

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

научно-практический журнал

**УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

---

scientific practical journal

**UNIVERSITY CLINIC**

**№ 3 (28), 2018**

**Главный редактор**

Игнатенко Г.А.

**Зам. главного редактора**

Колесников А.Н.

**Ответственный секретарь**

Смирнов Н.Л.

**Редакционная коллегия**

Абрамов В.А. (Донецк)

Васильев А.А. (Донецк)

Ватутин Н.Т. (Донецк)

Джоджуа А.Г. (Донецк)

Дубовая А.В. (Донецк)

Дядык А.И. (Донецк)

Зинкович И.И. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Коктышев И.В. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Чурилов А.В. (Донецк)

**Редакционный совет**

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Седаков И.Е. (Донецк)

Селезнев К.Г. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

**Университетская Клиника**  
научно-практический журнал**University Clinic**  
scientific practical journal

№ 3 (28), 2018

**Учредитель журнала**ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский  
университет имени М. Горького»**Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации**

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

**Издатель журнала**ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский  
университет имени М. Горького»**Адрес редакции и издателя**

83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций (Приказ МОН ДНР № 1466 от 26.12.2017 г.)

Журнал зарегистрирован и индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, Index Copernicus International (ICI)

Рекомендовано к изданию  
Ученым советом

ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Подписано в печать 31.08.2018

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Отпечатано в типографии ФЛП Кириенко С.Г. с оригинал-макета заказчика. Свидетельство о государственной регистрации физического лица-предпринимателя № 40160 серия АА02 от 05.12.2014 г. 83014, г. Донецк, пр. Дзержинского, 55/105.

## Содержание

А.А. Оприщенко, А.В.Кравченко, Л.И. Донченко, А.А. Штутин, М.Д. Вдовиченко, Л.С. Павловец ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧ- НИКОВОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ У РАНЕНЫХ С БОЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО КОНФЛИКТА В ДОНБАССЕ ..... 7	Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, Е.С. Гасендич, М.А. Эль-Хатиб, Н.О. Реутова О ВОПРОСАХ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ..... 68
Д.В. Чуркин, О.С. Антропова, Д.О. Ластков, В.Ш. Мамедов ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МАРШРУТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП..... 13	А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко, А.Г. Маноченко БЕТА АМИЛОИД КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕ- ГЕНЕРАЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ..... 78
Г.А. Игнатенко, Ю.А. Талалаенко, А.С. Прилуцкий СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ ..... 18	А.С. Димитриев, Н.О. Ковальчук, Е.Б. Соловьёв СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИОПАТИИ ПРИ ПРИЕМЕ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ..... 85
Л.А. Левченко, Т.М. Клименко, И.Г. Герасимов ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДАННЫХ РЕНТГЕНОЛО- ГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ..... 26	И.В. Василенко, В.В. Глинкин ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ГРАНУЛЕМ ЗУБОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ ..... 88
А.В. Налетов, Ю.С. Вьюниченко, О.Г. Горшков ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ ..... 36	А.И. Дядык, А.Э. Багрий, В.Б. Гнилицкая, А.Л. Христуленко, И.И. Здиховская, Т.Е. Куглер, И.В. Ракитская, А.А. Калуга ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЕТЕНТНОСТНЫХ ПОДХОДОВ..... 91
Г.А. Игнатенко, Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ..... 40	М.А. Егорова, А.В. Чурилов, Ю.А. Талалаенко, Е.Д. Мирович ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ НА КАФЕДРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ КАК СПОСОБ АКТИВИЗАЦИИ УЧЕБНО-ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ..... 95
А.А. Оприщенко, А.В. Кравченко, К.А. Бодаченко, А.А. Штутин ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНА- МИКИ ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ ГОЛЕНИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ..... 47	Е.И. Беседина, В.А. Мельник, Ю.А. Лыгина, А.Р. Коцюрба, А.Б. Лыгин ФОРМИРОВАНИЕ БАЗЫ ЗНАНИЙ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ» С УЧЕТОМ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА ..... 99
Г.А. Игнатенко, Н.М. Енгенов ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ..... 52	А.Г. Джоджуа, М.Б. Первак, Р.В. Басий, С.М. Тетюра ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СРЕДА КАК СРЕДСТВО ПОДГОТОВКИ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИ- ЦИНСКОГО ВУЗА К ПЕРВОМУ ЭТАПУ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИТОГОВОЙ АТТЕСТАЦИИ – КОМПЛЕКСНОМУ ТЕСТОВОМУ ЭКЗАМЕНУ ..... 103
Т.В. Ширина ХАРАКТЕР ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ, НАХОДИВШИХСЯ В СТРЕССОГЕННЫХ УСЛОВИЯХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ ..... 59	Э.Б. Яковлева, С.В. Чермных, И.В. Бабенко-Сорокопуд, С.Г. Демишева, А.А. Корж ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА..... 107
О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ..... 63	

## Глубокоуважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Очередной номер «Университетской клиники» публикуется после начала нового учебного года. Для всех без исключения образовательных организаций анализ прошедшего и построение планов на будущее связано именно с учебным, а не календарным годом. В связи с этим колонку редактора хочу посвятить итогам работы нашего университета в истекшем учебном году.

С 1 марта 2018 г. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького переименован в Государственную образовательную организацию высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО).

Наш университет получил Лицензию министерства образования и науки Донецкой Народной Республики на осуществление всех заявленных видов образовательной деятельности – довузовское, додипломное и последипломное образование. Также получено Свидетельство министерства образования и науки Донецкой Народной Республики об аккредитации основных образовательных программ сроком на 10 лет. Сейчас проходит процедура аккредитации наших программ в Российской Федерации. Эти процессы потребовали значительных усилий всего коллектива. За что хочу выразить вам, уважаемые коллеги, свою благодарность.

Произошли существенные структурные изменения. Решением Ученого совета проведена реорганизация структурных подразделений (кафедр). Таким образом, в нашем университете с 1 сентября 2018 г. функционируют 78 кафедр, из них 54 – клинические. В прошлом учебном году было 72 кафедры, 53 – клинические.

С 1 апреля 2018 г. образован «Факультет довузовского образования» и «Медицинский колледж». А с 1 июля 2018 г. в состав нашего университета вошел «Республиканский медицинский лицей-интернат с углубленным изучением естественных наук».

Таким образом, уже сформирован Медицинский учебно-научный методический комплекс, в состав которого вошли: ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», включая Республиканский медицинский лицей-интернат с углубленным изучением естественных наук, медицинский колледж, Центр довузовской подготовки, народный университет «Юный медик». В данный комплекс в ближайшее время войдут классы химико-биологического и биологического



профилей обучения системы среднего общего образования. В настоящее время проводится активная работа по формированию медицинских классов в школах.

Это позволит нам проводить на высоком качественном уровне профориентационную работу, готовить школьников к поступлению в медицинский вуз, осуществлять среднее и высшее профессиональное медицинское образование.

За прошедший год нами опубликовано около 900 статей в рецензируемых периодических научных изданиях. При этом 90% из них – в Донецкой Народной Республике и Российской Федерации. Количество статей довольно значительное. Но, к сожалению, не все работы отличаются научной новизной и существенной актуальностью. Некоторые работы – для статистики. Поэтому прошу главных редакторов наших периодических рецензируемых научных изданий уделять особое внимание именно качеству публикуемых материалов.

На сегодня в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК ДНР включено 6 периодических научных изданий нашего университета: «Университетская клиника», «Медико-социальные проблемы семьи», «Новообразования», «Вестник гигиены и эпидемиологии», «Архив клинической и экспериментальной медицины» и «Торсуевские чтения».

Научно-координационным советом нашего университета принято решение сопровождать каждую научную статью международным цифровым идентификатором – так называемым индексом DOI (Digital Object Identifier). В насто-

ящее время этот идентификатор является наиболее надежным и всемирно признанным средством идентификации и поиска научных данных, размещенных в сети Интернет. В настоящее время всем статьям, публикуемым в журналах «Университетская клиника» и «Новообразования», присваивается индивидуальный идентификатор DOI.

Научная деятельность многогранна. Один из ее обязательных аспектов – подготовка квалифицированных научно-педагогических кадров. И важную роль играют аспирантура и институт соискательства.

В нашем университете функционируют 5 диссертационных советов по 12 научным специальностям для защиты кандидатских и докторских диссертаций.

Мы продолжаем расширять международную научную деятельность.

За отчетный период профессорско-преподавательский состав ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО с 33 докладами принимал очное, заочное и on-line участие в 82 международных научных конференциях, конгрессах, форумах. В зарубежных научных сборниках опубликовано 120 работ наших сотрудников.

В 2017-2018 учебном году в нашем университете состоялись 23 республиканские научно-практические конференции и 28 внутривузовских научно-практических конференций. В 7 конференциях приняли участие представители Российской Федерации, в 2 – Белоруссии и Казахстана, в 1 – Франции, Катара и Украины.

15 и 16 ноября 2017 года в нашем университете прошел Первый Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... болезнь». Его участниками были более 3 000 делегатов – медицинских специалистов из Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики и Российской Федерации.

Форум стал значимым событием, объединив представителей власти, органов управления здравоохранением, руководителей медицинских вузов, известных ученых и практикующих врачей в обсуждении актуальных вопросов и дальнейшего развития медицины. За 2 дня было заслушано более 260 докладов на 10 площадках форума.

Общество молодых ученых и студентов нашего университета при содействии ректората организовало и провело 17-18 мая юбилейный 80-й Международный медицинский конгресс молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». Работа Конгресса продолжалась два дня в 5-ти секциях. Всего было представлено более 50 докладов.

Одним из направлений деятельности Уни-

верситета является внедрение дистанционного медицинского образования и научно-практического сотрудничества с коллегами из ближнего и дальнего зарубежья. В Университете был создан комитет по проведению on-line конференций. В 2017 году было проведено 5 международных научно-практических on-line конференций с коллегами из Забайкальского государственного университета (г. Чита), Монгольского национального университета медицинских наук (г. Улан-Батор, Монголия), Полесского государственного медицинского университета (г. Пинск, Беларусь), Крымской медицинской академии им. С.И. Георгиевского, Луганского государственного медицинского университета им. Святителя Луки. В рамках этих конференций наши ученые обменялись опытом с зарубежными коллегами по вопросам формирования здорового образа жизни у студентов и подростков, сохранения эстетического здоровья мужчин и женщин, организации инклюзивного образования, профилактики заболеваний и многим другим актуальным проблемам. Наши сотрудники сделали на этих конференциях 13 докладов.

В университете продолжается развитие международного сотрудничества с зарубежными высшими учебными и научно-исследовательскими учреждениями. Было заключено ещё 5 соглашений о сотрудничестве с Кабардино-Балкарским государственным университетом им. Х.М. Бербекова, Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом, Сургутским государственным университетом, Юго-Осетинским государственным университетом им. А.А. Тибилова, Луганским государственным медицинским университетом имени Святителя Луки. Также был заключен договор о сотрудничестве между Национальным медицинским исследовательским центром онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва) и Республиканским онкологическим центром имени профессора Г.В. Бондаря (г. Донецк). В ближайшее время планируется подписание соглашения с Государственным медицинским университетом города Семей (Республика Казахстан).

Обмену информацией, повышению авторитета ученых университета способствует участие сотрудников и обучающихся нашего университета в международных научно-практических и учебных мероприятиях. Так, 50 наших сотрудников и обучающихся использовали возможности Интеграционной программы при содействии Русского Центра, и приняли участие в конференциях, конгрессах, форумах, олимпиадах, которые проводились в медицинских вузах и медицинских учреждениях Российской Федерации.

Наш университет, в моем лице, принимал активное участие в Общих собраниях Ассоциации «Совет ректоров медицинских и фармацевтических высших учебных заведений» Российской Федерации, а также в Парламентских слушаниях в Государственной Думе Российской Федерации на тему «О стратегическом планировании развития образования».

Уважаемые коллеги! В целом, можно считать, что прошлый год был вполне успешным.

Но мне кажется, что главное – не только количество поступивших абитуриентов, пролеченных больных, написанных статей, полученных дипломов и завоеванных медалей, но и по-

явление у нас чувства стабильности нашего общества, укрепление чувства уверенности в своих силах, формирование чувства надежды в завтрашнем дне.

Я уверен в том, что коллектив Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького выполнит все поставленные задачи.

Потому, что мы – один коллектив, одна команда, одна семья.

Мы работаем все вместе.

А как говорил Генри Форд:

*«Собраться вместе – это начало,  
оставаться вместе – это прогресс,  
работать вместе – это успех».*

Главный редактор,  
член-корреспондент НАМНУ



Григорий Игнатенко

УДК 576.8-577.1 - 616-001.45-617.57/58:355.01(477.62)  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).230

**А.А. Оприщенко, А.В.Кравченко, Л.И. Донченко,  
А.А. Штутин, М.Д. Вдовиченко, Л.С. Павловец**

Республиканский травматологический центр, Донецк

## **ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ У РАНЕННЫХ С БОЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО КОНФЛИКТА В ДОНБАССЕ**

Огнестрельные ранения конечностей составляют до 70% в структуре боевых повреждений [1, 2]. Применение современных видов вооружений в локальных конфликтах привело к значительному увеличению тяжести ранений [1, 2]. Известно, что любая травма уже с первых минут активизирует стресс-реакцию и иммунный ответ, выраженность и продолжительность которых зависят от силы и длительности воздействия и масштаба повреждения тканей [3]. Особенности взаимодействия регуляторных систем организма определяют течение и исход травмы и зависят от тяжести повреждений. Тяжелая травма, как правило, приводит к нарушению взаимодействия иммунной и нейроэндокринной систем и развитию различных осложнений [4]. Имеются сведения о том, что глюкокортикоидные гормоны оказывают либо стимулирующий, либо депрессивный эффект на иммунную систему в зависимости от концентрации глюкокортикоидного гормона в крови. Относительно низкие концентрации кортизола оказывают иммуностимулирующее действие, сдвигая соотношение Т-хелпер/Т-супрессор в сторону преобладания Т-хелперной активности. Высокие концентрации глюкокортикоидов оказывают иммуносупрессивное действие, причём интенсивность иммуносупрессии прямо пропорциональна концентрации гормона в крови. Они угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В-субпопуляций лимфоцитов, вызывают апоптоз лимфоидных клеток и тем самым снижают количество лимфоцитов в крови. Глюкокортикоиды также тормозят продукцию антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов [5,6,7]. Вместе с тем следует отметить,

что влияние кортизола на иммунный ответ при травме неоднозначно и зависит не только от тяжести травмы, но и состояния нейроэндокринной и иммунной систем до травмы. В частности, Cohen S. et al. утверждают, что длительный стресс меняет эффективность кортизола в плане регуляции воспалительного ответа, поскольку иммунные клетки становятся нечувствительными к его регулируемому эффекту, в результате чего у пациентов снижается противомикробная защита, удлиняются сроки заживления ран [8]. В литературе сведения относительно особенностей стресс-реакции и иммунного ответа, а также их взаимодействия в динамике лечения боевой травмы весьма немногочисленны [9,10].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить изменения содержания кортизола и показателей иммунитета у раненых с огнестрельными ранениями конечностей в динамике острого и раннего посттравматического периода.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведено клинично-лабораторное обследование 83 раненых с боевыми повреждениями конечностей, находившихся на лечении в Республиканском травматологическом центре в период 2016-2017 гг. Все раненые были мужчины, средний возраст  $32,7 \pm 4,3$  года (20-48). Пулевые ранения имели место у 29 (34,94%) пострадавших, взрывная травма – у 54 (65,06%). Изолированные повреждения сегментов опорно-двигательного аппарата установлены у 34 (40,97%) раненых, множественные - 31 (37,35%),

© А.А. Оприщенко, А.В.Кравченко, Л.И. Донченко,  
А.А. Штутин, М.Д. Вдовиченко, Л.С. Павловец, 2018  
© Университетская Клиника, 2018

сочетанные - 18 (21,69%). Шок 2-3 степени имел место у 4 (4,82%) раненых. Общая тяжесть состояния раненых оценивалась по шкале ВПХ-СП и составила  $18,7 \pm 2,3$  баллов (12-27). Сопутствующая терапевтическая патология была зафиксирована у 5 (6,02%) человек - преимущественно хронические заболевания пищеварительного тракта и мочевыводящих путей. Средний срок доставки раненых в клинику составил  $98,7 \pm 11,2$  мин. (50-190). По локализации доминирующих повреждений сегментов конечностей раненые распределились следующим образом: 54 (65,06%) - с повреждениями нижних конечностей, 29 (34,94%) - с повреждениями верхних конечностей и плечевого пояса. Открытые переломы длинных костей конечностей III В типа по классификации Gustilo-Andersen были диагностированы в 68 (81,93%) случаях. В 12 (14,46%) наблюдениях определялись переломы длинных костей типа III С и разрушение сегментов.

При поступлении все раненые обследовались стандартными физикальными и рентгенографическими методами, выполнялись общие клинические лабораторные и инструментальные исследования. В течение первых 8 часов пребывания в клинике все раненые были оперированы - производили первичную хирургическую обработку (ПХО) повреждений, туалет поверхностных и мелких непроникающих ран, различные виды специализированных вмешательств. Первичные ампутации были выполнены в 9 (10,84%) наблюдениях. Гемотрансфузии использовали у 48 (57,83%) раненых.

Клинико-лабораторное обследование раненых проводилось в период 1-3, 7, 14, 21 и 28 суток после травмы и предусматривало определение содержания кортизола в сыворотке крови и показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Содержание кортизола в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализатора «MULTISKAN EX».

Оценка иммунологической реактивности организма проводилась в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка иммунного статуса человека» под редакцией Р.В.Петрова и соавт. [11] и включала анализ отдельных звеньев иммунной системы: Т- и В-лимфоцитов, регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с хелперной (теофиллинустойчивые) и супрессорной (теофиллинчувствительные) активностью.

С учетом того, что стресс реакция и иммунный ответ на любое повреждение определяются особенностями функциональной активности данных регуляторных систем до получения травмы, проведена оценка содержания кортизола и состояния иммунной системы у 20 здо-

ровых военнослужащих, находящихся в зоне боевых действий, которые и составили контрольную группу. В качестве нормы были использованы показатели аналогичного обследования 19 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.

Результаты клинико-лабораторных исследований обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft). Использовались методы описательной статистики и корреляционный анализ.

Во всех случаях было получено информированное согласие на проведение исследований, использование материалов лечения и исследований в научно-исследовательской работе и профессиональных публикациях. Данное исследование является фрагментом плановой НИР РТЦ и одобрено местной комиссией по биоэтической экспертизе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в группе здоровых военнослужащих содержание кортизола в сыворотке крови достоверно превышало показатели нормы. Этот факт свидетельствовал о повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы здоровых военнослужащих и наличии у них состояния хронического стресса (см. табл.). Естественно, что изменения гормональной регуляции оказывали существенное влияние на состояние иммунной системы здоровых военнослужащих. У них отмечалось повышенное относительно нормы содержание в периферической крови лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также дисбаланс в соотношении регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, который характеризовался повышенным содержанием Т-хелперов и дефицитом Т-супрессоров (табл.). Корреляционный анализ установил умеренные положительные взаимосвязи между уровнем кортизола и содержанием в периферической крови лимфоцитов ( $r=0,41$ ;  $P<0,05$ ) и показателем степени иммунодефицита - Лейко-Т-индексом ( $r=0,45$ ;  $P<0,05$ ), что позволяет констатировать факт модулирующего воздействия кортизола на лимфоидное звено иммунной системы здоровых военнослужащих. В то же время следует учитывать, что в условиях хронического стресса и повышенного уровня кортизола иммунные клетки изменяют свою чувствительность к кортизолу, что может обусловить более длительную по времени воспалительную реакцию в случае травмы.

Сравнительный анализ содержания кортизола у раненых в динамике их лечения установил, что в период 1-3 суток после травмы уровень данного гормона в 2,5 раза превышал пока-



Таблица.

