблется в пределах от 3 до 12 мл, в среднем 6 мл. [1]. Анатомически принято выделять две большие ча-

шечки: верхнюю и нижнюю, но некоторые результаты исследований позволяют выделить третью, среднюю большую чашечку. Иногда встречаются четвертая и даже пятая большие чашечки. Число больших и малых чашечек во многом зависит от типа чашечно-лоханочной системы. Большая чашечка соединяет лоханку с малыми чашечками. В каждой большой чашечке различают: основание – место соединения ее с лоханкой, шейку – среднюю часть чашечки в виде удлиненной трубочки и верхушку или вершину, от которой отходит одна или несколько маленьких чашечек. В каждой малой чашечке различаются три части: шейка чашечки, самая узкая часть, место отхождения малой чашечки от большой; собственно чашечка, которая представляет собой трубку, отходящую от вершины большой чашечки; свод (форникс) – часть чашечки, окружающая у основания конусовидный сосочек.

Наиболее частое нарушение уродинамики связано с функциональными или органическими обструкциями, расположенными в уродинамических узлах: Чашечно-лоханочном, лоханочно-мочеточниковом, пузырно-мочеточниковом, пузырно-уретральном сегментах. Среди обструктивных уropатий особое место занимает пиелозктазия. Во-первых, это самая частая аномалия. Во-вторых, пиелозктазия достаточно часто является маркером других урологических заболеваний и может давать серьезные осложнения. Пиелозктазия – патологическое расширение почечных лоханок. Является косвенным признаком, свидетельствует о нарушении оттока мочи из лоханок. Первоначальным признаком у детей служит врожденная аномалия или же инфекция.

Есть две основные формы болезни: врожденная и приобретенная. Врожденная в свою очередь делится на органическую и динамическую. Органическая возникает на фоне: патологических процессов, вызвавших давление на мочеточник; изменения, вызванные кровеносными сосудами; патологии верхних мочевых путей; некорректное строение мочеточника. К динамическим причинам относятся такие, как: сужение просвета мочеиспускательных каналов; фимоз; неврологические болезни, которые вызывают нарушения в процессе мочеиспускания; клапаны в мочеиспускательных каналах. Другая форма недуга – приобретенная. При этом пиелозктазия почек развивается уже в процессе жизни. Вызвать ее также могут динамические и органические факторы. Органическая возникает на фоне: воспаления мочеточника и соседних органов; сужение мочеточника, вызванное механическим повреждением; мочекаменная болезнь; смещение почек; новообразования (разного характера) в мочевыделительной системе; болезнь Ормонда.

Динамическая пиелозктазия почек, провоцируется такими факторами, как: инфекции; сахарный диабет; болезни, из-за которых растет объем мочи; нарушения гормонального фона; доброкачественные образования в простате или уретре; воспаления почек. Пиелозктазия так же делится на одностороннюю и двухстороннюю. Правосторонняя форма патологии обнаруживается часто. Объясняется это определенными особенностями строения органа, как правило протекает часто скрытно. Намного больше проблем пациентам доставляет основное заболевание, из-за которого произошло увеличение лоханок или же осложнения, развивающиеся на этом фоне. Левосторонняя форма встречается очень редко. Двухсторонняя форма не самое распростра-

ненное явление, которое почти всегда протекает очень тяжело и часто рецидивирует (даже после проведения эффективного лечения). Как и другие формы этого заболевания, пиелозктазия обеих почек может продолгу не проявляться.

Как правило, пиелозктазия является первой стадией гидронефроза, т.е. расширения лоханок при отсутствии лечения иотягощающих факторов неминуемо ведут к поражению ткани почек. Постепенно расширяются и чашечки, затем сдавливается паренхима, и орган превращается в тонкостенный мешок. Нарастает почечная недостаточность. Патология приводит к деструкции ткани почек, основной функцией которых является выделение продуктов обмена с мочой. В процессе образования мочи часть жидкости реабсорбируется, а остальная часть секретируется с мочой. Результатом нарушения функционирования выделительных органов является замедление процесса реабсорбции и увеличение скорости секреции. Образуется много мочи, которая застаивается и еще больше расширяет верхние отделы мочевыводящих путей. На начальной стадии это ведёт к гипертрофии мышечного слоя чашечек и лоханок – в них значительно повышается давление. Первая стадия протекает быстро. Вскоре стенки истончаются под давлением жидкости. Ткани почки атрофируются, но продолжают выполнять свою функцию до конца. На 6–8 неделе от момента обструкции мочевыводящих путей стенки чашечек не выдерживают давления, и в районе их сводов образуются надрывы. Моча начинает просачиваться в околопочечное пространство, в кровь и лимфу. В мозговом и корковом веществе происходят атрофические процессы, нарушение кровоснабжения и тканевого обмена. Сперва подвергается атрофии мозговое вещество, затем корковое [2].