Изменения содержания кортизола и иммунологических показателей у пострадавших с боевой травмой конечностей в динамике лечения

Показатели	Норма	Здоровые военнослужащие	Сроки обследования раненых (сутки)				
			1-3	7	14	21	28
Кортизол, нмоль/л	378,0 ±35,5	696,27 ±53,5 <sup>#</sup>	1540,4 ±156,0 <sup>**</sup>	1455,1 ±135,8 <sup>**</sup>	1409,1 ±129,1 <sup>**</sup>	1469,9 ±141,3 <sup>**</sup>	1446,2 ±129,0 <sup>**</sup>
Иммунологические показатели							
Лейкоциты, Г/л	5,52 ±0,40	7,64 ±0,38 <sup>#</sup>	11,28 ±0,44 <sup>**</sup>	9,96 ±0,46 <sup>**</sup>	9,29 ±0,49 <sup>**</sup>	8,59 ±0,67 <sup>#Δ</sup>	8,47 ±0,41 <sup>#Δ∇</sup>
Лимфоциты, кл/мкл×10 <sup>5</sup>	2,15 ±0,13	2,79 ±0,19 <sup>#</sup>	3,39 ±0,18 <sup>**</sup>	3,57 ±0,18 <sup>**</sup>	3,70 ±0,17 <sup>**</sup>	3,15 ±0,19 <sup>#</sup>	3,28 ±0,20
Т-лимфоциты, кл/мкл×10 <sup>5</sup>	1,54 ±0,11	2,25 ±0,16 <sup>#</sup>	2,99 ±0,17 <sup>**</sup>	3,14 ±0,17 <sup>**</sup>	3,28 ±0,15 <sup>**</sup>	2,80 ±0,18 <sup>**</sup>	3,06 ±0,16 <sup>*</sup>
В-лимфоциты, кл/мкл×10 <sup>5</sup>	0,48 ±0,03	0,60 ±0,03 <sup>#</sup>	0,84 ±0,06 <sup>**</sup>	1,02 ±0,09 <sup>**</sup>	0,90 ±0,07 <sup>**</sup>	0,73 ±0,07 <sup>#∇</sup>	0,90 ±0,09 <sup>*</sup>
Т-хелперы, кл/мкл×10 <sup>5</sup>	1,24 ±0,10	2,18 ±0,13 <sup>#</sup>	2,75 ±0,17 <sup>**</sup>	3,03 ±0,16 <sup>**</sup>	3,11 ±0,15 <sup>**</sup>	2,66 ±0,17 <sup>**</sup>	2,99 ±0,17 <sup>*</sup>
Т-супрессоры, кл/мкл×10 <sup>5</sup>	0,56 ±0,03	0,08 ±0,006 <sup>#</sup>	0,30 ±0,03 <sup>**</sup>	0,29 ±0,06 <sup>**</sup>	0,30 ±0,04 <sup>#</sup>	0,24 ±0,03 <sup>#</sup>	0,24 ±0,04 <sup>#</sup>
Т-хелперы/Т-супрессоры	2,15 ±0,19	9,04 ±0,75 <sup>#</sup>	8,18 ±0,83 <sup>#</sup>	12,6 ±1,36 <sup>#Δ</sup>	8,35 ±1,38 <sup>#</sup>	10,3 ±0,91	12,2 ±2,69 <sup>#</sup>
Лейко-Т-индекс	3,71 ±0,30	3,58 ±0,27	4,96 ±0,45 <sup>**</sup>	4,09 ±0,76	3,29 ±0,21	3,25 ±0,19	2,84 ±0,11

Примечание: # – p<0,05 по сравнению с нормой ;\* – p<0,05 по сравнению со здоровыми военнослужащими; Δ – p<0,05 по сравнению с показателями 1-3 суток; ∇ – p<0,05 по сравнению с показателями 7 суток.

затели группы здоровых военнослужащих, что можно оценить как типичную нейроэндокринную реакцию на травму (табл.). Однако следует отметить, что повышенный уровень кортизола у раненых отмечался как в остром периоде травмы, так и в последующие периоды обследования вплоть до 28 суток и более, что указывает на пролонгированный характер высокой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (см. табл.). Аналогичная по длительности стресс-реакция на боевую травму отражена и в работах других авторов [5, 9].

Наряду с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у раненых в 1-3 сутки после травмы отмечался выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз, что обусловило достоверное повышение в периферической крови содержания Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, обладающих хелперно-индукторной и супрессорной активностью, а также В-лимфоцитов, что в целом свидетельствовало об активации как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы (см. табл.). Выявленную повышенную активность клеточного звена в остром периоде боевой травмы можно оценить как адекватную реакцию на развитие асептического воспаления, связанного

с множественным повреждением костной ткани вследствие осколочного ранения. В то же время повышение содержания В-лимфоцитов в периферической крови пострадавших было направлено на обеспечение противомикробной защиты.

Выявлено, что уровень кортизола в сыворотке крови пострадавших в период 1-3 суток после травмы коррелировал положительной связью с содержанием Т-супрессоров (r=0,40; p<0,05). Известно, что субпопуляция Т-супрессоров значительно более чувствительна к воздействию глюкокортикоидов, чем субпопуляция Т-хелперов и В-клеток [4]. Следовательно, можно полагать, что в остром периоде травмы кортизол стимулирует иммунную систему у раненых посредством Т-клеточного звена, обеспечивая при этом развитие воспалительного ответа на травму конечностей.

Установлено, что на фоне неизменно высокого уровня кортизола в сыворотке крови показатели иммунной системы у раненых были стабильно повышены относительно здоровых военнослужащих вплоть до 14 суток после травмы. При этом, в данный период отмечалась положительная корреляционная взаимосвязь между показателями кортизола и Т-супрессоров (r=0,54;

$p < 0,05$ ), что отражало сохранение стимулирующего воздействия кортизола на клеточное звено иммунной системы.

Динамика к уменьшению активности воспалительной реакции на травму отмечалась у раненых лишь к 21 суткам и характеризовалась достоверным снижением количества лейкоцитов в сравнении с 1-3 сутками и В-лимфоцитов в сравнении с 7 сутками после травмы, что можно объяснить заживлением ран мягких тканей. В тоже время высокие показатели кортизола, Т-лимфоцитов и Т-хелперов свидетельствовали о сохранении асептического воспаления в костной ткани.

В период 28 суток после травмы у раненых на фоне нормализации показателей лейкоцитов сохранялся высокий уровень кортизола в сыворотке крови, а также повышенные относительно здоровых военнослужащих показатели клеточного и гуморального иммунитета (см. табл.). Корреляционный анализ результатов исследования выявил положительные связи кортизола с показателями лейкоцитов ( $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ), лимфоцитов ( $r=0,56$ ;  $p < 0,05$ ), Т-лимфоцитов ( $r=0,55$ ;  $p < 0,05$ ), Т-хелперов ( $r=0,58$ ;  $p < 0,05$ ) и В-лимфоцитов ( $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о тесных взаимоотношениях нейроэндокринной и иммунной системы, а также о стимулирующем воздействии глюкокортикоидов на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы.

Полученные результаты дают основание полагать, что огнестрельные повреждения конечностей обуславливают у раненых в остром периоде активацию нейроэндокринной и иммунной систем, что можно оценить как типичную реакцию данных регуляторных систем на травму. В то же время требует дальнейших исследований и оценки установленный факт пролонгированной по времени высокой активности нейроэндокринной и иммунной систем в динамике лечения раненых. Выявленные при этом корреляционные взаимосвязи между содержанием кортизола и иммунокомпетентными клетками свидетельствуют о стимулирующем воздействии глюкокортикоидов на клеточное звено иммунной системы, а именно клетки, продуцирующие провоспалительные интерлейкины и запускающие механизмы хронического воспалительного процесса. Этот факт находит подтверждение

при анализе клинического течения раневого процесса. У раненых с огнестрельными переломами в значительном числе случаев имеют место осложнения заживления ран, замедленное сращение костных фрагментов, развитие огнестрельного остеомиелита [1,2]. Полученные результаты позволяют утверждать, что травматическая болезнь у пострадавших с осколочными и огнестрельными ранениями имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при разработке стратегии и тактики лечения данного контингента больных.

## ВЫВОДЫ

1. Экстремальные ситуации в условиях боевых действий в Донбассе обуславливали у здоровых военнослужащих повышенный относительно нормы уровень кортизола в сыворотке крови и развитие состояния хронического стресса. В свою очередь повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы оказывала стимулирующее влияние на иммунную систему, в результате чего в периферической крови отмечалось повышенное относительно нормы содержание лейкоцитов и иммунокомпетентных клеток.

2. Установлено, что у раненых с огнестрельными повреждениями конечностей уровень кортизола в сыворотке крови превышал содержание его у здоровых военнослужащих в 2,5 раза, начиная с первых суток и на протяжении всего периода обследования вплоть до 28 суток и более после травмы.

3. Особенности изменений иммунной системы у раненых характеризовались увеличением количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, а также В-лимфоцитов в период первых 14 суток после травмы. Нормализация показателей лейкоцитов и лимфоцитов, а также В-лимфоцитов отмечались после 21 суток после травмы, что коррелировало с заживлением мягких тканей.

4. Хроническое состояние стресса и повышенный уровень кортизола в сыворотке крови раненых оказывали стимулирующее воздействие на Т-систему иммунитета на протяжении всего периода обследования, и тем самым поддерживали воспалительный процесс асептического характера, что являлось фактором риска замедленной консолидации переломов.

*А.А. Оприщенко, А.В.Кравченко, Л.И. Донченко, А.А. Штутин, М.Д. Вдовиченко, Л.С. Павловец*

*Республиканский травматологический центр, Донецк*

**ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ У РАНЕННЫХ С БОЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ КОНЕЧНОСТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВОЕННОГО КОНФЛИКТА В ДОНБАССЕ**

Изучены особенности изменений содержания кортизола и иммунного статуса у 83 раненых с огнестрельными ранениями конечностей в период 1-3, 7, 14, 21 и 28 суток после травмы. Все раненые были мужчины, средний возраст 32,7±4,3 года (20-48). Пулевые ранения имели место у 29 (34,94%) пострадавших, взрывная травма – у 54 (65,06%). Изолированные повреждения сегментов опорно-двигательного аппарата установлены у 34 (40,97%) раненых, множественные – 31 (37,35%), сочетанные – 18 (21,69%). В качестве контроля проведено обследование 20 практически здоровых военнослужащих и 19 гражданских лиц. Показано, что экстремальные ситуации в условиях боевых действий обуславливали у здоровых военнослужащих повышенный уровень кортизола в сыворотке крови и развитие состояния хронического стресса. Установлено, что у раненых с огнестрельными повреждениями конечностей уровень кортизола в сыворотке крови превышал содержание его у здоровых

военнослужащих в 2,5 раза, начиная с первых суток и на протяжении всего периода обследования вплоть до 28 суток и более после травмы. Изменения иммунной системы у раненых характеризовались увеличением количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, а также В-лимфоцитов в период первых 14 суток после травмы. Нормализация показателей лейкоцитов и лимфоцитов, а также В-лимфоцитов отмечались после 21 суток после травмы, что коррелировало с заживлением мягких тканей. Повышенный уровень кортизола в сыворотке крови раненых оказывал стимулирующее воздействие на Т-систему иммунитета на протяжении всего периода обследования, и тем самым поддерживал воспалительный процесс асептического характера, что являлось фактором риска замедленной консолидации переломов.

**Ключевые слова:** боевая травма, кортизол, иммунная система.

*A.A. Oprishchenko, A.V. Kravchenko, L.I. Donchenko, A.A. Shtutin, M.D. Vdovichenko, L.S. Pavlovets*

*Republican Traumatology Center, Donetsk*

**CHANGES IN HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AND IMMUNE SYSTEMS IN WOUNDED WITH COMBAT LIMBS INJURIES IN THE CONDITIONS OF MILITARY CONFLICT IN DONBASS**

The peculiarities of changes in cortisol and immune status in 83 wounded with gunshot limbs wounds were studied in 1-3, 7, 14, 21 and 28 days after trauma. All the wounded were men, the average age was 32.7 ± 4.3 years (20-48). Bullet wounds occurred in 29 (34.94%) of the victims, explosive trauma – in 54 (65.06%). Isolated damages of segments of the musculoskeletal system were established in 34 (40.97%) of the wounded, multiple – 31 (37.35%), associated – 18 (21.69%). As a control, 20 healthy soldiers and 19 civilians were examined. It is shown that extreme situations in the conditions of military operations caused a high level of cortisol in the blood serum and the development of chronic stress in healthy soldiers. It was established that in wounded with gunshot limb injuries the level of cortisol in the blood serum exceeded its content in healthy military personnel by 2.5

times, starting from the first day and throughout the period of the examination up to 28 days or more after the trauma. Changes in immune system in the wounded were characterized by an increase in the number of leukocytes, lymphocytes, T-lymphocytes and their regulatory subpopulations, and B-lymphocytes during the first 14 days after injury. Normalization of leukocyte and lymphocyte counts, as well as B-lymphocyte counts was recorded after 21 days after injury, which correlated with the healing of soft tissues. Elevated levels of cortisol in the blood serum of the wounded exerted a stimulating effect on the T-system of immunity throughout the study period, and thus maintained an aseptic inflammatory process that was a risk factor for delayed fracture consolidation.

**Keywords:** combat trauma, cortisol, immune system.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалов Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 672.
2. Belmont PJ Jr, McCrisky BJ, Hsiao MS et al. The nature and incidence of musculoskeletal combat wounds in Iraq and Afghanistan (2005-2009). J Orthop Trauma. 2013; 27 (5): e107-113.
3. Turgay Şimşek, Hayal Uzelli Şimşek, and Nuh Zafer Cantürk. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. Ulus Cerrahi Derg. 2014; 30 (3): 153-159.
4. О.Д. Чесноков, Е.Г. Рыбакина и др. Активность функ-

**REFERENCES**

1. E.K. Gumanenko, I.M. Samokhvalov Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voin i vooruzhennykh konfliktov: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672 (in Russian).
2. Belmont PJ Jr, McCrisky BJ, Hsiao MS et al. The nature and incidence of musculoskeletal combat wounds in Iraq and Afghanistan (2005-2009). J Orthop Trauma. 2013; 27 (5): e107-113.
3. Turgay Şimşek, Hayal Uzelli Şimşek, and Nuh Zafer Cantürk. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. Ulus Cerrahi Derg. 2014; 30 (3): 153-159.
4. O.D. Chesnokov, E.G. Rybakina i dr. Aktivnost' funktsii im-

- ций иммунной системы у пациентов при тяжелой сочетанной травме и острой кровопотере. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. 2008; 4: 142-152.
5. Celeste C. Finnerty, Nigel Tapiwa Mabvuure, Arham Ali, MD, Rosemary A. Kozar, and David N. Herndon .The Surgically Induced Stress Response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37 (50): 21S-29S.
  6. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of corticosteroids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. Proc Assoc Am Physicians. 1996; 108: 374-381.
  7. Webster-Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. Cell Immunol. 2008; 252: 16-26.
  8. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. JAMA. 2007; 298 (14): 1685-1687.
  9. Алисов П.Г. Огнестрельные ранения живота. Особенности, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации в современных условиях: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук- СПб.; 2016. 41.
  10. Самохвалов И.М. Применение тактики многоэтапного лечения («damage control») в военно-полевой хирургии. Воен.- мед. журн. 2011; 332, 9: 30-36.
  11. Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, А.Н. Череев Оценка иммунного статуса человека: метод, рекомендации. М.: Изд-во МГУ; 1984. 56.
5. Celeste C. Finnerty, Nigel Tapiwa Mabvuure, Arham Ali, MD, Rosemary A. Kozar, and David N. Herndon .The Surgically Induced Stress Response. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013; 37 (50): 21S-29S.
  6. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL, Chrousos GP. Modulatory effects of corticosteroids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. Proc Assoc Am Physicians. 1996; 108: 374-381.
  7. Webster-Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. Cell Immunol. 2008; 252: 16-26.
  8. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. JAMA. 2007; 298 (14): 1685-1687.
  9. Alisov P.G. Ognestrel'nye raneniya zhivota. Osobennosti, diagnostika i lechenie na etapakh meditsinskoi evakuatsii v sovremennykh usloviyakh: avtoref. dis. ... d-ra. med. nauk- SPb.; 2016. 41 (in Russian).
  10. Samokhvalov I.M. Primenenie taktiki mnogoetapnogo lecheniya («damage control») v voenno-polevoi khirurgii. Voен.- med. zhurn. 2011; 332, 9: 30-36 (in Russian).
  11. R.V. Petrov, Yu.M. Lopukhin, A.N. Cheredeev Otsenka immunnogo statusa cheloveka: metod, rekomendatsii. M.: Izd-vo MGU; 1984. 56 (in Russian).

УДК: 616-07-084: 355.01-051: 613.6  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).180

**Д.В. Чуркин, О.С. Антропова, Д.О. Ластков, В.Ш. Мамедов**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МАРШРУТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП**

Комплектование Вооруженных Сил и других воинских формирований Донецкой Народной Республики (ДНР) осуществляется на добровольной основе, путем привлечения на военную службу патриотически-мотивированных граждан. Основу ряда воинских формирований ДНР составляют рабочие промышленных предприятий различных возрастных групп, имеющие предшествующий стаж труда от 10 до 20 лет. Подобная возрастная структура является уникальной, поскольку традиционно войсковые части комплектуются военнослужащими призывного возраста (18-26 лет). Длительный предшествующий стаж работы во вредных производственных условиях способен привести к нарушениям адаптации в первом полугодии военной службы [1], что отражается в изменении показателей заболеваемости в данной группе военнослужащих [2]. Изменяются также показатели военно-профессиональной работоспособности [3], что может привести к изменению категории пригодности к военной службе.

Ограниченность ресурсов медицинской службы войскового звена определяет действия, направленные на снижение показателей общей обращаемости за медицинской помощью в данной группе военнослужащих путем повышения неспецифической резистентности организма (витаминно-минеральные комплексы). Результат остается неудовлетворительным в связи с продолжающимся воздействием вредных факторов военного труда.

Военная служба, особенно в условиях локального военного конфликта, негативно влияет на развитие и прогрессирование ранее возникших форм профессионально обусловленных заболеваний, что может привести к снижению либо утрате трудоспособности и по предыдущей основной специальности. Подобная ситуация недопустима, поскольку после увольнения в запас такого военнослужащего возникает вопрос о его социальной адаптации, в том числе

путем освоения новой профессии, что зачастую может привести к профессиональной и личной драме.

Поэтому профилактика развития и прогрессирования ранее возникших форм профессионально обусловленных заболеваний у военнослужащих является важной и актуальной задачей. Решение этой проблемы возможно путем организации взаимодействия медицинской службы войсковых частей и специалистов в области профессиональной патологии при проведении ежегодных профилактических осмотров военнослужащих.

### **ЦЕЛЬ**

Изучение влияния вредных факторов военного труда на показатели заболеваемости у военнослужащих с предшествующим стажем работы во вредных производственных условиях.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Основную группу составили 40 военнослужащих в возрасте 35 – 39 лет войсковой части N внутренних войск МВД ДНР из основных структурных подразделений, которые до поступления на военную службу проживали в одинаковых социально-бытовых условиях, в сходных по экологическим характеристикам поселениях в радиусе 40 км от г. Донецк, имели сопоставимый уровень ежемесячного дохода. Все военнослужащие отрицали употребление алкоголя и курение табака, имели одинаковый уровень физического развития, определенный по показателю индекса массы тела (ИМТ), работали в условиях воздействия импульсного шума интенсивностью до 95 дБ на протяжении 10 и более лет.

Основную группу 2 составили 35 военнослужащих тех же структурных подразделений во

йской части N внутренних войск МВД ДНР в возрасте 35 – 39 лет, которые до поступления на службу находились в сходных с военнослужащими основной группы 1 бытовых условиях, имели сопоставимый уровень ежемесячного дохода, работали в условиях воздействия перепада температур на рабочем месте, а также воздействия природных осадков.

Основную группу 3 составили 30 военнослужащих основных структурных подразделений войсковой части N внутренних войск МВД ДНР в возрасте 35-39 лет, которые до поступления на службу находились в сходных с военнослужащи-

ми основной группы 1 бытовых условиях, имели сопоставимый уровень ежемесячного дохода, работали в условиях подъема и перемещения тяжестей, выполнения производственных операций в вынужденном положении тела.