Пиелозктазия с обеих сторон формируется по одним и тем же причинам, среди которых можно выделить: нарушения формирования выделительной системы врожденного характера. Это изменения со стороны почек, уретры, мочеточников. Развиваются дефекты по причине генетических отклонений (часто). Несколько реже сказывается неправильный образ жизни беременной (курение, алкоголизм и т.д.). Так же причиной может послужить сужение просвета мочеиспускательного канала. Формируются так называемые стриктуры. Лечатся хирургическим методом. Рефлюкс (обратном забросе мочи в почки) одна из самых главных причин. Развивается гидронефроз, который является основным фактором риска расширения почек. Изменение характера работы

кровеносной системы. Если в организме кровь циркулирует неправильно, то происходит расширение почечных лоханок. Часто это встречается при повышении артериального давления. Фимоз у мальчиков. Иначе говоря, невозможность оголения головки полового члена. Сказывается неполное опорожнение мочевого пузыря и мочеточниковый рефлюкс. Аномалии развития уретрального канала. Преимущественно у пациентов мужского пола. Слабость гладкой мускулатуры органов мочеполового тракта. Слабость мышц брюшины. Неврологические заболевания, которые нарушают иннервацию органов мочеполового тракта. Нарушение развития почечных структур. Защемление уретрального канала. Также существуют и приобретенные факторы возникновения: болезни, которые провоцируют развитие стриктур уретры [3]. Например, уретрит хронического характера, венерические инфекции [4]. Камни в области мочеиспускательного канала, вызывающие его окклюзию. Нарушения гормонального фона. Сказываются проблемы с концентрацией тестостерона, эстрогенов, прогестерона в кровеносном русле. Полиурия различного генеза. Вызывает существенное разрастание почечных лоханок на фоне увеличенной нагрузки на орган. Калькулезный цистит. Воспалительные процессы малого таза. Опухоли. Травмы. Инфекционные патологии почечных структур. Часто наблюдается несколько причин, что дает основание назвать пиелозктазию полиэтиологическим заболеванием.

Зачастую пиелозктазия протекает без симптомов. Однако это происходит не всегда. Примерно в половине случаев могут развиваться такие симптомы, как: болевой синдром. Он довольно интенсивен, локализуется в области поясницы, в проекции пораженной почки. Опоясывающий характер боли носит двухсторонняя форма заболевания. Пиелозктазия может спровоцировать почечную колику. Это крайне мучительное состояние, которое характеризуется интенсивной болью. Болевой синдром может привести к болевому шоку. У ребенка (особенно у грудничка) проявляется наиболее остро. В остальных случаях боли отсутствуют. Требуется дифференциальная диагностика с пиелонефритом и мочекаменной болезнью. Следующим симптомом является нарушения мочеиспускания. Проявляется по преимуществу поллакиурией, то есть пациент часто посещает туалетную комнату, но безрезультатно. Моча выходит по каплям или не выходит вообще. Так же появляются боли при мочеиспускании, сопровождается жжением, резями, как правило встречается редко.

У новорожденных возможны симптомы общей интоксикации организма, сопровождающиеся повышением температуры тела. Часто у этой категории пациентов наблюдается патологический процесс обеих почек. Как известно почки участвуют в регуляции артериального давления, что при нарушении этой функции может привести к повышению давления до существенных отметок (160/90 и более того). Причиной это становится нарушением клубочковой фильтрации. Развивается так называемая почечная гипертензия. На поздних стадиях развиваются симптомы почечной недостаточности. Перечень симптомов неполный. Перечень проявлений далеко не всегда развивается в комплексе. Возможно формирование 1–2 признаков. Поставка диагноза возможна только на основании объективного исследования.

Любое заболевание может привести к осложнениям, пиелозктазия не исключение. Возможные осложнения в связи со снижением почечной функции: развитие почечных воспалительных процессов; функция почки реализуется не в полной мере; тканевая почечная атрофия; склероз почки.

При выявлении пиелозктазии почек у плода или новорожденного ребенка медикаментозное лечение назначается не всегда. Если патология протекает бессимптомно, то врачи рекомендуют регулярно проводить контрольные УЗИ, как минимум один раз в три года и наблюдаться регулярно у врача, соблюдать правильное питание и конечно же остерегаться развития воспалительных заболеваний мочеполовых органов [1]. При появлении признаков прогрессирования патологии, которые выявляются на УЗИ, ребенку для начала назначаются курсы медикаментозной терапии, которые обеспечивают нормальный отток мочи и устраняют возникновение воспалительного процесса [5]. Если же пиелозктазия возникает вследствие мочекаменной болезни, то ребенку назначается строгая диета, предупреждающая образование конкрементов, и соответствующее лечение – консервативное или хирургическое. Если же медикаментозное лечение неэффективно, то за ним следует хирургическое вмешательство, после чего ребенок проходит полный курс реабилитации. У взрослых курс лечения очень схож с детьми. Лечение заболевания направлено в первую очередь на устранения причин, вызывающих расширение лоханок и на сохранение органа. По ходу операции устанавливают анастомозы по различным технологиям и проводят резекцию измененной лоханки.

Список литературы

1. Иванова И.Е., Трефилов А.А., Родионов В.А. Эколого-биохимические аспекты распространенности врожденных пороков развития почек у детей по данным массового ультразвукового скрининга // Ультразвуковая и функциональная диагностики: сборник тезисов V съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М., 2007. – С. 25–31.
2. Адаменко О.Б., Халепа З.А., Котова Л.Ю. Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определении тактики ведения детей // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 13–17.
3. Адаменко О.Б., Фёдоров К.К., Халепа З.А. Пренатальная диагностика нарушений уродинамики // Детская хирургия. – 2013. – № 13. – С. 11–15.
4. Никитина Н.А., Старец Е.А., Калашникова Е.А., Галич С.Р., Сочинская Т.В. Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, диагностика, лечение и профилактика / Н.А. Никитина [и др.] // Здоровье ребёнка. – 2013. – № 7 (50). – С. 85–87.
5. Минков И.П., Малютенко О.Ю., Крестина С.А. Опыт применения ультразвукового исследования для выявления пороков мочевой системы у детей при массовых обследованиях // Педиатрия. – 1991. – №5. – С. 84–88.

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Якупова К.И., Князева О.А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: kamila.yakupova12@mail.ru

Опухолевые маркеры (онкомаркеры) – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии, поскольку злокачественный рост сопровождается продукцией аномальных типов или уровней биологических веществ. По определению, введенному на 5-й Международной конференции в Стокгольме, биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами. Они представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). В настоящее время известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, и их количество постоянно растет. Однако, до сих пор не обнаружено универсальных и специфичных опухолевых маркеров для ранней диагностики рака, а также первичного скрининга в группах риска, не существует четкой системы внедрения маркеров в практику, нет дифференцированного подхода для диагностики того или иного вида злокачественной опухоли, которое могло бы оптимизировать обследование конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания. Поэтому требуются дальнейшие исследования, направленные на поиск новых маркеров онкопатологии.

Ключевые слова: рак, онкомаркеры, диагностика

ONKOMARKERA AND THEIR CLINICAL VALUE

Yakupova K.I., Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: kamila.yakupova12@mail.ru

Tumoral markers (oncomarker) – an important component of a diagnostic complex in oncology as malignant growth is followed by products of abnormal types or levels of biological substances. By the definition entered at the 5th International conference in Stockholm, biochemical tumoral markers are the substances formed by tumor cells and sekretiruyemy in biological liquids in which they can be quantitatively determined by noninvasive methods. They represent macromolecules, generally proteins with a carbohydrate or lipidic component. They differ from the connections produced by normal cages or qualitatively (opukholespetsifichny) or quantitatively (associated with a tumor, but attendees as well in normal cages). Now more than 200 connections relating to tumoral markers are known, and their quantity constantly grows. However, universal and specific tumoral markers for early diagnosis of cancer and also primary screening in risk groups still are not revealed, there is no accurate system of introduction of markers in practice, there is no differentiated approach for diagnostics of this or that type of a malignant tumor which could optimize inspection of the specific patient, carrying out monitoring and establishment of the forecast of a disease. Therefore the further researches aimed at finding new markers of an oncopathology are required.

Keywords: cancer, oncomarker, screening

Раковые заболевания занимают среди причин смертности населения второе место. В этой связи совершенствование высокотехнологической медицинской помощи людям с раковыми заболеваниями является приоритетным направлением для здравоохранения региона. Из числа выявленных онкологических больных пациенты с 1 и 2 стадией заболевания составляют около пятидесяти процентов, с 3 стадией – примерно 18% и с 4 стадией – 24%. При этом нужно понимать, что 4 стадия рака – в основном неуправляемая патология и этим людям можно только продлить жизнь путем лекарственного лечения, достаточно агрессивного и дорогостоящего. Иногда онкологические заболевания в такой поздней стадии лечатся, но это случается очень редко. Для того, чтобы определить конкретный вид онкологического заболевания, необхо-

димы как инструментальные, так и лабораторные исследования. Причиной позднего обращения за врачебной помощью является скрытое течение болезни до появления симптомов, когда человек приходит с уже образовавшимися метастазами в легких, костях, печени и других органах. Сегодня на учете у онкологов состоит более двадцати тысяч пациентов. На данный момент наиболее распространен рак молочной железы у женщин и рак легких у мужчин. Именно для этого функционирует программа раннего выявления онкологических заболеваний.

Клинико-лабораторные методы исследования занимают здесь одну из ведущих ролей.