Контрольную группу составили 30 военнослужащих той же войсковой части, которые не имели вредных факторов предшествующего труда в народном хозяйстве (табл. 1.).

У военнослужащих основных и контрольной групп изучили амбулаторные карты с результатами периодических профилактических осмотров за 2013-2014 годы, на основе которых уста-

**Таблица 1.**

 Характеристики основных и контрольной групп (показатели представлены  $M \pm m$ )

Показатель	ОГ 1	ОГ2	ОГ3	КГ
Количество исследований, чел.	40	35	30	30
Возраст, лет	37,1 $\pm$ 1,7	36,3 $\pm$ 2,2	36,8 $\pm$ 1,5	35,8 $\pm$ 1,6
Стаж в народном хозяйстве, мес.	147,3 $\pm$ 8,6	142,8 $\pm$ 6,7	144,5 $\pm$ 7,8	135,3 $\pm$ 5,9
Срок военной службы, мес.	28,8 $\pm$ 4,1	28,5 $\pm$ 5,3	26,6 $\pm$ 5,2	27,3 $\pm$ 4,2
Индекс массы тела	23,6 $\pm$ 1,3	24,8 $\pm$ 1,5	22,8 $\pm$ 0,8	24,2 $\pm$ 1,2

Примечание: ОГ1 – основная группа 1, ОГ2 – основная группа 2, ОГ3 – основная группа 3, КГ – контрольная группа

**Таблица 2.**

 Показатели обращаемости за медицинской помощью военнослужащих основных и контрольной групп (показатели представлены  $P \pm m$ )

Показатели	Группы							
	ОГ1		ОГ2		ОГ3		КГ	
	За 12 мес до службы	За 12 мес службы	За 12 мес до службы	За 12 мес службы	За 12 мес до службы	За 12 мес службы	За 12 мес до службы	За 12 мес службы
Обращаемость за мед. помощью, сл/год	3,7 $\pm$ 0,22	4,6 $\pm$ 0,24*	4,1 $\pm$ 0,35	4,6 $\pm$ 0,25	3,9 $\pm$ 0,18	5,8 $\pm$ 0,27**	3,6 $\pm$ 0,25	4,8 $\pm$ 0,25*
Число дней нетрудоспособности, дн/год	23,3 $\pm$ 3,1	28,1 $\pm$ 3,0	21,1 $\pm$ 4,3	25,4 $\pm$ 3,8	18,1 $\pm$ 3,1	27,5 $\pm$ 3,1*	22,9 $\pm$ 3,2	27,1 $\pm$ 3,3
Продолжительность стационарного лечения, дн/год	7,2 $\pm$ 2,2	10,2 $\pm$ 2,3	6,4 $\pm$ 2,1	14,6 $\pm$ 3,1*	6,2 $\pm$ 2,0	14,2 $\pm$ 2,8*	8,2 $\pm$ 3,4	12,9 $\pm$ 3,6
Продолжительность амбулаторного случая нетрудоспособности, дней	7,1 $\pm$ 1,4	12,1 $\pm$ 1,7*	7,8 $\pm$ 1,4	10,2 $\pm$ 1,6	7,3 $\pm$ 1,9	8,9 $\pm$ 1,3	6,8 $\pm$ 1,7	8,1 $\pm$ 1,5

Примечание: ОГ1 – основная группа 1, ОГ2 – основная группа 2, ОГ3 – основная группа 3, КГ – контрольная группа, \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) с показателем, определенным первично, # – статистически значимы ( $p < 0,05$ ) с КГ.

Таблица 3.

Структура нейро-сенсорной тугоухости у военнослужащих основной группы 1 по результатам пороговой тональной аудиометрии (в % от общего числа выявленных случаев)

До поступления на военную службу	Локализация				ВСЕГО	
	Односторонняя	Двухсторонняя	Односторонняя смешанная	Двухсторонняя смешанная		
НСТ	Предпороговая	27,5	17,5	35,0	10,0	90,0
	Степень 1	5,0	2,5	2,5	0,0	10,0
	ИТОГО	32,5	20,0	37,5	10,0	100,0

Спустя 24 и более месяца военной службы	Локализация				ВСЕГО	
	Односторонняя	Двухсторонняя	Односторонняя смешанная	Двухсторонняя смешанная		
НСТ	Предпороговая	10,0	15,0	22,5	15,0	62,5
	Степень 1	7,5	7,5	7,5	15,0	37,5
	ИТОГО	17,5	22,5	30,0	30,0	100,0

новили вредные факторы труда на рабочем месте, а также оценили показатели заболеваемости за 12 месяцев перед поступлением на военную службу. У военнослужащих ОГ 1 дополнительно была выполнена тональная пороговая аудиометрия на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 1,5 кГц, 2кГц. У военнослужащих ОГ 2 была выполнена риноскопия с последующей рентгенографией околоносовых пазух (ОНП). У военнослужащих ОГ 3 дополнительно выполнили кистевую динамометрию, суточный мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений. Все исследования выполнялись согласно с принятыми методиками.

Распределение величин оценивали по критерию «хи-квадрат». После установления нормальности распределения статистическая значимость различий полученных результатов оценивалась с использованием параметрических методов статистического анализа. Статистическая значимость различий между средними величинами в различных группах оценивали с помощью критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Рост обращений за медицинской помощью, отмеченный во всех группах связан с включением в учетную группу случаев обращений, которые до поступления на военную службу купировались самостоятельно либо с помощью фармацевтической опеки (эпизоды головной боли, зубной боли, функциональные диспепсии и

пр.) (табл. 2.). Рост обращаемости за медицинской помощью в ОГ3 связан с ростом эпизодов функциональных расстройств нервной системы (нейроциркуляторная дистония по различным типам), что объясняется изменившимся характером физической нагрузки и формированием стойких форм дезадаптозов в данной группе военнослужащих.

У военнослужащих ОГ1 выполнили отоскопию с последующей пороговой тональной аудиометрией (табл. 3.).

Рост частоты распространенности двусторонних поражений, в том числе смешанных с прогрессированием степени поражения, связан с влиянием импульсных высокочастотных шумов, возникающих в ходе служебно-боевой деятельности военнослужащих.

У военнослужащих основной группы 2 выполнили переднюю риноскопию с последующей рентгенографией ОНП (табл. 4). Общий рост распространенности хронического риносинусита, а также рост тяжести заболевания, связанный с увеличением количества задействованных пазух и прогрессированием клинических форм риносинусита связан с условиями войсковой обитаемости и служебно-боевой деятельности военнослужащих.

У военнослужащих ОГ 3 выполнили кистевую динамометрию и суточный мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений (табл. 5.). Установленный рост показателей частоты сердечных сокращений и си-

**Таблица 4.**  
Распространенность хронического риносинусита у военнослужащих основной группы 2  
(в % от общего числа обследованных)

До поступления на военную службу		Локализация поражения			
		Одна пазуха	Две пазухи	Три пазухи	ВСЕГО
Форма	Экссудативная	14,3	5,7	0,0	20,0
	Пролиферативная	14,3	0,0	0,0	14,3
	Аллергическая	0,0	8,6	0,0	8,6
	Полипозная	8,6	0,0	0,0	8,6
	ИТОГО	37,2	14,3	0,0	51,5
Спустя 24 и более месяца военной службы		Локализация поражения			
		Одна пазуха	Две пазухи	Три пазухи	ВСЕГО
Форма	Экссудативная	5,7	8,6	5,7	20,0
	Пролиферативная	14,3	11,4	0,0	25,7
	Аллергическая	0,0	11,4	0,0	11,4
	Полипозная	11,4	0,0	0,0	11,4
	ИТОГО	31,4	31,4	5,7	68,5

**Таблица 5.**  
Результаты кистевой динамометрии, мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений у военнослужащих основной группы 3 (показатели представлены  $M \pm m$ )

Показатели	Период	
	За 12 мес. до службы	Через 24 мес. службы
Артериальное давление систолическое, mmHg	128,4±6,2	132,6±7,4
Артериальное давление диастолическое, mmHg	76,3±3,3	87,8±4,2*
Частота сердечных сокращений, уд/мин	67,7±2,2	76,4±2,4*
Сила кисти, среднее с 2-х рук по 3 направлениям, кг	52,4±2,5	48,6±2,2

Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) с показателем, определенным первично

столбчатого артериального давления указывают на формирование расстройства адаптации сердечно-сосудистой системы и является угрозой в связи с возможной хронизацией патологического процесса.

## ВЫВОДЫ

Установлены результаты, которые необходимо учитывать личному составу медицинской службы при организации диспансерного наблюдения за военнослужащими, имеющими предшествующий стаж промышленных работ во вредных условиях:

1. Военная служба способствует росту обращаемости за медицинской помощью.

2. Вредные факторы военного труда, особенно при выполнении служебно-боевых задач в условиях локального военного конфликта, оказывают комплексное разнонаправленное воздействие на организм, что способствует дальнейшему развитию ранее сформировавшихся нарушений адаптации и предшествовавших форм хронических заболеваний.

3. Заболеваемость военнослужащих носит неспецифический характер, отражающий суммарное влияние вредных факторов военного труда.



4. Влияние военной службы на показатели заболеваемости связано с обострением и прогрессированием ранее выявленных форм хронических профессионально обусловленных заболеваний.

5. Прогрессирование профессионально обусловленных заболеваний под влиянием военной службы протекает бессимптомно, что указывает на необходимость динамического диспансерного наблюдения за такими военнослужащими.

*Д.В. Чуркин, О.С. Антропова, Д.О. Ластков, В.Ш. Мамедов*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО МАРШРУТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП**

Военнослужащие в возрасте 35 – 39 лет со стажем работы во вредных производственных условиях имеют доклинические и ранние клинические формы профессионально обусловленных заболеваний. Военная служба в условиях локального военного конфликта способствует прогрессированию предшествовавших форм заболеваний, что в дальнейшем может привести к профессиональной непригодности по преды-

дущей основной специальности. Необходимо динамическое диспансерное наблюдение таких военнослужащих, своевременный перевод на другие военно-учетные специальности.

**Ключевые слова:** военнослужащие, диспансерное наблюдение, профессионально обусловленные заболевания.

*D.V. Churkin, O.S. Antropova, D.O. Lastkov, V.Sh. Mamedov*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**INFLUENCE OF THE PRECEDING PROFESSIONAL ROUTE ON THE INDICATORS OF MORBIDITY OF MILITARY SERVICEMEN OF VARIOUS PROFESSIONAL GROUPS**

Military servicemen in the age of 35 – 39 years with length of work in hazardous working conditions have pre-clinical and early clinical forms of professionally caused diseases. Military service in the conditions of local military conflict contributes to the progression of the preceding forms of diseases, which in the future can lead

to professional ineptitude in the previous main specialty. Dynamic dispensary monitoring of such servicemen is necessary, timely transfer to other military occupational specialties.

**Key words:** military servicemen, dispensary observation, professionally caused diseases.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чуркин Д.В., Ластков Д.О. Результаты оценки показателей функциональной адаптации у горнорабочих, которые проходят военную службу в условиях локального военного конфликта. Медицина в Кузбассе. 2016; 3: 44-51.
2. Чуркин Д.В., Цыганков Е.В., Ластков Д.О. Особенности диспансеризации военнослужащих с учетом предшествующего профессионального маршрута. Система медицинского обеспечения в локальных войнах в 2-х т.: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д.: изд-во РостГМУ. 2016; 2: 271-273.
3. Чуркин Д.В., Ластков Д.О. Влияние пищевого фактора на военно-профессиональную работоспособность и функциональную адаптацию военнослужащих с учетом их предшествующего профессионального маршрута. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2016; 25 (1): 50-58.

**REFERENCES**

1. Churkin D.V., Lastkov D.O. Rezul'taty otsenki pokazatelej funktsional'noj adaptatsii u gornorabochih, kotorye prohodjat voennuju sluzhbu v usloviyah lokal'nogo voennogo konflikta. Meditsina v Kuzbasse. 2016; 3: 44-51 (in Russian).
2. Churkin D.V., Tsygankov E.V., Lastkov D.O. Osobennosti dispanserizatsii voennosluzhaschih s uchetom predshestvujushego professional'nogo marshruta. Sistema meditsinskogo obespechenija v lokal'nyh vojnah v 2-h t.: materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem GBOU VPO RostGMU Minzdrava Rossii. Rostov n/D.: izd-vo RostGMU. 2016; 2: 271-273 (in Russian).
3. Churkin D.V., Lastkov D.O. Vlijanie pischevogo faktora na voenno-professional'nuju rabotosposobnost' i funktsional'nuju adaptatsiju voennosluzhaschih s uchetom ih predshestvujushego professional'nogo marshruta. Arhiv klinicheskoy i `eksperimental'noj meditsiny. 2016; 25 (1): 50-58 (in Russian).

УДК 618.3-06:616.61-002.3]-092  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).151

Г.А. Игнатенко, Ю.А. Талалаенко, А.С. Прилуцкий

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Пиелонефрит является одним из наиболее частых экстрагенитальных заболеваний во время беременности и нередко приводит к развитию целого ряда гестационных и перинатальных осложнений, повышению числа преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности [8, 9, 17, 22, 23]. В связи с этим важное значение приобретает решение вопросов как ранней, своевременной диагностики, так и объективной оценки активности процесса и тяжести заболевания у беременной, прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при этой патологии.

Пиелонефрит сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у матери с активацией компонентов гуморального и клеточного иммунитета. Эти медиаторы регулируют процессы, отвечающие за выраженность иммунного ответа и контролируют соответствующие механизмы [10, 15]. Можно предположить, что изначально воспалительная реакция направлена на защиту организма от повреждения. Тем не менее неконтролируемая активность провоспалительных медиаторов приносит вред, и относительное благополучие индивидуума, в отношении здоровья и патологии, зависит от реактивности и эндогенной модуляции воспалительного ответа [5, 11].

Многокомпонентной системе комплемента отводят важную роль в противобактериальном иммунном ответе организма. В связи с этим отмечается существенное значение повышения уровня С3а-компонента комплемента в развитии воспалительного процесса, в том числе при острой и хронической патологии [14].

В клинической практике для оценки наличия воспалительного процесса, определения его выраженности используют определение С-реактивного белка (СРБ), который является представителем семейства белков острой фазы воспаления [2]. Если у здоровых людей СРБ содержится в минимальных количествах, то при бактериальных процессах его уровень повышается в десятки раз, обнаруживая корреляцию с

активностью заболевания и стадией процесса. При этом повышение концентрации СРБ может быть самым ранним признаком инфекции [13].

В последнее время для диагностики системных бактериальных процессов рекомендуется использовать и определение прокальцитонина (ПКТ). Концентрация циркулирующего в крови ПКТ чрезвычайно низкая и у здоровых определяется на уровне 0,01 нг/мл. В ходе же бактериальной инфекции нерасщепленная молекула ПКТ выделяется в кровоток. При тяжелых бактериальных инфекциях значения его могут возрастать до концентраций от 20 до 200 нг/мл [1].

Активно изучается в последнее время также система цитокинового межклеточного взаимодействия клеток иммунной системы, важнейшей из которых является макрофаг. Макрофаги являются ключевыми клетками в развитии процесса воспаления. Они выделяют медиаторы, главным образом, фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкины (ИЛ), которые запускают каскад реакций и активируют нейтрофилы, а также клетки эндотелия сосудов и тромбоциты [3, 11].

В ряде работ показано, что при пиелонефрите у беременных происходят иммунные реакции по своим проявлениям схожие с ССВО, однако окончательно не выделены критерии, по которым можно определять его тяжесть. Малоизученным нам представляется ССВО у плода и новорожденного при пиелонефрите у беременной.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить выраженность воспалительного, бактериального процесса у беременных женщин, страдающих пиелонефритом и их новорожденных с помощью определения С3а-компонента комплемента, СРБ, ПКТ и провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-8. А также выявить

корреляционные связи между вышеназванными показателями и клиническими признаками этого заболевания у беременной, плода и новорожденного.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное исследование было проведено 152 пациенткам основной группы с острым инфекционным процессом в почках. Контрольными данными служили результаты соответствующего обследования 68 здоровых беременных.

Кроме этого было проведено лабораторное исследование 44 проб крови новорожденных, матери которых перенесли при беременности пиелонефрит (основная группа новорожденных). Еще 34 пробы крови были набраны у новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности. Результаты обследования последней группы служили контрольными. Забор крови плода осуществлялся в момент родов в пробирку после пересечения пуповины путем снятия жима с ее материнской части.

Концентрации С3а, а также цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-8, СРБ устанавливались иммуноферментным методом с помощью соответствующих наборов фирмы «Укрмедсервис» (Донецк, Украина). Для определения ПКТ использовали иммунохроматографические наборы BRAHMS PCT-Q (Германия). Метод является полуколичественным и основан на связывании ПКТ моноклональными антителами, находящимися в специальных полостях пластиковой ленточки. После введения 6 капель плазмы в специальную круглую полость пробу инкубируют в течении 30 мин при комнатной температуре. Затем визуально сравнивают интенсивность окраски пробы с окраской специально прилагаемой эталонной полоски. Концентрация ПКТ в пробе может быть определена в виде 4 уровней: менее 0,5 нг/мл; 0,5 нг/мл и более; 2 нг/мл и более; 10 нг/мл и более.

Статистическая обработка данных была проведена в пакете лицензионной программы «Медстат» в соответствии с рекомендациями GCP, ICH «Статистические принципы клинических испытаний» [6].

Проверка на нормальность распределения проводилась по Шапиро-Уилка. Если две выборки подчиняются нормальному закону распределения, для их сравнения использовался Т-критерий Стьюдента, анализировались средние значения (M) и ошибки среднего (m). Если распределение в одной из двух сравниваемых выборок не описывается нормальным законом распределения, то для сравнения групп использовался критерий Манна-Уитни (для несвязанных) или Уилкоксона (для связанных). Для представления о центрах выборок анализировались значения медианы (Me) и ошибки медианы (me), которые в случае нормального закона распределения практически не отличаются от среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m) [4]. Корреляционный анализ производился путем расчета показателя ранговой корреляции Спирмена (КС). Кроме этого производился анализ структуры полученных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение концентрации С3а компонента комплемента в сыворотке крови показало, что его значение (Me±me) при пиелонефрите у беременных составило 169,3±6,1 нг/мл (табл. 1.). Аналогичный показатель у здоровых женщин соответствующего возраста был определен на уровне 103,7±6,5 нг/мл. Значительно увеличенный (P<0,001) средний уровень С3а компонента комплемента у женщин с пиелонефритом был обусловлен более частым выявлением его высоких концентраций в данной группе обследованных.

Известно, что активация системы комплемента сопровождается диссоциацией третьего компонента (С3) на С3а и С3b. С3а молекулы яв-

Уровни С3а компонента комплемента, С-реактивного белка и прокальцитонина у беременных, страдающих пиелонефритом

Таблица 1.

Группа обследованных женщин	Концентрации в сыворотке крови		
	С3а, нг/мл (M±m)	СРБ, мг/л (Me±me)	ПКТ, нг/мл (M±m)
Беременные с пиелонефритом, n=152	169,3±6,1	20,7±1,48	0,5±0,37
Здоровые беременные, n=68	103,7±6,5	1,16±0,15	0±0,01
P между группами	<0,001*	<0,001#	<0,001*

Примечание: # – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* – для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

ляются анафилотоксинами, обладают хемотаксическими свойствами, воздействует на проницаемость сосудов, активируют тучные клетки и вызывают сокращение гладкой мускулатуры [14]. Его повышение в крови у беременных может являться фактором, вызывающим сокращение гладкой мускулатуры матки и имеющим значение в патогенезе досрочного прерывания беременности при пиелонефрите.