Опухолевые маркеры (онкомаркеры) – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии [1, с. 960]. Злокачественный рост сопровождается продукцией

анормальных типов или уровней биологических веществ. В 1988 году в Стокгольме на 5-й Международной конференции по онкомаркерам человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образующиеся опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами». В настоящее время измерение уровня онкомаркеров широко используется в диагностике, лечении, мониторинге состояния и доклинического выявления рецидивов. К опухолевым маркерам относится большая группа факторов, концентрация которых в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Они представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). Они формируются внутри или на поверхности злокачественно трансформированных клеток, или же в результате индукции образуются в нормальных клетках. Речь может идти об антигенах, локализованных на поверхности мембран, метаболических ферментах или фрагментах цитоплазматических структур, которые освобождаются при гибели клеток. Часть онкомаркеров секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа [2, с. 440]. Опухолевые маркеры открывают новые возможности в лечении онкологических заболеваний: они позволяют дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определять стадию заболевания и главное – своевременно выявлять и диагностировать рецидив. Поэтому измерение уровня соответствующего маркера может решающим образом повлиять на эффективность лечения. В процессе исследования опухолевых маркеров нужно учитывать их информативность при различных формах рака, а также необходимое количество измерений. Специфичность отдельно определяемого опухолевого маркера довольно низкая, она повышается прежде всего при комбинировании нескольких маркеров. Существуют маркеры главные, второстепенные и дополнительные. Главным является маркер с высокой чувствительностью и специфичностью к определенному виду опухоли. Установление второстепенного маркера проводится, как правило, параллельно с определением главного маркера. Дополнительный маркер

обладает, как правило, более низкой чувствительностью при детекции данного заболевания, чем второстепенный, но бывает специфичным для конкретного органа (то есть имеет высокую органоспецифичность). Кроме того, возрастание его уровня связано с рецидивом опухоли.

Известно огромное количество различных классов веществ, которые могут рассматриваться как онкомаркеры при различных локализациях рака. К ним относятся ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним, гормоны, ферменты, продукты обмена – креатин, гидроксипролин, полиамины, белки плазмы – ферритин, церулоплазмин, β_2 -микроглобулин, цитокины, молекулы адгезии, металлопротеиназы, маркеры клеточного цикла, апоптоза, деградации внеклеточного матрикса и т.д. [3, с. 52]. В клинической практике используют около двух десятков онкомаркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью и рекомендованных к использованию группами экспертов различных стран. Сейчас известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, и их количество постоянно растет. Существует несколько принципов классификации онкомаркеров. С химической точки зрения их можно разделить на гликопротеины, полипептиды, углеводные детерминанты гликопротеинов, гликолипиды, белки, полиамины, иммуноглобулины и др. По биологической функции их делят на онкофетальные антигены, ферменты, гормоны, рецепторы и соединения, роль которых до конца не выяснена.

Существует классификация онкомаркеров по биологической функции:

1. Онкофетальные антигены: раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-1-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), специфический бета-1-протеин беременности, СА 125, СА 15–3, СА 19–9, СА 50, СА72–4.

2. Ферменты: кислая фосфатаза простаты, лактатдегидрогеназа, нейронспецифическая енолаза, тимидинкиназа, тканевый полипептидный антиген.

3. Гормоны: адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, плацентарный лактоген, кальцитонин, паратгормон, пролактин.

4. Рецепторы: прогестероновые, эстрогенные.

5. Другие соединения: ферритин, бета-2-микроглобулин, иммуноглобулины.

Большинство опухолевых маркеров относится к онкофетальным антигенам. Речь идет о веществах, которые обнаруживаются в относительно высоких концентраци-

ях в тканях эмбриона, где они появляются на поверхности дифференцирующихся клеток (дифференцировочные антигены) и играют важную роль в развитии плода. У взрослых людей их уровень значительно ниже, а биологическая функция неизвестна. При большинстве опухолевых заболеваний их концентрация заметно повышается. Характерно, что наиболее часто онкофетальные маркеры появляются при дифференцированных опухолях, а их уровень коррелирует с размером опухоли. Поэтому определение этих маркеров играет важную роль для диагностики, прогнозирования заболевания и контроля за ходом лечения. Обладающие ферментной активностью опухолевые маркеры – вторая по распространенности группа маркеров, которую можно разделить на две подгруппы. Первую образуют ферменты, характерные для развивающихся эмбриональных тканей. Их биологическая функция у взрослых не выяснена. Сюда относятся тканевый полипептидный антиген, тимидинкиназа, нейрон-специфическая енолаза.

Вторая подгруппа – это ферменты с установленной биологической функцией во взрослом организме, например, лактат-дегидрогеназа, кислая фосфатаза простаты.

Уровень маркеров первой подгруппы, как правило, повышается при состояниях, характеризующихся выраженной клеточно-пролиферативной активностью и низкой дифференциацией клеток, что позволяет использовать их для определения прогноза и стадии заболевания. Вторая группа является высокоспецифичной для дифференцированных опухолей, а потому ее применяют для определения локализации первичной опухоли, а также для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний. Следующим видом опухолевых маркеров являются гормоны, которые продуцируются специализированными эндокринными клетками (например, кальцитонин секретируется медулярной карциномой щитовидной железы, а тиреоглобулин – фолликулярной ее формой) или синтезируются эктопически (например, подобные АКТГ или ХГ соединения при бронхогенной карциноме). Эти маркеры наиболее часто применяют для контроля за ходом медикаментозного лечения в послеоперационном периоде. С ростом гормональноактивных опухолей увеличивается и количество их рецепторов. В отличие от предыдущих групп маркеров, которые обнаруживаются в сыворотке крови, в данном случае речь идет о тканевых маркерах, измерение которых проводят в биопсийном материале. Эти маркеры используют

для определения прогноза, а также для выбора наиболее подходящей терапии (например, при опухолях молочной железы). Последняя группа онкомаркеров, не обладающих ферментной либо гормональной активностью, относится к соединениям, продуцируемым нормальными тканями организма. Однако их концентрация резко возрастает как неспецифическая реакция организма на развитие опухоли (ферритин, в-микроглобулин, иммуноглобулины). Обнаруженная взаимосвязь между изменением уровня $C_3(H_2O)$ и ракового антигена СА-125 у больных раком яичников позволила отнести к маркеру онкопатологии различия в профиле спонтанного гидролиза C_3 компонента комплемента ($C_3(H_2O)$) в процессе инкубации сыворотки крови онкологических больных [4, с. 696]. Позже в экспериментах на животных была доказана также возможность использования данного показателя в качестве критерия эффективности проводимой терапии [5, с. 268]. При клинической оценке результатов определения опухолевых маркеров следует учитывать, что: опухолевые маркеры не являются органоспецифическими, можно лишь говорить о специфике в отношении определенного типа тканей. Так, повышенный уровень СА 19–9 может свидетельствовать о карциноме поджелудочной железы, однако этот же маркер могут продуцировать карциномы репродуктивных органов. Заболевания органов, влияющих на метаболизм онкомаркеров, таких как печень и почки, могут изменять результаты анализа; при длительном наблюдении пациентов решающим является не абсолютный показатель уровня маркера, а динамика изменения его концентрации.

Лабораторные показатели становятся информативными лишь тогда, когда их интерпретируют с учетом данных клинического наблюдения. Унификация методов обусловила преимущество в исследовании больного, избавила от дублирования лабораторных тестов, сократила время и повысила эффективность лабораторного обследования.

Таким образом, несмотря на широкое использование в практике, до сих пор не обнаружено универсальных и специфичных опухолевых маркеров для ранней диагностики рака, а также первичного скрининга в группах риска. Не существует дифференцированного подхода на основе многофакторного анализа диагностических тестов для того или иного вида злокачественной опухоли, которое могло бы оптимизировать обследование конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания. Все это требует проведения

дальнейших исследований, направленных на поиск новых маркеров онкопатологии.

Список литературы

1. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Ноберта У. Тица; гл. ред. русского издания проф. В.В. Меньшиков. – М.: «ЮНИМЕД-пресс», 2013. – 960 с.
2. Лабораторная диагностика / под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко. – М.: изд. «Реафарм», 2015. – 440 с.
3. Бастрон А.С. Особенности формирования патологии иммунной системы и оптимизация иммунологической помощи населению Челябинской и Тюменской областей: дис. ...

докт. мед. наук: 14.00.36 / Бастрон Александр Саламонович; [Место защиты: ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия»]. – Челябинск, 2016.

4. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камилов Ф.Х., Вахитов В.А. Взаимосвязь между изменением под действием химиотерапии уровня С3(Н₂О) комплемента и опухолеассоциированного антигена СА-125 в плазме крови больных раком яичников // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 46, №6. – С. 696–698.

5. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камилов Ф.Х. Особенности конформационных изменений С3 компонента комплемента в процессе его спонтанного гидролиза при неопластических процессах // Иммунология. – 2017. – №5. – С. 268–272.

УДК 366.636:614.283

РОЛЬ СМИ И СЕТИ ИНТЕРНЕТ В АНТИНАРКОТИЧЕСКОЙ ПРОПАГАНДЕ

Коваленко Д.А., Видюкова К.В., Тонких Л.В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград,
e-mail: dashulya_kovalenko@inbox.ru

В статье рассмотрены общие проблемы антинаркотической пропаганды в Российской Федерации, регулирования товарооборота наркотиков и психотропных веществ, антинаркотическая политика Российской Федерации и ее современное течение. Также в публикации отмечены три этапа антинаркотической профилактики, подробнее описывается универсальная профилактика (профилактика первичного употребления наркотиков и психотропных веществ). Приведены основные способы снижения интереса населения Российской Федерации к наркотикам и психотропным веществам. Указаны прямые ссылки на законодательные акты Российской Федерации, осуществляющие правовое регулирование и надзор за товарооборотом и пропагандой наркотических средств. Проведен краткий анализ основных способов распространения антинаркотической пропаганды в средствах массовой связи и сети Интернет, отмечены наиболее часто посещаемые гражданами Российской Федерации сайты и социальные сети, которые могут использоваться для продвижения антинаркотической пропаганды, приведена наглядная статистика и официальные результаты работы наркологической службы Российской Федерации в антинаркотической деятельности. В статье анализируется совершенно новый для российского информационного рынка вид периодических печатных изданий – газеты и специализированные журналы, которые направлены на освещение проблем зависимости от наркотиков и психотропных веществ.