Кроме повышения в сыворотке крови уровня С3а-компонента комплемента беременные женщины, страдающие пиелонефритом, характеризовались значительным ( $P < 0,001$ ) нарастанием концентраций в сыворотке крови СРБ (табл. 1.). Значения СРБ у больных распределялись в интервале от 1,2 до 76,8 мг/л, при этом  $Me = 20,7$  мг/л. Причем всего 11 пациентов (7,2 %) имели показатели СРБ в пределах до 5 мг/л, остальные характеризовались более высокими уровнями острофазового белка. В отличие от беременных, страдающих пиелонефритом, у здоровых женщин минимальное и максимальное значения СРБ составили соответственно 0,05 и 3,8 мг/л, а  $Me = 1,2$  мг/л.

Наряду с увеличением концентраций СРБ у женщин, обследованных в связи с наличием у них пиелонефрита, отмечено повышение ( $P < 0,001$ ) и уровней ПКТ. Так, если у здоровых максимальное значение составило 0,5 нг/мл, то у беременных, имеющих пиелонефрит данный показатель равнялся 10 нг/мл. Вместе с этим следует отметить, что не у всех пациентов были обнаружены повышенные значения ПКТ. В 35,5 % случаях ( $n = 54$ ) наличие бактериального процесса в почках не сопровождалось увеличением вышеуказанного показателя, а 42 женщины (27,6 %) имели всего лишь минимальное увеличение ПКТ (0,5 нг/мл).

Несмотря на наличие статистически значимой разницы ( $P < 0,05$ ) в показателях чувстви-

тельности двух используемых тестов для диагностики пиелонефрита, следует указать на положительную корреляционную связь между СРБ и ПКТ. Так, показатель ранговой корреляции Спирмена между уровнями СРБ и ПКТ составил +0,55 на уровне значимости  $P < 0,01$ . Наряду с корреляционным анализом был проведен анализ и структуры данных, который показал, что у большинства (64,5 %) обследованных пациентов отмечалось одновременное повышение уровня как СРБ, так и ПКТ. 11 женщин (7,2 %) имели нормальные значения обоих изученных показателей. У остальных же больных (28,3 %) обнаружился позитивный тест только одного из показателей - СРБ. Причем, в 12 (7,9 %) случаях при отрицательных показателях ПКТ значения СРБ определялись на уровне выше 20 мг/л. Более того важно заметить, что 4 из вышеуказанных 12 женщин имели значения СРБ  $> 50$  мг/л, которые свидетельствуют о тяжелой бактериальной инфекции.

Повышение уровня СРБ, по нашему мнению, несомненно, связано с развитием воспалительного процесса в почках беременной. СРБ считают одним из самых чувствительных и самых быстрых индикаторов повреждения тканей при воспалении, некрозе, травмах и опухолях, бактериальных инфекциях. Синтезируясь преимущественно в гепатоцитах, его образование инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями связи с этим развитие бактериального процесса, в частности пиелонефрита, сопровождается быстрым и резким увеличением концентраций СРБ [1, 2].

Ряд исследователей для диагностики и прогноза неонатального сепсиса у доношенных и недоношенных новорожденных использовали ПКТ и СРБ и нашли его значительное повышение при остром воспалительном процессе в почках и даже бессимптомной бактериурии [1, 7].

**Таблица 2.**  
Концентрации ФНО-альфа в сыворотке крови, спонтанной и стимулированной культуре клеток крови у беременных, страдающих пиелонефритом

Группа обследованных женщин	Концентрации (пг/мл) ФНО-альфа		
	в сыворотке ( $Me \pm me$ )	в супернатанте культуры клеток крови:	
		Спонтанной ( $Me \pm me$ )	Стимулированной ( $M \pm m$ )
Беременные с пиелонефритом, $n = 152$	$6,8 \pm 1,18$	$30,4 \pm 3,8$	$635,3 \pm 40,7$
Здоровые беременные, $n = 68$	$0 \pm 0,5$	$12,2 \pm 4,2$	$586,5 \pm 52,9$
P между группами	$< 0,001^{\#}$	$< 0,001^{\#}$	$> 0,05^*$

Примечание:  $\#$  – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни;  $*$  – для сравнения групп применялся T-критерий Стьюдента

**Таблица 3.**

Уровни ИЛ-8 в сыворотке, спонтанной и стимулированной культуре клеток у беременных, страдающих пиелонефритом

Группа обследованных женщин	Концентрации (пг/мл) ИЛ-8		
	в сыворотке (Me±me)	в супернатанте культуры клеток крови:	
		Спонтанной (Me±me)	Стимулированной (Me±me)
Беременные с пиелонефритом, n=152	13±3,5	542,5±34,9	16385±636,3
Здоровые беременные, n=68	0±0,8	415±33,3	15660±889,2
Р между группами	<0,001	<0,01	>0,05

Примечание: везде для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни

Значимо (P<0,001) были повышены у беременных женщин, страдающих пиелонефритом, концентрации в сыворотке крови и провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-8 (табл. 2., табл. 3.). Кроме того, обследованные пациентки характеризовались и более высокими по сравнению со здоровыми концентрациями вышеуказанных цитокинов в супернатанте спонтанной культуры клеток крови (P<0,01). В стимулированной же культуре клеток у больных не было выявлено статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой (P>0,05).

Нам было интересно провести корреляционные связи между изученными показателями воспаления у беременных с пиелонефритом и общепринятыми стандартными клиническими обследованиям, которые выполняются беременным с пиелонефритом.

Так, концентрация С3а компонента комплемента оказалась положительно (P<0,05) связана с анемией (КС=+0,36) и пиурией (КС=+0,32), эритроцитурией (КС=+0,32), протеинурией (КС=0,37) в общем анализе мочи, концентрацией креатинина в крови (КС=+0,36), лейкоцитозом во влагалище (КС=+0,34), отрицательно - с длиной новорожденного (КС= -0,36).

Уровень СРБ связан положительно (P<0,05) с

инфекционно-септическими процессами в анамнезе беременной (КС=+0,52), анемией (КС=+0,58) при беременности, наличием пиурии (КС=+0,61), и эритроцитурии (КС=+0,49), содержанием белка в общем анализе мочи (КС=+0,61), лейкоцитозом во влагалище (КС=+0,38), и отрицательно - с уровнем гемоглобина и эритроцитов (КС= -0,32), удельным весом мочи (КС= -0,53), массой новорожденного (КС= -0,57).

Уровень ПКТ положительно коррелирует (P<0,05) с анемией при беременности (КС=+0,35), содержанием белка в общем анализе мочи (КС=+0,45), наличием пиурии (КС=+0,44) и эритроцитурии (КС=+0,45), концентрацией креатинина (КС=+0,36).

Концентрация ФНО-альфа оказалась связана статистически значимой (P<0,05) положительной корреляционной связью с наличием протеинурии (КС=+0,33), пиурией при беременности (КС=+0,44), лейкоцитозом во влагалище (КС=+0,34), концентрацией белка в общем анализе мочи (КС=+0,5), многоводием (КС=+0,69), а отрицательной - с концентрацией гемоглобина и уровнем эритроцитов в общем анализе крови (КС= -0,3), концентрацией фибриногена (КС= -0,44).

Концентрация ФНО-альфа в супернатанте

**Таблица 4.**

Уровни С3а компонента комплемента, С-реактивного белка и прокальцитонина у новорожденных

Группа обследованных новорожденных	Концентрации в сыворотке крови		
	С3а, нг/мл (M±m)	СРБ, мг/л (Me±me)	ПКТ, нг/мл (M±m)
Основная группа, n=44	150±12,4	2,9±0,83	0±0,1
Группа контроля, n=34	97,45±11,6	0,3±0,08	0±0,02
Р между группами	<0,01*	<0,01#	<0,01*

Примечание: # - для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* - для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

**Таблица 5.**  
Концентрации ФНО-альфа в сыворотке крови, спонтанной и стимулированной культуре клеток крови у новорожденных от матерей с пиелонефритом, получавших различные схемы терапии

Группа обследованных новорожденных	Концентрации (Me±me, пг/мл) ФНО-альфа		
	в сыворотке	в супернатанте культуры клеток крови:	
		спонтанной	стимулированной
Основная группа, n=44	0±2,5	11,4±8,3	373,4±55,6
Группа контроля, n=34	0±0,3	17,0±9,8	357,9±70,4
Р между группами	<0,01 *	>0,05 *	>0,05 #

Примечание: # – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* – для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

спонтанной культуры клеток крови положительно (P<0,05) коррелирует с СОЭ (КС=+0,34), и отрицательно – с уровнем гемоглобина (КС= -0,41), количеством эритроцитов (КС= -0,43) и тромбоцитов (КС= -0,38) в крови. Уровень ИЛ-8 в крови беременной коррелирует положительной связью (P<0,05) с наличием пиурии (КС=+0,42) и отрицательной связью - с уровнем гемоглобина и эритроцитов (КС= -0,3). Уровень ИЛ-8 в супернатанте стимулированной культуры клеток крови положительно коррелирует с уровнем креатинина в крови (КС=+0,34).

В таблице 4 представлены результаты определения в пуповинной крови новорожденных маркеров воспалительного процесса С3а компонента комплемента, СРБ и ПКТ. Выявлено, что пиелонефрит у беременных обусловил значительно более высокие содержания в пуповинной крови концентрации всех трех вышеуказанных маркеров по сравнению со здоровыми новорожденными (P<0,01). Так уровень С3а у новорожденных основной группы составил 150±12,4нг/мл, а в группе контроля – 97,45±11,6 нг/мл (P<0,05). Уровень СРБ более чем в 9 раз превосходил нор-

му – 2,9±0,83мг/л против 0,3±0,08мг/л (P<0,05). Концентрация ПКТ составила соответственно 0±0,1нг/мл и 0±0,02нг/мл (P<0,05).

Выявленные нами высокие значения С3а компонента комплемента, СРБ, ПКТ делают особенно целесообразным определение этих показателей для диагностики и прогноза не только для инфекции почек у беременной, но и бактериальной инфекции у плода и новорожденного. К такому заключению пришли и другие авторы [12, 16, 21].

У новорожденных основной группы выявлены также более высокие (P<0,01) значения в сыворотке пуповинной крови ФНО-альфа (табл. 5.). Однако следует отметить, что между исследуемыми группами не было выявлено различий по концентрациям ФНО-альфа в спонтанной и стимулированной культуре клеток крови (P>0,05).

Изучение другого провоспалительного цитокина ИЛ-8 также показало его увеличение у новорожденных основной группы (P<0,01), по сравнению со здоровыми новорожденными (табл. 6.). Эти же пробы крови характеризовались существенным повышением секреции ИЛ-8 и в

**Таблица 6.**  
Уровни ИЛ-8 в сыворотке, спонтанной и стимулированной культуре клеток у новорожденных от матерей с пиелонефритом

Группа обследованных новорожденных	Концентрации (Me±me, пг/мл) ИЛ-8		
	в сыворотке	в супернатанте культуры клеток крови:	
		спонтанной	стимулированной
Первая группа, n=44	4,3±6,1	658±72,4	15400±1034
Группа контроля, n=34	0±0,6	234±45,8	14889±1520
Р между группами	<0,01 *	<0,01 #	>0,05 #

Примечание: # – для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни; \* – для сравнения групп применялся Т-критерий Стьюдента

спонтанной культуре клеток. Аналогично ФНО-альфа концентрация ИЛ-8 в супернатанте стимулированной культуры клеток крови не отличалась от здоровых новорожденных ( $P > 0,05$ ).

ФНО-альфа принимает участие в острой фазе ответа организма на инфекцию, обуславливая повышение температуры тела, и инициирует синтез острофазовых белков печени, таких как СБР [19]. Рядом авторов была изучена роль провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО-альфа, в пуповинной крови и амниотической жидкости в индукции преждевременных родов посредством усиления синтеза матричных металлопротеиназ и апоптоза [3,20]. Объединенный эффект этих механизмов может вызвать прерывание беременности. Концентрации матричных металлопротеиназ, ИЛ-6, ФНО-альфа в амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе, были значительно выше у пациентов, у которых впоследствии произошли преждевременные роды чем у тех, кто родил своевременно [3,11,12,18].

Повышение содержания в пуповинной крови СБР и ФНО-альфа было обнаружено в крови у плодов и новорожденных с внутриутробной инфекцией и последующим неонатальным сепсисом и названо рядом авторов как синдром воспалительного ответа плода (fetal inflammatory response syndrome - FIRS) [19,20].

Проведенный нами корреляционный анализ изученных показателей у пуповинной крови показал следующее. Обнаружены интересные, с нашей точки зрения, корреляционные

связи ( $P < 0,01$ ) изученных показателей активности воспалительного процесса в пуповинной крови новорожденных и общеклиническими показателями, такими, как патология плаценты и околоплодной среды по данным УЗИ. Хотя связей этих значительно меньше, чем у матери. Наибольшего внимания, опять-таки, заслуживает СБР. Его уровень положительно связан с назначением антибиотиков новорожденному ( $KC = 0,45$ ).

С другой стороны, найдено большое количество корреляционных связей между иммунологическими параметрами крови новорожденных и крови матери, что может свидетельствовать о переходе через плаценту ряда изученных субстанций.

## ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты увеличения концентрации С3а компонента комплемента, СБР, ПКТ, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО-альфа в крови беременных с пиелонефритом, а также их новорожденных являются проявлением системной воспалительной реакции как у матери, так и у плода. Изученные показатели связаны корреляционной зависимостью между собой, а также с клиническими показателями течения пиелонефрита у беременной, патологии фетоплацентарного комплекса и новорожденного. Увеличение этих показателей может являться критерием тяжести патологического процесса при пиелонефрите у беременной.

*Г.А. Игнатенко, Ю.А. Талалаенко, А.С. Прилуцкий*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Было проведено исследование крови 152 пациентов с пиелонефритом при беременности и 68 здоровых беременных. Также лабораторному исследованию подверглись 44 пробы крови новорожденных, матери которых перенесли при беременности пиелонефрит и 34 пробы крови новорожденных от здоровых матерей. Иммуноферментным методом определялись концентрации С3а компонента комплемента, С реактивного белка, ФНО-альфа и ИЛ-8, а иммунохроматографическим – концентрация прокальци-

тонина. Выявлено значительное повышение концентрации изученных показателей как в крови беременных с пиелонефритом, так и в крови их новорожденных. Увеличение этих показателей является проявлением системного воспалительного ответа матери и плода и может служить критерием тяжести патологического процесса при пиелонефрите у беременной.

**Ключевые слова:** беременность, пиелонефрит, плод, системный воспалительный ответ

G.A. Ignatenko, J.A. Talalaenko, A.S. Prilutskij

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

**SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE OF MOTHER AND FETUS IN THE CASE OF PYELONEPHRITIS IN PREGNANT WOMEN**

The blood analysis of 152 patients with pyelonephritis in pregnancy and 68 healthy pregnant women has been undertaken. Also 44 blood samples of newborns, whose mothers had pyelonephritis and 34 blood samples of healthy mothers' newborns have undergone a laboratory research. Immunoenzymic method was used to determine concentration of C3a component of complement, C-reactive protein, TNF- $\alpha$  and IL-8, and immunochromatographic method for concentration of procalcitonin. Substantial increase in concentration of the in-

vestigated parameters either in blood of pregnant women with pyelonephritis, and in blood of their newborns was identified. The increase in these indicators demonstrates the systemic inflammatory response of the mother and fetus and can serve as a criterion for the severity of the pathological process in the case of pyelonephritis in a pregnant woman.

**Key words:** pregnancy, pyelonephritis, fetus, systemic inflammatory response

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н., Милева О.И., Продеус А.П., Галеева Е.В., Давыдова Н.В., Боровкова Н.Б., Климанов И.А., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Дегтярева М.В. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина-8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2007; 86 (4): 43-50.
2. Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Мітченко М.В. Моніторинг С-реактивного білка в оцінці ступеня пошкодження нирки при екстракорпоральній ударно-хвильовій літотрипсії та гострому пієлонефриті. Урологія. 2004; 8 (3): 5-11.
3. Котлинская Ю.В., Крестелева И.М., Устинович Ю.А., Шилкина Е.В., Шишко Г.А., Войтенко Н.Н. Растворимая форма рецептора интерлейкина-8 CXCR2 в качестве маркера воспаления при патологии перинатального периода. Вестник ВГМУ. 2015; 14 (6): 70-77.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. К.: МОРИОН; 2002. 160.
5. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 3: 37-40.
6. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк : Папакица Е.К.; 2006. 211.
7. Михайлова О. В., Ионов О. В., Антонов А. Г., Никитина И. В., Дегтярёва А. В., Левадная А. В., Насонова Д. М., Алексеева М. Л., Иванец Т. Ю., Дегтярёв Д. Н. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 422-428.
8. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение. РМЖ. 2008; 16 (1): 10-13.
9. Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., Набиуллина А.А., Низаметдинова Л.К. Острый гестационный пиелонефрит, этиопатогенетические аспекты, диагностика и лечение (обзорная статья). Проблемы современной науки и образования. 2015; 6 (36): 201-204.
10. Талалаенко Ю.О., Юлиш Е.И., Талалаенко А.К. Пиелонефрит, плацента і новонароджених. Медико-соціальні проблеми родини. 2014; 19 (1): 98-103.
11. Шербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Особенности содержания про- и противовос-

**REFERENCES**

1. Biryukova T.V., Soldatova I.G., Volodin N.N., Mileva O.I., Prodeus A.P., Galeeva E.V., Davyidova N.V., Borovkova N.B., Klimanov I.A., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S., Degtyareva M.V. Sravnitel'naya informativnost' opredeleniya urovney prokaltsitonina, interleykina-8 i C-reaktivnogo belka v syvorotke krovi kak kriteriev sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri rannem neonatalnom sepsise [Comparative informational content of determination of levels of a procalcitonin, interleukin-8 and C-reactive protein in blood serum as criteria of the systemic inflammatory answer at an early neonatal sepsis]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2007; 86 (4): 43-50 (in Russian).
2. Vozianov O.F., Pasechnikov S.P., Mitchenko M.V. Monitoring S-reaktivnogo bilka v otsintsi stupenya poshkodzhennya nirki pri ekstrakorporalnyi udarno-hviloviy litotripsiyi ta gostromu pielonefrite [Monitoring C-reactive protein in the assessment of the extent of kidney damage when ekstrakorporalnyi shock wave ltures and acute pyelonephritis]. *Urologiya*. 2004; 8 (3): 5-11 (in Ukraine).
3. Kotlinskaya Yu.V., Krasteleva I.M., Ustinovich Yu.A., Shilkina E.V., Shishko G.A., Voytenok N.N. Rastvorimaya forma retseptora interleykina-8 CXCR2 v kachestve markera vospaleniya pri patologii perinatalnogo perioda [Soluble shape of a receptor of CXCR2 interleukin-8 as an inflammation marker at pathology of the perinatal period]. *Vestnik VGMU*. 2015; 14 (6): 70-77 (in Russian).
4. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Osnovnyie printsipy primeneniya statisticheskikh metodov v klinicheskikh ispytaniyah [The basic principles of use of statistical methods in clinical tests]. K.: MORION; 2002. 160 (in Russian).
5. Levkovich M.A. Sovremennyye predstavleniya o roli tsi-tokinov v geneze fiziologicheskogo i patologicheskogo techeniya beremennosti [Modern ideas of a role of cytokines in a genesis of a physiological and pathological course of pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2008; 3: 37-40 (in Russian).
6. Lyah Yu.E., Guryanov V.G., Homenko V.N., Panchenko O.A. Osnovyi kompyuternoy biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat [Fundamentals of computer biostatistics: the analysis of information in biology, medicine and a pharmaceuticals a statistical MedStat package]. Donetsk : Papakitsa E.K.; 2006. 211 (in Russian).
7. Mihaylova O. V., Ionov O. V., Antonov A. G., Nikitina I. V., Degtyaryova A. V., Levadnaya A. V., Nasonova D. M., Alekseeva M. L., Ivanets T. Yu., Degtyaryov D. N. Diagnosticheskaya tsennost' prokaltsitonina i C-reaktivnogo belka pri vrozhdennyih infektsiyah u detey s ekstremalno nizkoy i ochen nizkoy massoy tela pri rozhdenii [The diagnostic value of a pro-calcitonin and C-reactive protein at congenital infections at children with extremely low and