Ключевые слова: антинаркотическая пропаганда, наркотики, наркотическая зависимость, антинаркотическая деятельность

THE ROLE OF THE MEDIA AND THE INTERNET IN ANTI-DRUG PROPAGANDA

Kovalenko D.A., Vidukova K.V., Tonkih L.V.

Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: dashulya_kovalenko@inbox.ru

The article deals with the general problems of anti-drug propaganda in the Russian Federation, the regulation of drug and psychotropic substances turnover, the anti-drug policy of the Russian Federation and its current course. The publication also noted three stages of anti-drug prophylaxis, describes in more detail universal prevention (prevention of primary use of drugs and psychotropic substances). The main ways of reducing the interest of the population of the Russian Federation to drugs and psychotropic substances are given. Direct references are made to the legislative acts of the Russian Federation, carrying out legal regulation and supervision of commodity circulation and the propaganda of narcotic drugs. A brief analysis of the main methods of disseminating anti-drug propaganda in the mass media and the Internet was carried out, the most frequently visited by Russian citizens websites and social networks that can be used to promote anti-drug propaganda are noted, visual statistics and official results of the work of the narcological service of the Russian Federation in anti-drug activities are given. The article analyzes a completely new type of periodicals for the Russian information market – newspapers and specialized magazines that focus on the problems of dependence on drugs and psychotropic substances.

Keywords: anti-drug propaganda, drugs, drug addiction, anti-drug actions

Одной из глобальных проблем современного общества как в России, так и во всем мире в целом является наркотическая зависимость. По официальным данным на 2018 год в нашей стране насчитывается около 5 миллионов наркозависимых. Каждый из них способен «подсадить на иглу» в среднем 5 человек в год. В России, по сообщению ФСКН, каждый день умирает 80 человек от употребления наркотиков, более 250 человек становятся наркозависимыми, средний возраст приобщения к наркотикам составляет 15–17 лет. Большинство исследователей сходятся во мнении, что практически невозможно излечиться от наркозависимости полностью, лишь достигнуть более или менее стойкой ремиссии. Поэтому все больше внимания уделяют именно профилактике первичного употребления наркоти-

ков, главную роль в которой играет антинаркотическая пропаганда и социальные меры воздействия [1].

Антинаркотическая функция – специализированное направление деятельности, нацеленное на установление контроля оборота и реализации наркотических препаратов и психотропных веществ, на его предупреждение, выявление и пресечение, а также сокращение числа наркозависимых.

Главным регулятивным звеном данного вопроса является государство. В соответствии с Федеральным законом от 08.01.1998 года № 3–ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» одним из основных принципов политики государства в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ и в области противодействия их незаконному обороту

выступает стимулирование деятельности, направленной на антинаркотическую пропаганду [2]. Само действие антипропаганды сосредоточено на развитие стойкого негативного восприятия к психотропным веществам у всех поколений населения страны, а также на формирование здорового образа жизни, включая приобщение к занятиям физической культурой и спортом.

Согласно концепции государственной антинаркотической политики Российской Федерации от 16.10.2009 года, профилактика наркомании разделяется на три пункта: первичная (универсальная), вторичная (селективная) и третичная [3]. Подробно рассмотрим именно первичную профилактику.

Первичная профилактика нацелена на предупреждение начала употребления наркотиков лицами, которые ранее их не употребляли. Меры профилактики направлены на общую популяцию населения Российской Федерации, включая детей, подростков, молодежь и носят социальный характер. В ее задачи входят: ранее обнаружение лиц, склонных к первичному употреблению наркотиков и предупреждение непосредственно употребления; формирование отрицательного мнения о психотропных веществах и мотивация к здоровому образу жизни, а также личной ответственности за свое поведение. Цель данной профилактики – снижение группы риска употребления наркотических средств и спроса на них.

Некоторыми способами совершенствования профилактики первичного употребления наркотиков среди населения государством являются: организация просветительской работы и антинаркотической пропаганды; формирование негативного отношения к наркомании и ее последствиями через СМИ, Интернет и социальную рекламу; организация государственной поддержки деятельности объединений, занимающихся антинаркотической деятельностью.

На сегодняшний день антипропаганда наркотических средств реализуется в основном двумя способами: действием СМИ и сетью Интернет. Каждый из них в статье разбирается отдельно.