- палительных цитокинов при беременности на фоне хронического пиелонефрита. Цитокины и воспаление. 2015; 14 (3): 95-98.
12. Antonette T. Dulay, Irina A. Buhimschi, Guomao Zhao, Mert O. Bahtiyar, Stephen F. Thung, Michael Cackovic, and Catalin S. Buhimschi. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76 (2): 236-243.
  13. Bilir F., Akdemir N., Ozden S., Cevrioglu A.S., Bilir C. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12: 25.
  14. Bolger M.S., Ross D.S., Jiang H., Frank M.M., Ghio A.J., Schwartz D.A., Wright J.R. Complement Levels and Activity in the Normal and LPS-Injured Lung. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006; 10: 27.
  15. Dotters-Katz S.K., Heine R.P., Groteg C.A. Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2013; 2013:124102.
  16. Dulay A.T., Buhimschi I.A., Zhao G., Bahtiyar M.O., Thung S.F., Cackovic M., Buhimschi C.S. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76(2): 236-243.
  17. Glaser A. P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol. Clin. North. Am*. 2015; 42 (4): 547-560.
  18. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyżko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 67-77.
  19. Romero R., Athayde N., Gomez R., Mazor M., Yoon B.H., Edwin S.S., Ghezzi F., Berry S.M. The fetal inflammatory response syndrome is characterized by the outpouring of a potent extracellular matrix degrading enzyme into the fetal circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1998; 178: 3-5.
  20. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *J. Nutr*. 2003; 133: 1668-1673.
  21. Su L, Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J. Value of soluble TREM1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 157.
  22. Szweda H., Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Dev Period Med*. 2016; 20 (4): 263-272.
  23. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 210 (3): 219.e1-6.
  - very low body weight at the birth]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015; 12 (4): 422-428 (in Russian).
  8. Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Gestatsionnyy pielonefrit: diagnostika, profilaktika, lechenie [Gestational pyelonephritis: diagnostics, prophylaxis, treatment]. *RMZh*. 2008; 16 (1): 10-13 (in Russian).
  9. Styazhkina S.N., Chernenkova M.L., Nabiullina A.A., Nizametdinova L.K. Ostryiy gestatsionnyy pielonefrit, etiopatogeneticheskie aspekty, diagnostika i lechenie (obzornaya statya) [Acute gestational pyelonephritis, etiopatogenetichesky aspects, diagnostics and treatment (review article)]. *Problemyi sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6 (36): 201-204 (in Russian).
  10. Talalaenko Yu.O., Yulish E.I., Talalaenko A.K. Pielonefrit, platsenta i novonarodzhenyi [Pyelonephritis, placenta and newborn]. *Mediko-sotsialnye problemyi semi*. 2014; 19 (1): 98-103 (in Ukraine).
  11. Scherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyireva G.A., Trunov A.N. Osobennosti sodержaniya pro- i protivovospalitelnykh tsitokinov pri beremennosti na fone hronicheskogo pielonefrita [Features of contents about – and antiinflammatory cytokines at pregnancy against the background of a chronic pyelonephritis]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14 (3): 95-98 (in Russian).
  12. Antonette T. Dulay, Irina A. Buhimschi, Guomao Zhao, Mert O. Bahtiyar, Stephen F. Thung, Michael Cackovic, and Catalin S. Buhimschi. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76 (2): 236-243.
  13. Bilir F., Akdemir N., Ozden S., Cevrioglu A.S., Bilir C. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013; 12: 25.
  14. Bolger M.S., Ross D.S., Jiang H., Frank M.M., Ghio A.J., Schwartz D.A., Wright J.R. Complement Levels and Activity in the Normal and LPS-Injured Lung. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006; 10: 27.
  15. Dotters-Katz S.K., Heine R.P., Groteg C.A. Medical and infectious complications associated with pyelonephritis among pregnant women at delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2013; 2013:124102.
  16. Dulay A.T., Buhimschi I.A., Zhao G., Bahtiyar M.O., Thung S.F., Cackovic M., Buhimschi C.S. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015; 76(2): 236-243.
  17. Glaser A. P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urol. Clin. North. Am*. 2015; 42 (4): 547-560.
  18. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyżko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 67-77.
  19. Romero R., Athayde N., Gomez R., Mazor M., Yoon B.H., Edwin S.S., Ghezzi F., Berry S.M. The fetal inflammatory response syndrome is characterized by the outpouring of a potent extracellular matrix degrading enzyme into the fetal circulation. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1998; 178: 3-5.
  20. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Micronutrients and Intrauterine Infection, Preterm Birth and the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *J. Nutr*. 2003; 133: 1668-1673.
  21. Su L, Han B., Liu C., Liang L., Jiang Z., Deng J. Value of soluble TREM1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 157.
  22. Szweda H., Józwick M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview. *Dev Period Med*. 2016; 20 (4): 263-272.
  23. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 210 (3): 219.e1-6.

УДК 616.24-008.4+616.712]-073.75-053.32  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).218

Л.А. Левченко<sup>1</sup>, Т.М. Клименко<sup>2</sup>, И.Г. Герасимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

<sup>3</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДАННЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Внутриутробные инфекции (ВУИ) в структуре перинатальных потерь находятся на 1-м месте и составляют от 45% до 65,6% по данным разных авторов [2, 4, 8]. Среди массива ВУИ доминируют внутриутробные пневмонии (ВУП), которые наиболее часто диагностируются у недоношенных новорождённых [1, 6, 9]. Внутриутробная и ранняя пневмонии обнаруживаются на вскрытии у 10-38% мертворожденных и у 20-63% детей, родившихся живыми, которые впоследствии умерли [10, 11].

Эффективность ранней диагностики ВУП у недоношенных заключается в умении клинициста провести надёжную дифференциальную диагностику ВУП и респираторного дистресс-синдрома (РДС). Учитывая, что у части новорождённых отмечается комбинированная патология (ВУП+РДС), немаловажным аспектом является разработка критериев дифференциальной диагностики ВУП и РДС от ВУП+РДС.

Для решения вышеуказанных задач была использована неоднородная последовательная процедура Вальда-Генкина [5]. Преимуществами данной процедуры перед другими математическими методами является то, что она не требует знания законов распределения и пригодна при любой его форме, поэтому она может быть оценена как непараметрическая. Данный математический метод допускает пропуски в обследовании больного и обеспечивает минимизацию числа шагов процедуры распознавания. Благодаря сходству с врачебным мышлением и расположением признаков в таблице в порядке убывающей информативности, процедура обладает обучающим эффектом, повышая качество врачебной диагностики [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести дифференциальную диагностику ВУП, РДС и ВУП+РДС у недоношенных новорождённых, на основании данных рентгенологиче-

ских обследований органов грудной клетки с использованием математического метода Вальда-Генкина.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно селективно проанализированы данные 300 историй развития новорожденных отделения интенсивной терапии и реанимации ЦГКБ № 3 г. Донецка. На этапе исследований были сформированы три группы больных: ВУП (n=90), РДС (n=90) и ВУП+РДС (n=90). Контрольную группу составили 30 условно-здоровых недоношенных новорождённых.

Рентгенологически диагноз ВУП подтверждался в первые сутки жизни у 32,2% недоношенных новорождённых, у 58,9% на вторые – третьи сутки жизни и в 8,9% – после 5-7 суток жизни.

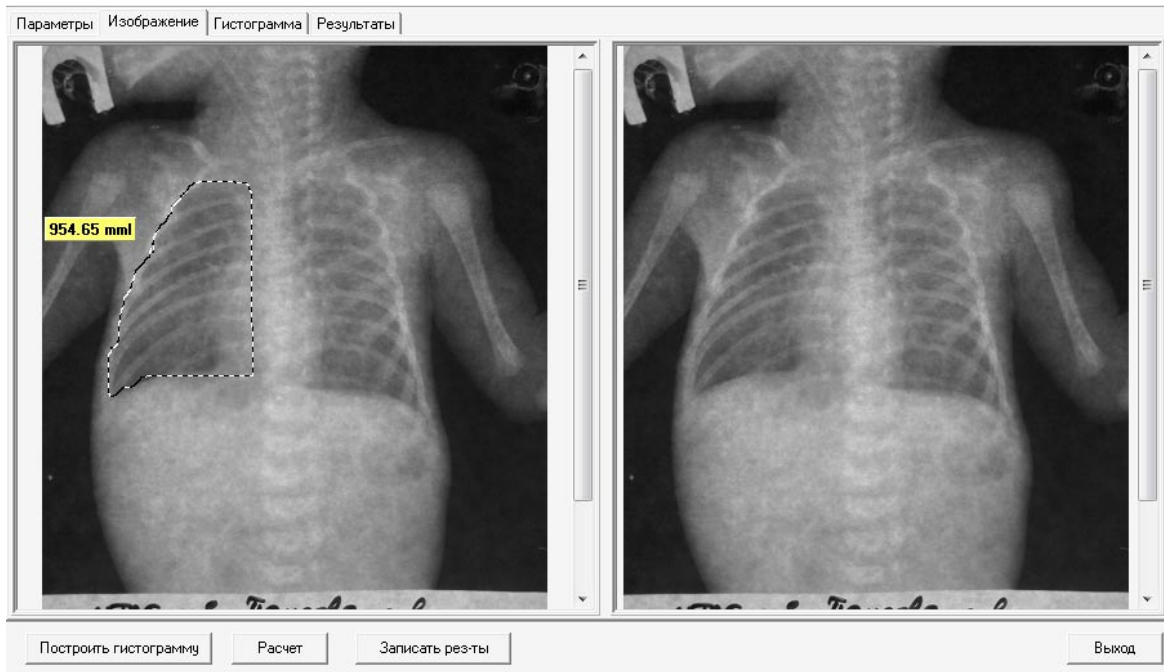
Рентгенологические признаки респираторного-дистресс синдрома (РДС) выявлялись с первых часов жизни в 100%.

В группе ВУП+РДС в 77,8% случаев после 1-3 суток жизни у детей диагностировались данные в пользу пневмоний (очаговая инфильтрация, усиление легочного рисунка) и у 22,2% в первые сутки жизни (после введения сурфактанта).

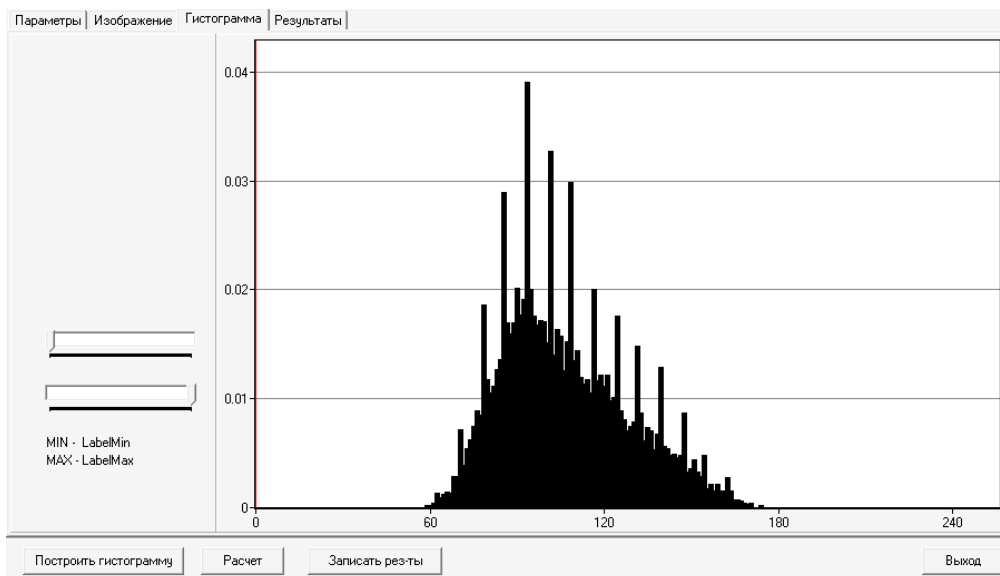
Тимомегалия отмечалась у 38,9% недоношенных новорождённых I группы, у 33,3% – II группы и у 41,1% детей III группы.

Для анализа рентгеновских снимков легких недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями мы разработали компьютерную программу «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» [3, 7]. С ее помощью анализировался рентгеновский снимок обоих легких недоношенных новорожденных (рис. 1.).

Алгоритм работы этой программы следующий:



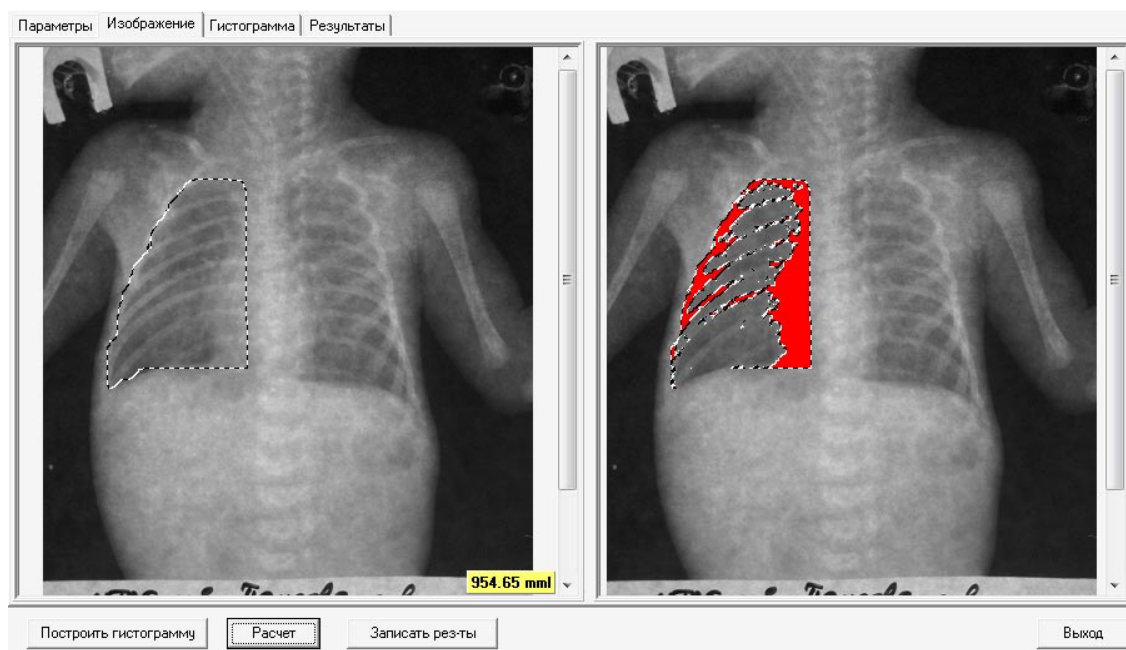
**Рис. 1.** Рентгеновский снимок легких новорожденного. На изображении слева показано левое легкое, выделенное с помощью компьютерной мыши.



**Рис. 2.** Результат построения с изображением гистограммы распределения пикселей на изображении легкого, выделенного на рисунке 1., по яркости.

1. Оцифрованные (предназначенные для компьютерного анализа) изображения рентгеновских снимков помещают в компьютерную программу для дальнейшей обработки результатов.
2. Расчет доли относительной площади патологической области (ОППО) осуществляется последовательно на каждом из легких (левом и правом), изображенных на рентгеновском снимке (рис. 1.). Для этого пользователю предоставляется два идентичных изображения легких

- новорожденного. Для обработки предназначено изображение, расположенное слева. На изображении, расположенном справа, предоставляется результат этой обработки.
3. Прежде всего, на исходном изображении легких новорожденных с помощью компьютерной мыши необходимо выделить анализируемое легкое (рис. 1.). Затем автоматически строится гистограмма распределения пикселей изображения выделенного легкого по яркости (рис. 2.).



**Рис. 3.** Исходное изображение с выделенным левым легким (слева) и патологической областью, найденной в результате анализа изображения с помощью гистограммы (справа).

4. Далее с помощью ползунков, отмечается часть гистограммы, пиксели которой предположительно принадлежат патологической области и результат выделения появляется на изображении того же объекта с выделенной областью, расположенном справа (рис. 3.). При необходимости, в случае неудовлетворительного, с точки зрения пользователя, результата выделения патологической области, имеется возможность вернуться к гистограмме легкого (рис. 2.) и откорректировать область ее выделения. Эту операцию можно осуществлять многократно до тех пор, пока результат выделения не будет удовлетворять пользователя.

5. После подтверждения пользователем правильности выделения патологической области автоматически рассчитываются следующие параметры: площадь исходной выделенной с помощью мыши области в пикселях, относительная площадь патологической области (ОППО, %), ее информационная энтропия абсолютная (Н) и относительная (h). Аналогичным образом те же показатели определяются на другом легком.

6. С помощью программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» [3] легко могут быть рассчитаны индекс Мура (ИМ, %), тимо-торакальный индекс (ТТИ, %) и кардиоторакальный индекс (КТИ, %) [7]. С помощью компьютерной мыши отмечаются соответствующие точки на рентгенограмме легких, по расстояниям между которыми эти индексы рассчитываются [3, 7]. Программа по запросу автоматически предоставляет результаты расчетов.

7. Все результаты, полученные с помощью программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных», а также данные о новорожденном автоматически записываются в файл результатов, который удобен для импорта в пакеты программ для статистической обработки данных.

В работе использовалась неоднородная последовательная процедура Вальда-Генкина [5]. Все изучаемые признаки разбивались на градации, а затем согласно процедуре определяли диагностические коэффициенты (ДК) градаций и общую информативность (У) признака.

Для показателей с очень высокой информативностью  $У \geq 6,0$ ; с высокой –  $6,0 > У \geq 1,0$ ; умеренной –  $1,0 > У \geq 0,50$ ; низкой –  $0,50 > У \geq 0,25$  и очень низкой информативностью –  $0,25 > У \geq 0,10$  [5].

Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программной системы «Statistica». Достоверность отличий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а для выборок с ненормальным распределением применяли U-тест Манна-Уитни. Для сравнения между собой долей признаков использовали метод углового преобразования Фишера [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании разработанной компьютерной программы были проанализированы величины относительной площади патологической области легких недоношенных новорожденных

без учета характера (ВУП, РДС, ВУП+РДС) дыхательных нарушений. Ни в одном случае мы не наблюдали патологию исключительно в одном из легких (правом или левом). Если патологическая область имела место преимущественно в правом легком, то хотя бы несколько процентов (1-3 %) относительная площадь патологической области занимала и в левом легком. Верно и обратное: патология преимущественно в левом легком сопровождалась аналогичным явлением в правом легком. При этом выраженность процесса в последнем была в меньшей степени.

Анализ относительной площади патологической области легких позволил выявить явную асимметрию в развитии патологического процесса легких. Только у 3 % недоношенных новорожденных значения ОППО слева и справа оказались одинаковы. В то же время существенно чаще величина ОППО справа оказывалась больше, чем значение ОППО слева. Доля недоношен-

ных новорожденных с такого рода нарушениями составила 88,1%, тогда как преимущественное поражение левого легкого было у 8,9 % детей с дыхательными нарушениями.

В среднем значение ОППО справа составила  $23,3 \pm 13,8$  % (максимум – 77,0 %), а слева –  $14,1 \pm 11,9$  % (максимум – 48,0 %), то есть почти в 1,5 раза меньше.

В том случае, когда патологические изменения наблюдались в большей степени справа, чем слева, величина ОППО справа была больше в среднем на  $10,5 \pm 6,8$  %. В том случае, когда патологические изменения имели место в большей мере слева, чем справа, величина ОППО справа была больше в среднем на  $4,5 \pm 2,6$  %, что более, чем в 2 раза меньше, аналогичной величины, полученной в обратном случае.

Можно сопоставить значения ОППО слева и ОППО справа следующим образом: в среднем ОППО слева  $\approx 2/3 \times$  (ОППО справа).