Средства массовой информации (СМИ) – один из мощнейших методов влияния на выбор человека в совершенно различных жизненных сферах. Они играют довольно важную роль в становлении мировоззрения, привычек и менталитета современного общества в целом. Именно из средств массовой информации люди черпают информацию, получают новые знания и формируют собственное мнение, основываясь на тех сведениях, которые им

предоставляются посредством телевидения или книжных, журнальных изданий.

Согласно анализу, по теме наркомании в российских СМИ за 2018 год зафиксировано около 168 800 сообщений. Наиболее обсуждаемыми стали вопросы одобрения россиянами введения уголовной ответственности за прием наркотических средств и поддержание Государственной думой инициативы о наказании за употребление наркотиков.

Существуют некоторые принципы, регулирующие деятельность СМИ, которые устанавливают ограничения и запреты при освещении проблем распространения наркомании. В 1988 году Генеральной Ассамблеей ООН был определен перечень сцен и сюжетов, использование которых в публикациях может привести к негативным последствиям. К нему было отнесено следующее:

- использование неполной или вводящей в заблуждение терминологии в отношении наркотиков (искусственное определение действия наркотика как «сильное» или «слабое»);
- сообщение об употреблении наркотиков известными личностями;
- восхваление наркотических средств в печатных изданиях, кино, музыке и т.д.;
- привлечение внимания к огромным прибылям, связанным с незаконной реализацией наркотиков;
- выступления за легализацию немедицинского использования наркотиков и т.п.

Идейная составляющая борьбы средств массовой информации с употреблением наркотиков нацелена на создание антинаркотического климата в обществе, повсеместного неприятия наркотиков и на этой основе объединения всех здоровых сил. При активной реализации своих редакционных и организационных функций СМИ активизируют участие различных субъектов антинаркотической деятельности с целью осуществления процессов образовательной, воспитательной, трудовой деятельности [4–6].

За последнее время в средствах массовой информации стали размещать гораздо более обширные материалы, связанные с антипропагандой наркотиков. Условно их можно разделить на следующие группы: размышления об аспектах наркомании как социального явления; сведения о преступлениях, совершенных лицами в состоянии наркотического опьянения; материалы рекламного характера о методах и формах наркологической помощи; материалы по практике и политике антинаркомании и т.п.

Большое распространение получили специализированные журналы, занимаю-

щиеся антинаркотической деятельностью [7]. Одна из особенностей такой тематики изданий – наличие редакционных советов и редакционных коллегий, в которые входят известные специалисты-практики в сфере наркологии и имеющие научные степени теоретики. Помимо специфической направленности и определенной подачи материала отличительной чертой также является и то, что издателями журналов являются общественные организации, благотворительные фонды или медицинские центры реабилитации.

Наиболее известные издания на данный момент – газета и научно-популярный журнал «Независимость личности», выпускаемые Российской наркологической лигой совместно с Московским научно-практическим центром наркологии и научно-практический журнал «Наркология» – печатный орган Ассоциации наркологов, который издается под руководством Российской академии наук. Данные издания распространяются не только в профессиональной сфере, но и среди населения. В них находят место публикации результатов докторских и кандидатских диссертаций по темам наркомании, актуальной информации в данной сфере, различных исследований и методов антипропаганды наркотиков.

Однако по результатам проведенного нами опроса, актуальность антинаркотических журналов среди молодежи не наблюдается. Более того, 72 % опрошенных никогда не слышали о таких изданиях, а остальная часть утверждает, что слышала, но не интересовалась. Следовательно, распространение таких журналов стоит увеличить путем рекламы или просвещения населения, так как информация, заключенная в них, довольно обширна и действенна в сфере антипропаганды наркотиков.

Вторым способом распространения антинаркотической пропаганды является сеть Интернет – огромная площадка для размещения информации в любых формах и видах. Антипропаганда в интернете необходима, т.к. на 70% бизнес по продаже наркотиков перебрался именно в сеть [8]. По результатам нашего исследования среди молодежи именно сеть интернет является самым действенным пространством для антипропаганды психотропных веществ.

Информационная профилактика наркомании в киберпространстве необходима, так как оно должно быть безопасным. В большинстве субъектов Российской Федерации наркологическая служба активно работает в сети Интернет с целью снижения спроса на наркотические средства, первичной профилактики и информирования населения об

учреждениях и организациях, оказывающих помощь по наркологическому профилю. Основное преимущество – участие в информационно-пропагандистской деятельности грамотных специалистов, известных психиатров-наркологов, сотрудников научно-исследовательских центров наркологии, врачей, психологов и социальных работников.