**Таблица 1.**

Рентгенологические показатели органов грудной клетки у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в 1-е сутки жизни (M  $\pm$  m)

Показатель	Контроль n=30	ВУП n=90	РДС n=90	ВУП+РДС n=90
ОППО справа, %	0	$17,6 \pm 9,90$	$17,2 \pm 11,4$ (p>0,05)	$36,1 \pm 13,7$ (p<0,001) (p1<0,001)
Н справа, усл. ед.	$6,00 \pm 0,083$	$5,80 \pm 0,24$	$6,00 \pm 0,073$ (p<0,001)	$5,75 \pm 0,29$ (p>0,05) (p1<0,001)
h справа, отн. ед.	$0,898 \pm 0,013$	$0,869 \pm 0,036$	$0,900 \pm 0,012$ (p<0,001)	$0,862 \pm 0,044$ (p<0,05) (p1<0,001)
ОППО слева, %	0	$6,14 \pm 5,63$	$13,7 \pm 10,0$ (p<0,001)	$25,8 \pm 9,04$ (p<0,001) (p1<0,001)
Н слева, усл. ед.	$6,10 \pm 0,084$	$6,08 \pm 0,105$	$6,03 \pm 0,106$ (p<0,001)	$5,99 \pm 0,066$ (p<0,001) (p1<0,001)
h слева, отн. ед.	$0,913 \pm 0,012$	$0,909 \pm 0,016$	$0,904 \pm 0,016$ (p>0,05)	$0,889 \pm 0,018$ (p<0,001) (p1<0,001)
ИМ, %	$38,0 \pm 6,49$	$38,6 \pm 9,08$	$34,7 \pm 9,71$ (p<0,05)	$34,4 \pm 5,88$ (p<0,05) (p1>0,05)
ТТИ, %	$44,6 \pm 8,95$	$41,0 \pm 6,47$	$40,1 \pm 8,04$ (p>0,05)	$33,2 \pm 8,27$ (p<0,05) (p1>0,05)
КТИ, %	$56,2 \pm 4,71$	$54,5 \pm 5,80$	$54,7 \pm 5,55$ (p>0,05)	$46,9 \pm 6,90$ (p<0,001) (p1<0,001)

Примечание. p – отличие по отношению к ВУП; p1 – отличие по отношению к РДС.

Приведенные результаты означают, что у новорожденных с дыхательными нарушениями патологические процессы имеют место, прежде всего, в правом легком. Однако когда патологические изменения развиваются преимущественно в левом легком, такие нарушения проявляются в меньшей степени. Причины выявленных закономерностей в асимметрии развития дыхательных нарушений вероятно связаны с анатомической особенностью отхождения правого бронха и большей вероятностью аспирации околоплодными водами. О том, что преимущественно правостороннее поражение легких развивается в большей мере, чем левостороннее свидетельствуют также результаты анализа доли ОППО. Так, на рентгенограмме значение ОППО справа меньше, чем 5 %, выявлена у

11,9 % недоношенных новорожденных, а меньше, чем 10 %, – у 15,8 % детей. В то же время значение ОППО слева меньше, чем 5 %, наблюдается у 30,7 % недоношенных новорожденных, а меньше, чем 10 %, – у 41,6 %.

Приведенные результаты указывают на то, что, согласно анализу рентгенограмм, примерно в 3 раза больше недоношенных новорожденных имеют существенно меньшую выраженность нарушений, когда у них поражено преимущественно левое легкое. Кроме того, величина ОППО может служить основанием для оценки степени рентгенографической выраженности дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных. Например, ОППО < 25 % – I степень, ОППО < 50 % – II степень, ОППО > 50 % – III степень.

**Таблица 2.**

Диагностическая значимость данных рентгенологического обследования органов грудной клетки у недоношенных новорождённых с ВУП и РДС

Показатель	Градации показателя	ДК	I
Н справа, усл. ед.	≤ 5,85	+ 14,8	6,43
	5,86 – 6,10	- 4,6	
	≥ 6,11	0	
ОППО слева, %	≤ 4	+ 7,9	4,72
	4,1 – 8,0	+ 4,8	
	8,1 – 12,0	- 1,8	
	≥ 12,1	- 12,3	
ОППО справа, %	≤ 10,0	+ 10,5	1,31
	10,1 – 16,0	- 1,5	
	16,1 – 28,0	0	
	≥ 28,1	+ 3,0	
Н слева, усл. ед.	≤ 6,0	- 3,2	0,92
	6,01 – 6,20	+ 1,3	
	≥ 6,21	+ 7,8	
ИМ, %	≤ 35,0	- 1,8	0,70
	35,1 – 45,0	0	
	≥ 45,1	+ 6,2	
h слева, отн. ед.	≤ 0,89	- 1,5	0,25
	0,90 – 0,91	0	
	≥ 0,92	+ 2,1	
КТИ, %	≤ 49,0	0	0,19
	49,1 – 55,0	- 1,8	
	55,1 – 59,0	+ 1,5	
	≥ 59,1	0	
ТТИ, %	≤ 38,0	- 1,5	0,11
	38,1 – 46,0	0	
	≥ 46,1	+ 4,0	

Примечание: знак плюс (+) свидетельствует в пользу ВУП, а знак минус (-) в пользу РДС.

С помощью программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» рассчитали средние значения рентгенологических показателей: ОППО справа и слева, %; Н справа и слева, усл. ед.; h справа и слева, отн. ед.; ИМ, %; ТТИ, %; КТИ, % (табл. 1.).

Из представленных значений (табл. 1.) следует, что у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями значения ОППО для правого легкого (ОППО справа), независимо от заболевания, меньше, чем для левого легкого (ОППО слева) ( $p < 0,01$ ). При ВУП и при РДС величины ОППО справа почти одинаковы ( $p > 0,05$ ) и равны  $\approx 17\%$ . При ВУП ОППО справа

больше, чем ОППО слева в 2,9 раза. При РДС соответственно – в 1,3 раза больше. Тогда как при ВУП+РДС величина ОППО (справа и слева) примерно в 2 раза больше ( $p < 0,001$ ), чем при ВУП или при РДС.

В случае наличия на рентгенограмме левого легкого патологических изменений, величина ОППО закономерно увеличивается в ряду ВУП > РДС > ВУП+РДС, увеличиваясь от  $\approx 6\%$  при ВУП примерно в 2 раза ( $p < 0,001$ ) при РДС и примерно в 4 раза ( $p < 0,001$ ) при ВУП+РДС. Значения, как ОППО справа, так и ОППО слева, при ВУП+РДС отличаются от таковых при ВУП или при РДС ( $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ).

**Таблица 3.**

Диагностическая значимость данных рентгенологического обследования органов грудной клетки у недоношенных новорождённых с ВУП и ВУП+РДС

Показатель	Градации показателя	ДК	I
ОППО слева, %	$\leq 14,0$	+ 17,0	17,80
	$\geq 14,1$	- 19,7	
ОППО справа, %	$\leq 16,0$	+ 9,0	5,12
	16,1 – 25,0	+ 3,0	
	25,1 – 42,0	- 3,4	
	$\geq 42,1$	- 15,2	
КТИ, %	$\leq 44,0$	- 12,8	3,90
	44,1 – 53,0	0	
	53,1 – 57,0	+ 1,8	
	$\geq 57,1$	+ 9,2	
ТТИ, %	$\leq 30,0$	- 7,9	2,39
	30,1 – 38,0	- 2,1	
	38,1 – 46,0	+ 3,0	
	$\geq 46,1$	+ 7,6	
Н слева, усл. ед.	$\leq 6,0$	- 3,2	2,28
	6,01 – 6,10	0	
	$\geq 6,11$	+ 9,8	
h слева, отн. ед.	$\leq 0,87$	- 10,8	2,27
	0,88 – 0,89	- 3,6	
	0,90	+ 1,8	
	$\geq 0,91$	+ 3,5	
ИМ, %	$\leq 30,0$	0	1,95
	30,1 – 35,0	- 3,8	
	35,1 – 45,0	0	
	$\geq 45,1$	+ 13,5	
h справа, отн. ед.	$\leq 0,82$	- 4,0	0,99
	0,83 – 0,90	+ 2,0	
Н справа, усл. ед.	$\geq 0,91$	- 4,8	0,03
	$\leq 5,80$	- 0,4	
	$\geq 5,81$	+ 0,4	

Примечание: знак плюс (+) – в пользу ВУП, а знак минус (-) свидетельствует в пользу ВУП+РДС.

Уменьшение значения показателей энтропии свидетельствует о том, что патологическая область становится менее однородной. Средние значения информационной энтропии для левого легкого (Н слева) и для правого (Н справа) легкого в контрольной группе недоношенных новорожденных различаются, причем величина Н слева больше ( $p < 0,001$ ) на 0,1 усл. ед. Указанные различия, очевидно, обусловлены наличием на рентгеновском снимке левого легкого тени сердца, т.е. неоднородностью изображения левого легкого больше, чем правого. При этом абсолютные значения Н у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в зависимости от того или иного заболевания изменяются закономерно (табл. 1.). Значения исследуемых показателей по сравнению с контрольными величинами оказываются, как правило, меньше, что указывает на увеличение неоднородности рентгеновского изображения при патологии легкого.

При ВУП и при ВУП+РДС величина Н справа меньше на 0,2 – 0,25 усл. ед., тогда как при только РДС значение Н справа совпадает со значением, полученным в контрольной группе. С другой стороны, значения Н слева изменяются противоположно таковым для ОППО слева, и имеют тенденцию к уменьшению в ряду ВУП > РДС > ВУП+РДС (табл. 1.). Однако, при ВУП+РДС величина Н слева отличается от значения, полученного в контрольной группе примерно на 0,1 усл. ед., и от величин, установленных при ВУП или РДС ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ).

Величины относительной информационной энтропии (h), рассчитанные для правого легкого (h справа) и для левого легкого (h слева) проявляют закономерности, аналогичные тем, которые выявлены в случае Н. Так, для условно-здоровых недоношенных новорожденных среднее значение h справа меньше, чем среднее значение h слева на 0,015 отн. ед. ( $p < 0,001$ ). Это

**Таблица 4.**  
Диагностическая значимость данных рентгенологического обследования органов грудной клетки у недоношенных новорожденных с РДС и ВУП+РДС

Показатель	Градации показателя	ДК	I
ОППО справа, %	≤ 16,0	+ 9,1	7,25
	16,1 – 25,0	+ 3,2	
	25,1 – 35,0	- 5,3	
	≥ 35,1	- 17,0	
Н справа, усл. ед.	≤ 5,80	- 5,4	6,13
	5,81 – 6,00	+ 4,0	
	6,01 – 6,10	+ 5,7	
	≥ 6,11	+ 1,0	
ОППО слева, %	≤ 25,0	3,0	3,92
	≥ 25,1	- 14,2	
КТИ, %	≤ 49,0	- 8,0	3,44
	49,1 – 53,0	0	
	53,1 – 57,0	+ 3,8	
	≥ 57,1	+ 8,5	
h слева, отн. ед.	≤ 5,00	- 6,0	1,51
	5,01 – 6,00	- 3,0	
	6,01 – 6,15	+ 3,2	
	≥ 6,16	+ 4,2	
ТТИ, %	≤ 34,0	- 4,2	1,41
	34,1 – 36,0	0	
	36,1 – 46,0	+ 2,3	
	≥ 46,1	+ 6,5	
ИМ, %	≤ 30,0	+ 1,8	0,64
	30,1 – 40,0	- 2,8	
	≥ 40,1	+ 2,0	

Примечание. знак плюс (+) свидетельствует в пользу ВУП+РДС, а знак минус (-) – в пользу РДС.



различие составляет более 1,5 %, а в случае Н соответствующие различия менее 2 %.

Что же касается величины  $h$  в зависимости от тех или иных дыхательных нарушений, то при ВУП и при ВУП+РДС средние значения  $h$  справа меньше, чем в контрольной группе недоношенных новорожденных, примерно на 0,03 – 0,035 отн. ед. (табл. 1.). При этом имеется уменьшение среднего значения  $h$  справа при ВУП+РДС по сравнению со средним значением, найденным при ВУП ( $p < 0,05$ ). В случае РДС обсуждаемая величина отличается ( $p < 0,001$ ) от значений, полученных при ВУП. Относительно  $h$  слева следует заметить, что ее величина у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями меньше, чем в контрольной группе, и имеет тенденцию к уменьшению в ряду ВУП > РДС > ВУП+РДС. Однако, только при ВУП+РДС средняя величина  $h$  слева отличается от среднего значения, полученного в контрольной группе на 0,024 отн. ед., и при этом отличается от обсуждаемых величин, найденных при ВУП ( $p < 0,001$ ) или только РДС ( $p < 0,001$ ).

Анализ некоторых индексов (табл. 1.), традиционно измеряемых при анализе рентгенограммы легких показал, что найденные для условно-здоровых недоношенных новорожденных значения, соответствуют данным литературы [3, 7] и больше по сравнению с таковыми у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями: при РДС на 3,3% и при ВУП+РДС на 3,6%. Исключение составляла величина ИМ в группе детей с ВУП, которая больше, чем в контроле на 0,6% (табл. 1.). Лишь при ВУП+РДС в случае значения ТТИ и КТИ значимо меньше соответствующие величины, полученные для детей контрольной группы. При сравнении в группах недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами ИМ (табл. 1.), было выявлено достоверное различие в группах ВУП+РДС и ВУП, ВУП и РДС ( $p < 0,05$ ). Показатель ТТИ достоверно различался в группах ВУП+РДС и ВУП ( $p < 0,05$ ). Анализ КТИ показал достоверное отличие в группах в ВУП+РДС и ВУП ( $p < 0,001$ ) и ВУП+РДС и РДС ( $p < 0,001$ ).

Отсутствие у недоношенных новорожденных группы контроля и с дыхательными нарушениями больших различий в величинах ИМ, ТТИ и КТИ может быть обусловлено, в первую очередь, довольно высокой относительной погрешностью расчета средних значений показателей. Эта погрешность, как следует из данных таблицы 1, превышает в лучшем случае 10%, а в ряде случаев достигает 15-20 %. В случае же информационной энтропии, как ее абсолютной величины, так и относительной, погрешность расчета средних значений составляет несколько про-

центов и менее. Кроме того, погрешности определения  $N$  и  $h$  также меньше погрешностей измерения ИМ, ТТИ и КТИ.

Далее в своей работе мы использовали математический метод Вальда-Генкина для определения диагностической значимости данных рентгенологического обследования органов грудной клетки у недоношенных новорожденных с ВУП и РДС.

При определении дискриминантных свойств данных рентгенологического обследования (табл. 2.) выявлено, что очень высокая информативность была характерна для  $N$  справа ( $I=6,43$ ).

Высокую информативность обнаружили ОППО слева ( $I=4,72$ ) и ОППО справа ( $I=1,31$ ). Умеренная информативность установлена в отношении  $N$  слева ( $I=0,92$ ) и ИМ ( $I=0,70$ ). Низкая информативность выявлена для  $h$  слева ( $I=0,25$ ), а очень низкая для КТИ ( $I=0,19$ ) и ТТИ ( $I=0,11$ ).

ВУП характеризуют следующие рентгенологические признаки:  $N$  справа  $\leq 5,85$  усл.ед.; ОППО слева  $\leq 8,0\%$ , ОППО справа  $\leq 10,0\%$  или  $\geq 28,1\%$ ;  $N$  слева  $\geq 6,01$  усл.ед.; ИМ  $\geq 45,1\%$ ;  $h$  слева  $\geq 0,92$  отн.ед.

В пользу РДС указывают:  $N$  справа в пределах 5,86 – 6,10 усл.ед.; ОППО слева  $\geq 8,1\%$ , а справа – в пределах 10,1- 16,0%;  $N$  слева  $\leq 6,01$  усл.ед.; ИМ  $\leq 35\%$ ;  $h$  слева  $\leq 0,89$  отн. ед.

Полученные рентгенологические признаки можно использовать в качестве дифференциальной диагностики дыхательных расстройств (ВУП и РДС) у недоношенных новорожденных.

Следующим этапом в нашей работе было рассчитать диагностическую значимость данных рентгенологического обследования органов грудной клетки у недоношенных новорожденных с ВУП и ВУП+РДС с помощью математического метода Вальда-Генкина.

Из таблицы 3 следует, что очень высокую информативность обнаружил показатель ОППО слева, % ( $I=17,80$ ). Далее шесть признаков имели высокую информативность, а именно: ОППО справа, % ( $I=5,12$ ), КТИ, % ( $I=3,90$ ), ТТИ, % ( $I=2,39$ ),  $N$  слева, усл. ед. ( $I=2,28$ ),  $h$  слева, отн. ед. ( $I=2,27$ ) и ИМ, % ( $I=1,95$ ).

Показатель  $h$  справа, отн. ед. имел умеренную значимость ( $I=0,99$ ), а  $N$  справа, усл. ед. не имел информативности ( $I=0,03$ ).

Рентгенологическими критериями дифференцирования в пользу ВУП явились: ОППО слева  $\leq 14,0\%$ ; ОППО справа  $\leq 16,0\%$ ; КТИ  $\geq 53,1\%$ ; ТТИ  $\geq 38,1\%$ ;  $N$  слева  $\geq 6,11$  усл. ед.;  $h$  слева  $\geq 0,90$  отн. ед.; ИМ  $\geq 45,1\%$ ;  $h$  справа 0,83 – 0,90 отн. ед.

Диагностически значимыми для ВУП+РДС установлены следующие критерии: ОППО слева  $\geq 14,0\%$ ; ОППО справа  $\geq 25,1\%$ ; КТИ  $\leq 44,0\%$ ; ТТИ  $\leq 38,0\%$ ;  $N$  слева  $\leq 6,00$  усл. ед.;  $h$  слева  $\leq 0,89$

отн. ед.; ИМ – 30,1% -35,0% и  $h$  справа  $\leq 0,82$  или  $\geq 0,91$  отн. ед.

Полученные результаты можно использовать в качестве дифференциальной диагностики ВУП и ВУП+РДС.

Заключительным этапом использования математического метода Вальда-Генкина было определение диагностических свойств данных рентгенологического обследования недоношенных новорождённых с РДС и ВУП+РДС.

Среди рентгенологических признаков (табл. 4) очень высокая информативность выявлена для ОППО справа ( $I=7,25$ ) и  $H$  справа ( $I=6,13$ ). Высокая диагностическая значимость характерна для ОППО слева ( $I=5,92$ ), КТИ ( $I=3,44$ ),  $h$  слева ( $I=1,51$ ), ТТИ ( $I=1,41$ ),  $H$  слева ( $I=1,15$ ), а умеренная – для ИМ ( $I=0,64$ ). Признаков с низкой или очень низкой диагностической ценностью не обнаружено.

Диагноз ВУП+РДС определяют (табл. 4.) следующие рентгенологические критерии: ОППО

справа и слева  $\leq 25\%$ ,  $H$  справа  $\geq 5,81$  усл. ед.,  $h$  слева  $\geq 6,0$  отн. ед., КТИ  $\geq 53,1\%$ , ТТИ  $\geq 36,1\%$  и ИМ  $\leq 30,0\%$  или  $\geq 40,1\%$ .

В пользу РДС (табл. 4.) свидетельствуют: ОППО справа и слева  $\geq 25,1\%$ ,  $H$  справа  $\leq 5,80$  усл. ед. и  $h$  слева  $\leq 6,00$  отн. ед., КТИ  $\leq 49,0\%$ , ТТИ  $\leq 34,0\%$  и ИМ в пределах 30,1 – 40,0%.

Полученные данные можно использовать в качестве дифференциальной диагностики РДС и ВУП+РДС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе математического метода неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина установлены высокоинформативные ( $I \geq 1,0$ ) показатели рентгенологического исследования у недоношенных новорождённых с ВУП, РДС и ВУП+РДС. Полученные показатели могут быть использованы в дифференциальной диагностике у данных пациентов с дыхательными нарушениями.