За первую половину 2018 года количество материалов антинаркотической направленности, которые были размещены на официальных сайтах органов здравоохранения, превысило тысячу; на официальных Интернет-ресурсах медицинских организаций наркологического профиля – в два с половиной раза больше, а именно 2824 публикации; и еще масштабнее действие специалистов наркологической службы в проведении антинаркотической профилактики прослеживалось на других интернет-сайтах – около 4000 публикаций. Материалы антинаркотической тематики размещаются не только на разных сайтах сети Интернет, но и в популярных социальных сетях, таких, как «ВКонтакте», «Одноклассники», «Instagram», «Facebook» и т.д. Именно эти сайты являются основным методом воздействия на сознание подрастающего поколения и молодежи, так как их посещают каждый день около половины россиян и число просмотров записей на этих площадках составляет около 9 млн раз в сутки.

Материалы антинаркотической пропаганды в сети Интернет представлены огромным спектром как текстовой, так и аудио- и визуальной информацией, продукцией мультимедиа информационного, воспитательного, профилактического и научно-популярного характера, такой как интервью, статьи, новости; фильмы, ролики, баннеры; митинги, интернет-рубрики, онлайн-тесты, анкеты.

Нельзя не отметить действенность такого способа по борьбе с наркотиками, как ограничение доступа к некоторым сайтам в сети Интернет. С 2012 года начала работу единая автоматизированная информационная система «Единый реестр доменных имен, указателей страниц сайтов и сетевых адресов», которая позволяет определять сайты, содержащие запрещенную для распространения в Российской Федерации информацию [9]. К такой относится: информация о способах и методах разработки, изготовления и использования, местах приобретения психотропных веществ. Данные меры поспособствовали не только защите населения от противоправной информации в сети Интернет, но и предупреждению размещения на сетевых пространствах информации пронаркотического содержания.

Интернет-пространство активно используется с целью пропагандистской, информационной, профилактической, организационной и научно-исследовательской деятельности. К тому же важным фактором является то, что все осуществляемые проекты по теме антинаркотической пропаганды имеют общую цель и носят системный характер. А единый план проведения мероприятий по первичной профилактике повышает эффективность работы антинаркотических программ. Именно это позволяет сделать информацию о влиянии наркотиков на человека и последствиях их употребления более доступной и понятной для всего населения нашей страны.

Антинаркотическая деятельность в сети Интернет и СМИ – это неотъемлемая часть государственной политики по борьбе с наркоманией. Главная задача этой деятельности – выработка у общества стойкого иммунитета к всевозможным формам распространения наркотиков, представление их как оружие массового поражения, которое причиняет огромный вред здоровью всего человечества. Однако у нее есть существенные недостатки, так как около половины нами опрошенных респондентов (47%) не видят устойчивые результаты антипропаганды – проблема наркотической зависимости на сегодняшний день все еще остается актуальной. Из этого следует вывод, что государственной политике по антинаркотической пропаганде еще есть куда совершенствоваться, а мы можем лишь сами помочь обществу путем большей социальной ответственности и понимания последствий употребления наркотических средств.

Список литературы

1. Щербакова Т.Н. Социальные, медицинские и экологические аспекты наркомании // Экологические и медицинские проблемы городских экосистем и пути их решения: Материалы научно-практической конференции, 2017. – С. 190–194.
2. Федеральный закон от 8 янв. 1998 г. № 3–ФЗ (в ред. от 27 июля 2007 г.) «О наркотических средствах и психотропных веществах» // СЗ РФ. – 1998. – № 2. – Ст. 219.
3. Стратегия государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года // Российская газета. – 2010. – 15 июня. – № 5207.
4. Выступление В. П. Иванова на заседании ГАК, 24.12.2014 // Нет наркотикам: информационно-публицистический ресурс. [Электронный ресурс]. URL: http://www.narkotiki.ru/5_75757.html (дата обращения: 03.02.2019).
5. Никитин С.А., Щербакова Т.Н. Без будущего // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2003. Т. 59. № 9. С. 13–18.
6. Никитин С.А., Щербакова Т.Н. Некоторые социальные аспекты наркомании и токсикомании // Социальная работа и обеспечение занятости как профилактика девиантного поведения молодежи. – Волгоград, 1996. – С. 38–39.
7. Ищенко Н.В. Российская пресса как фактор антинаркотической деятельности: дис. ... канд. филол. наук. – М., 2007. – 243 с.
8. Алексеева М.С., Осеева Н.А. Молодежь и наркотики: актуальность, состояние, перспективы профилактики наркомании посредством интернет-ресурсов // Актуальные вопросы современной науки. – 2008. – №2. – С. 169–177.
9. Об информации, информационных технологиях и о защите информации: федер. закон № 149ФЗ: [принят 27.07.2006: с изм. и доп.] // СЗ РФ. 2006. № 31 (ч. I). Ст. 3448. ISSN 15600580. 3. О единой автоматизированной информационной системе «Единый реестр доменных имён, указателей страниц сайтов в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» и сетевых адресов, позволяющих идентифицировать сайты в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», содержащие информацию, распространение которой в Российской Федерации запрещено»: постановление Правительства РФ № 1101: [принято 26.10.2012: с изм. и доп.] // СЗ РФ. 2012. № 44. Ст. 6044. ISSN 15600580.