Л.А. Левченко<sup>1</sup>, Т.М. Клименко<sup>2</sup>, И.Г. Герасимов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

<sup>3</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДАННЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

В данной работе впервые проведен математический анализ с использованием неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина для диагностической значимости рентгенологических показателей при дыхательных расстройствах: внутриутробная пневмония (ВУП), респираторный дистресс-синдром (РДС) и внутриутробная пневмония в сочетании с респираторным дистресс-синдром (ВУП+РДС) у недоношенных новорождённых. Рентгенологические показатели: относительная площадь патологической области (ОППО); абсолютная информационная энтропия ( $H$ ); относительная информационная энтропия ( $h$ ); кардио-торакальный индекс (КТИ); тимо-

торакальный индекс (ТТИ); индекс Мура (ИМ) были выведены исходя из компьютерной программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных». В ходе исследования установлены высокоинформативные ( $I \geq 1,0$ ) показатели рентгенологического исследования у недоношенных новорождённых с респираторным дистрессом. Полученные показатели могут быть использованы в практическом здравоохранении для дифференциальной диагностики в указанных группах больных детей.

**Ключевые слова:** недоношенные, внутриутробные пневмонии, рентгенологические показатели.

L.A. Levchenko<sup>1</sup>, T.M. Klimenko<sup>2</sup>, I.G. Gerasimov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Kharkov Medical Academy of Post-graduate Education, <sup>2</sup>Kharkov

<sup>3</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

## DIAGNOSTIC UTILITY OF CHEST X-RAY DATA IN PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATORY DISTURBANCES

In this paper, a mathematical analysis using Wald-Genkin heterogeneous sequential procedure for diagnostic utility of X-ray indicators in cases of respiratory disturbances (congenital pneumonia, respiratory distress syndrome and congenital pneumonia + respiratory dis-

tress syndrome) in premature newborns was carried out for the first time. X-ray indicators: relative value of pathological area (RVPA); absolute information entropy ( $H$ ); relative information entropy ( $h$ ); cardio-thoracic index (CTI); Timo-thoracic index (TTI); Moore index (MI) were

derived from computer program 'Diagnostics of respiratory disturbances in newborns'. In the course of the study highly informative ( $I \geq 1,0$ ) indicators of X-ray examination in premature newborns with respiratory distress were established. The obtained indicators can be used in

practical public health for differential diagnosis in these groups of sick children.

**Key words:** premature newborns, congenital pneumonia, radiological indicators

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева Н.В., Гусейнова Л.А. К вопросу смешанных инфекций вирусно-бактериального характера у недоношенных детей. Вестник Московского государственного областного университета. Серия: естественные науки. 2012; 1: 5-9.
2. Агаева М.И., Агаева З.А. Прогнозирование функционального состояния новорожденных, на этапе перинатальной диагностики, от матерей с цитомегаловирусной инфекцией. Современные проблемы науки и образования. 2011; 6: 9.
3. Герасимов И.Г., Архипов Д.С., Левченко Л.А. Компьютерная система для оценки состояния лёгких новорождённых на основании анализа рентгеновского снимка. Наукові праці Донецького Національного технічного університету. Серія: Проблеми моделювання та автоматизації проектування. 2011: 194-200.
4. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Погорелова Л.В. Внутриутробные инфекции. Диагностика и лечение. Ростов-на-Дону: Феникс; 2012. 256.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. М.: Медицина; 1987. 294.
6. Овсянникова Н.И. Перинатальные исходы у беременных с признаками внутриутробного инфицирования плода: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012. 26.
7. Рентгенодіагностика гострих захворювань органів дихання у дітей. За ред. Крамного І. О. Харків: Крокус; 2006. 172.
8. Wang H.J., Shi H., Zhou W. et al. Common pathogens and clinical characteristics of neonatal pneumonia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012; 14 (12): 898-902.
9. Sampedro Martínez A., Martínez L.A., Teatino P.M. et al. Diagnosis of congenital infection. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2011; 5 (suppl. 5): 15-20.
10. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. 2005; 90: 211-219.
11. Klein J.O., Barnett E.D. Neonatal pneumonia. Seminars in infectious Diseases. 1998; 9 (3): 212-216.

## REFERENCES

1. Abdullaeva N.V., Gusejnova L.A. K voprosu smeshannyh infekcij virusno- bakterial'nogo haraktera u nedonosennyh detej [To the question about mixed infections of viral and bacterial features in the premature newborns]. Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. Serija: estestvennye nauki. 2012; 1: 5-9 (in Russian).
2. Agaeva M.I., Agaeva Z.A. Prognozirovaniye funktsional'nogo sostojaniya novorozhdennyh, na jetape perinatal'noj diagnostiki, ot materej s citomegalovirusnoj infekciej [Prediction of newborns' functional condition at the stage of prenatal diagnostics from mothers who have cytomegalovirus infection]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2011; 6: 9 (in Russian).
3. Gerasimov I.G., Arhipov D.S., Levchenko L.A. Komp'yuternaja sistema dlja ocenki sostojaniya ljogkih novorozhdjonnyh na osnovanii analiza rentgenovskogo snimka [Computer system for an assessment of lungs conditions in the newborns according to the analysis of radiograph]. Naukovi praci Donec'kogo Nacional'nogo tehnicnogo universitetu. Serija: Problemi modeljuvannja ta avtomatizacii proektuvannja. 2011: 194-200 (in Russian).
4. Golubeva M.V., Barycheva L.U., Pogorelova L.V. Vnutriutrobnye infekcii. Diagnostika i lechenie [Intrauterine infections. Diagnostics and treatment]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2012. 256 (in Russian).
5. Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavanie patologicheskix processov [Computational methods of analysis and identification of pathological processes]. Moscow: Medicina; 1987. 294 (in Russian).
6. Ovsyannikova N.I. Perinatal'nye ishody u beremennyh s priznakami vnutriutrobnogo inficirovaniya ploda [Prenatal outcomes in the pregnant women with signs of intrauterine infections of fetus: Cand. med. sci. dis. abs.]. Moscow; 2012. 26 (in Russian).
7. Rentgenodiiagnostika gostrih zahvorjuvan' organiv dihannja u ditej [X-ray diagnostics of acute respiratory diseases in children]. [ed. I. O. Kramnyi]. Har'kov: Krokus; 2006. 172 (in Ukrainian).
8. Wang H.J., Shi H., Zhou W. et al. Common pathogens and clinical characteristics of neonatal pneumonia. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2012; 14 (12): 898-902.
9. Sampedro Martínez A., Martínez L.A., Teatino P.M. et al. Diagnosis of congenital infection. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2011; 5 (suppl. 5): 15-20.
10. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. 2005; 90: 211-219.
11. Klein J.O., Barnett E.D. Neonatal pneumonia. Seminars in infectious Diseases. 1998; 9 (3): 212-216.

УДК 616.34-002-008:616.341]-053.2(477.62)  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).197

**А.В. Налетов, Ю.С. Вьюниченко, О.Г. Горшков**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ**

Функциональные гастроинтестинальные заболевания (ФГИР) занимают ведущее место по частоте встречаемости среди патологии органов пищеварительной системы. Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, оказывая значительное влияние на общую популяцию вследствие высокой распространенности, субоптимальных результатов лечения, значительных экономических затрат [1]. В промышленно развитых странах распространенность СРК составляет 10-15% в популяции [2]. Встречаемость данного расстройства среди лиц женского пола остается более высокой, чем среди мужчин. Молодые люди чаще подвержены развитию заболевания, нежели лица старше 50 лет [3,4].

Согласно Римскому консенсусу IV диагностики и лечения ФГИР, СРК определяется как функциональное расстройство кишечника, при котором рецидивирующая абдоминальная боль ассоциирована с дефекацией или изменением характера стула (запор, диарея или их сочетание). Наличие таких симптомов, как абдоминальное вздутие / растяжение, также является характерным [1, 5, 4].

Несмотря на значительные успехи исследований, лечение СРК остается серьезной проблемой, главным образом из-за его недостаточно определенной патофизиологии. Этиология СРК до конца не установлена. Растет число свидетельств того, что СРК может быть поствоспалительным и стресс-коррелируемым состоянием [2, 6]. Обе эти основные причины плюс факторы окружающей среды, включая диету, играют ключевую роль в инициировании симптомов СРК. Результирующие патофизиологические механизмы СРК вариабельны и индивидуальны. Они включают нарушения моторики, висцеральную гиперчувствительность, повышенную кишечную проницаемость, иммунную активацию, нарушения состава кишечной микробиоты

и расстройство функционирования оси «мозг-кишечник» [7, 8].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки и мальабсорбции углеводов у детей с СРК, проживающих в Донбассе в условиях военного конфликта.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и Медицинского центра «Гастро-лайн» г. Донецка обследовано 135 детей старшего школьного возраста (12-17 лет) с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д). Диагностика заболевания основывалась на использовании Римского консенсуса IV диагностики и лечения ФГИР.

Из 135 детей были отобраны 105 пациентов, проживавших на территории Донецкой Народной Республики (ДНР) во время активных боевых действий 2014-2016 гг., которые вошли в основную группу. Группу сравнения представляют 30 детей с СРК-Д, проживающих на мирной территории (в Российской Федерации или Украине) в 2014-2017 гг., и приехавших в Донецк во время прекращения активного военного конфликта. В группу контроля вошли 25 здоровых детей, проживающих в ДНР. Статистически значимого различия распределения по полу между группами сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Всем детям диагностику СИБР тонкой кишки, мальабсорбции фруктозы и сорбита осуществляли при помощи водородного дыхательного теста и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» (ООО «АМА», Россия) с нагрузкой соответствующими углеводами.

Сравнение качественных показателей было выполнено с использованием парного сравнения доли (угловое преобразование Фишера). Результаты обработки данных в тексте представлены в форме показателя частоты проявления признака (%) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При диагностике СИБР тонкой кишки среди пациентов обследованных групп нами было установлено, что СРК-Д у большинства детей сочетался с развитием избыточной микробной контаминации тонкой кишки фекальной микрофлорой (рис. 1).

В основной группе доля пациентов с микробиотическим дисбалансом тонкой кишки составила 78,0% (95% ДИ 70,0% – 86,0%), а в группе сравнения – 57,0% (95% ДИ 38,0% – 74,0%). Среди детей группы контроля СИБР тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был диагностирован у 12,0% (95% ДИ 2,0% – 28,0%) детей. При этом каких-либо клинических проявлений нарушения состава кишечной микробиоты у них не установлено. Выявлено, что в основной группе и группе сравнения доля детей с СИБР тонкой кишки была статистически значимо большей относительно группы контроля. Так при множественных сравнениях было выявлено статистически значимое различие между основной и контрольной группами ( $p < 0,001$ ), группой сравнения и контрольной группой ( $p = 0,004$ ).

При изучении распространенности непереносимости фруктозы и сорбита с использованием водородного дыхательного теста среди обследованных пациентов старшего школьного возраста, страдающих СРК-Д, было установлено наличие мальабсорбции данных углеводов у большинства больных (рис. 2.).

Для пациентов основной группы доля детей с непереносимостью фруктозы составила 53,0% (95% ДИ 44,0% – 63,0%), а для группы сравнения – 30,0% (95% ДИ 15,0 – 48,0%). Среди детей контрольной группы наличие мальабсорбции фруктозы установлено у 12,0% (95% ДИ 2,0% – 28,0%). При проведении множественных сравнений было выявлено статистически значимое различие между основной и контрольной группами ( $p < 0,001$ ). При этом не установлено статистически значимого различия между группой сравнения и контрольной группой ( $p = 0,422$ ).

При диагностике непереносимости сорбита среди детей групп сравнения были выявлены определенные различия. В основной группе доля пациентов с мальабсорбцией сорбита составила 58,0% (95% ДИ 49,0% – 67,0%), а в группе сравнения – 33,0% (95% ДИ 17,0% – 52,0%). В группе контроля непереносимость сорбита диагностирована у 8,0% (95% ДИ 0,6% – 22,4%). При проведении множественных сравнений было выявлено статистически значимое различие между основной и контрольной группами ( $p < 0,001$ ). При этом не установлено статистически значимого различия между группой сравнения и контрольной группой ( $p = 0,125$ ).

Таким образом, среди пациентов основной группы мальабсорбция углеводов регистрировалась статистически значимо чаще, относительно здоровых детей. В свою очередь пациенты группы сравнения не имели статистически значимого отличия по распространенности непереносимости сахаров относительно группы контроля. Дети контрольной группы с непереносимостью фруктозы и/или сорбита не предъявляли каких-либо жалоб со стороны пищеварительного тракта.

В большинстве случаев пациенты с СРК-Д имели сочетание нарушения всасывания обо-

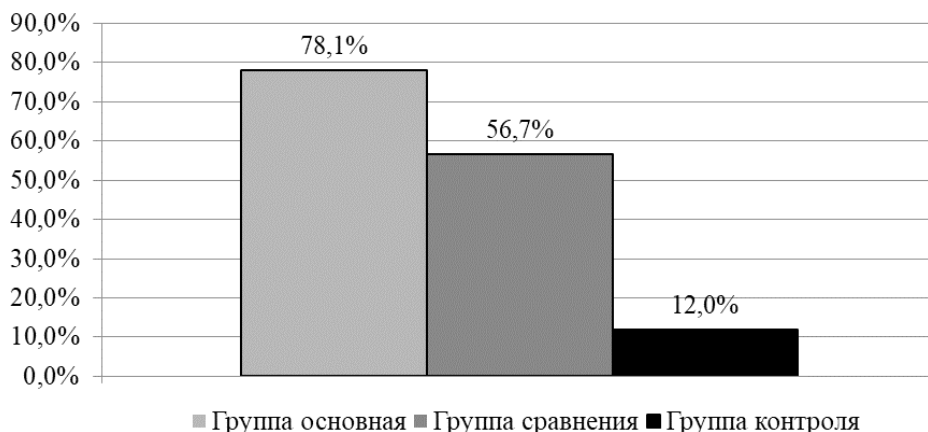


Рис. 1. Распространенность СИБР тонкой кишки среди обследованных групп пациентов

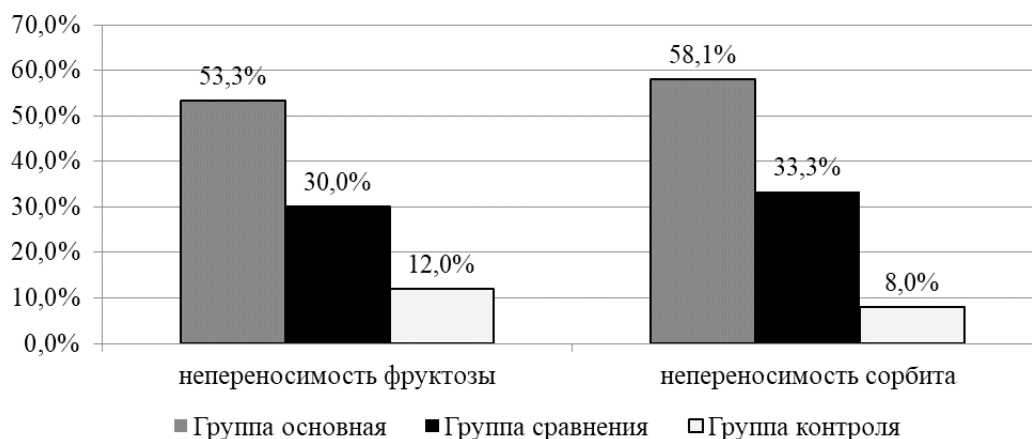


Рис. 2. Распространенность непереносимости углеводов среди обследованных групп пациентов

их углеводов. Как известно, сорбит при плохой абсорбции в кишечнике способен блокировать белок транспортирующий фруктозу из просвета кишечника, вызывая сорбит-зависимую мальабсорбцию фруктозы, который имеет клиническую значимость, поскольку фруктоза и сорбит часто сочетаются в пищевых продуктах (особенно во фруктах), что мы и обнаружили у большинства обследованных пациентов. Так сочетание непереносимости фруктозы и сорбита установлено у 40 (38,1±4,7%) детей основной группы, а в группе сравнения у 3 (13,3±6,2%).

У большинства пациентов, у которых была обнаружена непереносимость углеводов диагностирован СИБР тонкой кишки. Так, в основной группе дисбиоз тонкой кишки сочетался с мальабсорбцией фруктозы у 50 (47,6±4,9%) пациентов и с нарушением всасывания сорбита – у 57 (54,3±8,4%) детей. В группе сравнения сочетание мальабсорбции углеводов и СИБР тонкой кишки диагностировано у 7 (23,3±7,7%) детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты указывают на высокую частоту формирования СИБР тонкой кишки и развития мальабсорбции углево-

дов среди детей с СРК-Д. Выявлена связь между наличием СИБР тонкой кишки у ребенка и формированием непереносимости фруктозы и сорбита у детей с СРК-Д. Можем утверждать, что в ряде случаев мальабсорбция углеводов у детей с СРК-Д носит транзиторный характер и объясняется наличием микробиотического дисбаланса тонкой кишки у пациента. Данные нарушения можно рассматривать в патогенезе СРК. Среди детей, проживающих в ДНР в период активных боевых действий, распространенность СИБР тонкой кишки, а также мальабсорбции углеводов достоверно выше относительно здоровых детей. При этом данной закономерности не установлено для пациентов с СРК-Д, проживающих на мирной территории. Высокая распространенность мальабсорбции углеводов на фоне СИБР тонкой кишки среди пациентов с СРК-Д, проживающих в условиях активных боевых действий, мы связываем в первую очередь с длительным периодом нарушения режима питания, употреблением в пищу консервированных продуктов, что долгое время имело место в пищевом рационе детей нашего региона, а также воздействия стрессовых факторов, обусловленных активными боевыми действиями в Донбассе.

А.В. Налетов, Ю.С. Вьюниченко, О.Г. Горшков

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ДОНБАССЕ

Одним из наиболее распространенных в популяции функциональных расстройств пищеварительного тракта является синдром раздраженного кишечника. Целью работы было изучение распространенности синдрома избыточного бактериального роста

тонкой кишки и мальабсорбции углеводов у детей с синдромом раздраженного кишечника, проживающих в Донбассе в условиях военного конфликта. Было обследовано 135 детей старшего школьного возраста с синдромом раздраженного кишечника с преоблада-

нием диареи. Основную группу составили 105 пациентов, проживавших на территории Донецкой Народной Республики во время активных боевых действий. Группу сравнения составили 30 детей, проживающих на территории Российской Федерации или Украины и приехавших в Донецк на время прекращения активного военного конфликта. Установлена высокая частота синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки среди детей с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи. В свою

очередь высокая распространенность мальабсорбции углеводов среди детей, проживающих в Донецкой Народной Республике, в ряде случаев связана с нарушением микробного пейзажа тонкой кишки и может лежать в основе развития клинической симптоматики данного расстройства.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, мальабсорбция углеводов, дети.

*A.V. Nalyotov, Yu.S. Vunichenko, O.G. Gorshkov*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### PECULIARITIES OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE SMALL INTESTINE IN CHILDREN WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME LIVING IN DONBASS

The irritable bowel syndrome is one of the most common of functional gastrointestinal tract disorders in the population. The aim of the study was to study the prevalence of the small bowel bacterial overgrowth syndrome and carbohydrates malabsorption in children with irritable bowel syndrome living in Donbass during active hostilities. 135 children of senior school age with irritable bowel syndrome with prevalence of diarrhea were examined. The treatment group consisted of 105 patients, who lived on the territory of the Donetsk People's Republic during active hostilities. The experimental group consisted of 30 children, living on the territory of the Russian Federation or Ukraine and who came to Donetsk for

the time of the cessation of an active military conflict. A high frequency of the small bowel bacterial overgrowth syndrome in children with irritable bowel syndrome with prevalence of diarrhea was established. The high prevalence of carbohydrates malabsorption among children living in the Donetsk People's Republic, in some cases, is associated with a violation of the microbial landscape of the small intestine and can underlie the development of clinical symptoms of this disorder.

**Key words:** irritable bowel syndrome, small bowel bacterial overgrowth syndrome, carbohydrates malabsorption, children.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Силивончик Н.Н., Пиманов С.И. Синдром раздраженного кишечника (по материалам Римского IV консенсуса по функциональным пищеварительным расстройствам. Лечебное дело. 2017. 3 (55): 23-29.
2. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В., Сухих А.С., Грачева Т.Ю. Синдром раздраженного кишечника и его связь с кишечной микрофлорой. Медицинский совет. 2017; 5: 82-92.
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin. Epidemiol. 2014; 6: 71-80.
4. Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393-407.
5. Маев И.В., Черемухин С.В., Кучерявый Ю.А. и др. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. Consilium Medicum. 2016; 08: 79-85.
6. Немцов В.И. Новые подходы к представлению о синдроме раздраженного кишечника и его лечении. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017; 1-2: 10-15.
7. Лагунова Н.В., Лебедева Т.Н., Марчукова А.Ю. Современные подходы к диетическому питанию детей с синдромом раздраженного кишечника. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2014; 24 (195): 30-2.
8. Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С. Использование диеты low-FODMAP – важный этап терапии детей с синдромом раздраженного кишечника. Педиатр. 2018; 8 (6): 94-99.

### REFERENCES

1. Silivonchik N.N., Pimanov S.I. Sindrom razdrzhennogo kishechnika (po materialam Rimskogo IV konsensusa po funkcional'nym pishhevritel'nym rasstrojstvam. Lechebnoe delo. 2017. 3 (55): 23-29. (in Russian).
2. Plotnikova E.Ju., Zaharova Ju.V., Suhij A.S., Gracheva T.Ju. Sindrom razdrzhennogo kishechnika i ego svjaz' s kishechnoj mikrofloroj. Medicinskij sovet. 2017; 5: 82-92. (in Russian).
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin. Epidemiol. 2014; 6: 71-80.
4. Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016; 150: 1393-407.
5. Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. i dr. Sindrom razdrzhennogo kishechnika. Rimskie kriterii IV. Consilium Medicum. 2016; 08: 79-85. (in Russian).
6. Nemcov V.I. Novye podhody k predstavleniju o sindrome razdrzhennogo kishechnika i ego lechenii. Gastrojnterologija Sankt-Peterburga. 2017; 1-2: 10-15. (in Russian).
7. Lagunova N.V., Lebedeva T.N., Marchukova A.Yu. Sovremennye podkhody k dieticheskomu pitaniyu detey s sindromom razdrzhennogo kishechnika. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2014; 24 (195): 30-2. (in Russian).
8. Naletov A.V., V'junichenko Ju.S. Ispol'zovanie diety low-FODMAP – vazhnyj etap terapii detej s sindromom razdrzhennogo kishechnika. Pediater. 2018; 8 (6): 94-99. (in Russian).

УДК 618.176-06: 616.15-07:575  
DOI: 10.26435/UC.V0I3(28).174

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, Э.А. Майлян<sup>1</sup>, Н.А. Резниченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

## ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Остеопороз (ОП) – это хроническое системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета многофакторной природы, которое характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, вследствие чего повышается риск возникновения переломов. До 85% всех случаев заболевания приходится на постменопаузальный ОП, основной причиной которого является уменьшение продукции эстрогенов.

Следует отметить, что вклад генетической составляющей в этиопатогенез заболевания достигает 60–80% [1]. К настоящему времени определен широкий перечень генов, полиморфизмы которых могут влиять на риск развития постменопаузального ОП [2]. К ним относят гены VDR (рецептор витамина D), ESR1 (эстрогеновые рецепторы альфа), COL1A1 (1-альфа цепь коллагена I типа), IL6 (интерлейкин-6), LRP5 (белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5), TNFSF11 (лиганд активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL), TNFRSF11B (остеопротегерин).

Генетические факторы, обуславливающие ускоренную потерю костной массы в постменопаузу могут реализовывать свое действие путем прямого влияния на процессы ремоделирования костной ткани, на функцию остеобластов и остеокластов. Возможны и опосредованные их эффекты через воздействие на метаболические процессы, регуляцию иммунных, гормональных факторов и т.д. Опосредованные механизмы влияния генетических полиморфизмов на костную ткань могут отражаться, а может быть даже в определенной степени и реализовываться, через изменения, в том числе тех факторов, которые представлены в клиническом анализе крови. Тем более, что показаны связи постменопаузального ОП с изменениями уровня гемоглобина, характеристик клеточного состава кро-

ви [3–9]. Вместе с тем ассоциации генов кандидатов ОП с показателями клинического анализа крови у женщин в постменопаузу не изучались.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности показателей клинического анализа крови при постменопаузальном остеопорозе и обнаружить связи их изменений с генетическими полиморфизмами генов VDR, ESR1, COL1A1, IL6, LRP5, TNFSF11, TNFRSF11B.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были отобраны 278 женщин, на момент обследования имевших стойкое отсутствие менструаций как минимум в течение 12 мес. и давших информированное добровольное согласие. Из исследования были исключены женщины, принимавшие заместительную гормональную или антиостеопоротическую терапию, глюкокортикостероидные препараты, а также пациенты с наличием овариоэктомии, эндокринных и метаболических расстройств, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, хронических заболеваний почек и печени, аутоиммунной патологии, системных заболеваний соединительной ткани, хронических воспалительных заболеваний.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия выполнялась с помощью денситометров «Discovery» (HOLOGIC Inc., США) и «Prodigy» (GE Medical Systems LUNAR, США). Диагноз остеопороза и остеопении устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ и исходя из показателей T-показателя. Женщины со значениями T-показателя до -1,0 стандартных отклонений от пиковой костной массы были отнесены



к группе здоровых. Пациенты с более низкими его уровнями составили группы с остеопенией (ниже -1,0 до -2,5 стандартных отклонений) и остеопорозом (-2,5 стандартных отклонений и ниже).

Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора «Swelab Alfa» и прилагающихся к нему реагентов компании «Boule Medical AB» (Швеция).

Тестирование полиморфизмов rs1544410 гена VDR, rs2234693 гена ESR1, rs1800795 гена IL-6, rs1107946 и rs1800012 гена COL1A1, rs3736228 и rs4988321 гена LRP5, rs9594738 и rs9594759 гена TNFSF11, rs3134069 и rs3102735 гена TNFRSF11B осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием реактивов и амплификатора ДТ-96 производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

При статистической обработке определялась медиана (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3). Для сравнения центров двух независимых

выборок использовался U-тест Манна-Уитни. При множественных сравнениях для трех независимых выборок использовался ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, а затем для парных сравнений – критерий Данна. Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлены существенные изменения отдельных показателей клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста с остеопоротическими изменениями костной ткани (табл. 1.). Остеопения и ОП у обследованных лиц характеризовались сниженными ( $p < 0,05$  -  $p < 0,01$ ) значениями количества эритроцитов (RBC), гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов (PDW%), тромбокрита (PCT) и повышенным показателем ширины распределения эритроцитов (RDW%). Кроме того, при ОП

**Таблица 1.**  
Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) показателей клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих остеопению и остеопороз

Показатели	Контроль (группа 1, n=83)	Остеопения (группа 2, n=114)	Остеопороз (группа 3, n=81)	P
RBC, Т/л	4,49 (4,27-4,71)	4,32 (4,11-4,62)*	4,27 (4,08-4,52)**	<0,001
MCV, фл	89,0 (87,0-92,0)	88,0 (85,8-90,5)	88,8 (86,0-90,2)	0,221
RDW, %	13,6 (13,1-15,5)	15,2 (13,4-15,8)*	15,2 (13,5-15,8)*	0,010
HCT, %	40,8 (38,6-43,0)	39,9 (37,4-42,0)*	38,7 (36,9-41,0)**	<0,001
HGB, г/л	133,0 (127,0-141,0)	130,0 (123,0-137,0)*	129,0 (120,0-135,0)**	0,003
MCH, пг	29,9 (28,5-31,0)	30,0 (28,9-30,9)	30,1 (29,1-31,2)	0,855
MCHC, г/л	338,0 (326,0-348,0)	340,0 (329,0-345,0)	335,0 (326,0-347,0)	0,410
PLT, Г/л	243,0 (222,0-274,0)	239,0 (205,0-266,0)	239,0 (206,0-278,0)	0,546
MPV, фл	9,0 (8,3-9,5)	8,55 (7,9-9,2)*	8,60 (7,7-8,9)**	0,006
PDW, %	13,1 (12,2-13,8)	12,2 (11,3-13,2)**	12,3 (11,2-13,1)**	<0,001
PCT, %	0,21 (0,18-0,25)	0,20 (0,17-0,22)*	0,19 (0,16-0,23)*	0,038
WBC, Г/л	6,0 (5,1-7,1)	5,9 (5,2-6,8)	5,5 (4,7-6,3)*	0,034
LYM, %	37,0 (32,0-42,0)	36,0 (30,0-41,0)	35,0 (30,0-40,0)	0,213
LYM, Г/л	2,20 (1,82-2,62)	2,06 (1,79-2,41)	1,89 (1,55-2,30)**	0,004
MID, %	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-7,0)	5,0 (4,0-7,0)	0,647
MID, Г/л	0,32 (0,26-0,38)	0,32 (0,24-0,42)	0,29 (0,24-0,36)	0,157
GRA, %	57,0 (51,0-64,0)	59,0 (53,0-64,0)	60,0 (54,0-64,0)	0,329
GRA, Г/л	3,36 (2,80-4,16)	3,41 (2,84-4,09)	3,25 (2,50-4,16)	0,530
СОЭ, мм/час	14,0 (9,0-20,0)	15,0 (10,0-21,0)	15,0 (10,0-21,0)	0,863

Примечание: \* и \*\* соответственно  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  при сравнении с 1-ой группой.

Таблица 2.

Показатели клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих различные генотипы полиморфизмов генов VDR, ESR1, IL6, TNFSF11

Показатели	Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3)			P
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Генотипы полиморфизма rs1544410 гена VDR:				
	AA (n=31)	AG (n=116)	GG (n=89)	
GRA, Г/л	3,74 (3,24-4,76)	3,18 (2,68-3,99)*	3,33 (2,69-4,09)*	0,022
Генотипы полиморфизма rs2234693 гена ESR1:				
	CC (n=55)	TC (n=118)	TT (n=63)	
PLT, Г/л	230,0 (198,0-280,0)	248,0 (216,0-276,0)	225,0 (190,0-253,0)##	0,009
Генотипы полиморфизма rs1800795 (-174 G>C) гена IL6:				
	CC (n=59)	CG (n=120)	GG (n=57)	
RBC, Т/л	4,45 (4,18-4,70)	4,29 (4,05-4,53) *	4,31 (4,15-4,54)	0,023
RDW, %	14,1 (13,2-15,5)	15,3 (13,8-15,8) *	15,5 (13,4-16,0) *	0,037
HCT, %	40,7 (38,7-42,4)	38,8 (36,9-42,0) *	39,7 (37,3-42,3)	0,039
Генотипы полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11:				
	CC (n=47)	CT (n=124)	TT (n=65)	
RBC, Т/л	4,30 (4,16-4,59)	4,38 (4,15-4,68)	4,25 (4,04-4,43) ##	0,013
RDW, %	15,5 (14,1-16,2)	15,0 (13,4-15,7) **	15,3 (13,7-15,8)	0,011
HCT, %	40,7 (37,5-43,2)	40,2 (38,0-42,4)	38,4 (36,1-40,9) ####	0,002
HGB, г/л	131,0 (123,0-137,0)	131,0 (124,5-138,0)	126,0 (119,0-132,0)###	0,002
MCHC, г/л	340,0 (328,0-350,0)	337,5 (328,0-345,5)	332,0 (325,0-342,0)*	0,010

 Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении с 1-ой группой, \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении с 1-ой группой, ## –  $P < 0,01$  при сравнении со 2-й группой

отмечено снижение уровня лейкоцитов – WBC ( $p < 0,05$ ) и абсолютного количества лимфоцитов – LYM ( $p < 0,01$ ). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, которые свидетельствуют о связи ОП с более частым выявлением анемии, низкими концентрациями гемоглобина в крови [3, 5], снижением показателя тромбоцитов MPV [6]. Анемия считается одной из возможных причин постменопаузального ОП, следствием которой может быть нарушение метаболических процессов в кости и снижение активности костеобразования [9]. А развитие анемии может быть обусловлено повышением продукции провоспалительных цитокинов, что характерно для ОП как для хронического иммуноопосредованного воспалительного заболевания [10].

В таблицах 2 и 3 представлены показатели клинического анализа крови, которые имели достоверные различия между группами женщин постменопаузального возраста с различными генетическими маркерами. Не нашли от-

ражение в вышеуказанных таблицах результаты изучения генотипов полиморфизмов rs9594738 гена TNFSF11 (генотипы CC, CT, TT) и rs3134069 гена TNFRSF11B (генотипы AA, AC, CC), которые не имели ассоциаций с изменениями показателей клинического анализа крови ( $p > 0,05$ ).

Следует отметить, что ряд других генотипов обнаруживал связи с такими изменениями в клиническом анализе крови, которые были характерны и для ОП. Так, наличие у женщин генотипов CG и/или GG полиморфизма rs1800795 гена IL6 сочеталось со сниженными значениями RBC, HCT и повышенными – RDW% ( $p < 0,05$ ), генотипа TT полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 – с пониженными показателями RBC, HCT, HGB и связанным с ними содержанием гемоглобина во всех эритроцитах – MCHC ( $p < 0,05$ ), генотипов CA и AA полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 – с повышенными уровнями RDW% ( $p < 0,05$ ), генотипов GT и TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 – с увеличенными значениями RDW% и низкими – MPV ( $p < 0,05$ ), генотипов TC и CC по-

Таблица 3.

Значения медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3) показателей клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста, имеющих различные генотипы полиморфизмов генов COL1A1, LRP5, TNFRSF11B

Показатели	Генотипы полиморфизмов		P
rs1107946 (-1997 C>A) гена COL1A1:			
	CC (n=170)	CA (n=58) + AA (n=8)	
RDW, %	15,2 (13,4-15,7)	15,5 (13,7-15,9)	0,043
rs1800012 (Sp1 S>s) гена COL1A1:			
	GG (n=171)	GT (n=61) + TT (n=4)	
MCV, fl	89,0 (86,8-91,1)	87,0 (85,0-90,0)	0,009
RDW, %	15,2 (13,4-15,8)	15,4 (14,0-16,0)	0,042
MCH, пг	30,1 (29,1-31,2)	29,6 (28,3-30,6)	0,027
MPV, fl	8,70 (7,9-9,2)	8,30 (7,5-8,9)	0,015
rs4988321 (1999 G>A; Val667Met) LRP5:			
	GG (n=205)	GA (n=31)	
WBC, Г/л	5,80 (5,0-6,6)	6,40 (5,40-8,10)	0,032
LYM, %	37,0 (30,0-42,0)	34,0 (28,0-36,0)	0,013
GRA, %	57,0 (52,0-64,0)	61,0 (56,0-64,0)	0,021
GRA, Г/л	3,28 (2,73-3,97)	3,97 (3,04-4,92)	0,007
rs3736228 (3989 C>T; Ala1330Val) LRP5:			
	CC (n=159)	CT (n=70) + TT (n=7)	
RDW, %	15,4 (13,7-15,8)	14,1 (13,2-15,8)	0,017
MPV, fl	8,50 (7,7-9,1)	8,70 (8,10-9,20)	0,027
WBC, Г/л	5,70 (4,90-6,40)	6,10 (5,30-7,20)	0,011
GRA, Г/л	3,19 (2,69-3,93)	3,63 (2,97-4,46)	0,008
rs3102735 (163 T>C) TNFRSF11B:			
	TT (n=163)	TC (n=69) + CC (n=4)	
HGB, г/л	129,0 (122,0-135,0)	132,0 (124,0-140,0)	0,030

лиморфизма rs3102735 гена TNFRSF11B – с повышением HGB (p<0,05).

Полученные данные в большинстве случаев сочетаются с выявленной ролью вышеуказанных полиморфизмов в развитии постменопаузального ОП. Было установлено, что генотип GG и аллель G полиморфизма rs1800795 гена IL-6 являются факторами риска развития ОП шейки левого бедра [11], а генотип TT полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 чаще встречается у женщин с ОП поясничных позвонков L1-L4, проксимального отдела левой бедренной кости, шеек левого и правого бедра [12]. Обладатели генотипов CA и AA полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 характеризуются сниженными показателями минеральной плотности шейки и всего

проксимального отдела правой бедренной кости [13], а генотип GT и аллель T полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 являются предикторами постменопаузального остеопороза в различных участках скелета женщин [14].

Были установлены и связи генетических маркеров с такими изменениями клинического анализа крови, которые не были зарегистрированы при сравнении трех групп женщин с различным состоянием костной системы. Несмотря на отсутствие связи полиморфизма rs1544410 гена VDR с уровнями WBC в крови (p>0,05), тем не менее, его генотипы AG и GG имели ассоциации со снижением количества гранулоцитов – GRA (p<0,05). Носители генотипа TT полиморфизма rs2234693 гена ESR1 отличались от женщин с ге-

нотипом ТС низкими значениями тромбоцитов – PLT ( $p < 0,01$ ). Генотипы GT и TT полиморфизма rs1800012 гена COL1A1 характеризовались связью ( $p < 0,05$ ) с низким средним объемом эритроцитов (MCV), а также средним содержанием гемоглобина в 1 эритроците (MCH).

Обращают внимание выявленные ассоциации полиморфных вариантов гена LRP5 с изменениями отдельных показателей клинического анализа крови. У женщин с генотипом GA полиморфизма rs4988321 гена LRP5 в отличие от лиц, имеющих генотип GG, были отмечены более высокие показатели WBC, GRA (% и  $\times 10^9/\text{л}$ ) при снижении процента LYM ( $p < 0,05$ ). Другой полиморфизм гена LRP5 (rs3736228) также показал ( $p < 0,05$ ) ассоциации с изменениями в клиническом анализе крови (RDW%, MPV, WBC, GRA). Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5 типа, который кодируется геном LRP5, является важным элементом канонического Wnt-сигнального пути – одного из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток. Поэтому мутации гена LRP5 могут сопровождаться не только изменением активности костных клеток, процессов костеобразования и резорбции, но и быть причиной особенностей созревания, дифферен-

цировки клеток других тканей, в том числе костного мозга [15, 16]. Возможно, именно этим объясняются выявленные ассоциации полиморфизмов гена LRP5 с изменениями характеристик эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом установлено, что при постменопаузальном ОП снижены ( $p < 0,05$  -  $p < 0,01$ ) отдельные показатели эритроцитов (RBC, HGB, HCT), тромбоцитов (MPV, PDW%, PCT), лейкоцитов (WBC и LYM). Ряд изученных полиморфизмов (rs1800795 гена IL6, rs9594759 гена TNFSF11, rs1107946 гена COL1A1, rs1800012 гена COL1A1, rs3102735 гена TNFRSF11B, rs3736228 гена LRP5), также имеет ( $p < 0,05$ ) ассоциации с изменениями вышеуказанных факторов. Другие же полиморфизмы в большинстве случаев связаны ( $p < 0,05$ ) с изменениями таких показателей клинического анализа крови, которые не были характерны для ОП, – GRA (rs1544410 гена VDR), PLT (rs2234693 гена ESR1), MCV и MCH (rs1800012 гена COL1A1), LYM%, GRA (rs4988321 гена LRP5). Полученные данные отражают патогенетические механизмы постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, Э.А. Майлян<sup>1</sup>, Н.А. Резниченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

## ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТДЕЛЬНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

Цель работы – изучить показатели клинического анализа крови у женщин постменопаузального возраста в зависимости от степени остеопоротических изменений и генетических полиморфизмов генов VDR, ESR1, COL1A1, IL6, LRP5, TNFSF11, TNFRSF11B.

Материал и методы. Обследовано 278 женщин постменопаузального возраста. Показатели костной ткани поясничных позвонков L1-L4, проксимальных отделов и шеек левой и правой бедренных костей устанавливали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Клинический анализ крови выполнялся с использованием автоматического гематологического анализатора. Тестирование полиморфизмов rs1544410 гена VDR, rs2234693 гена ESR1, rs1800795 гена IL-6, rs1107946 и rs1800012 гена COL1A1, rs3736228 и rs4988321 гена LRP5, rs9594738 и rs9594759 гена TNFSF11, rs3134069 и rs3102735 гена TNFRSF11B осуществляли методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Установлено, что женщины с остеопенией и остеопорозом по сравнению с контрольной группой имеют существенно сниженные показа-

тели количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов, тромбокриты и повышенные значения ширины распределения эритроцитов ( $p < 0,05$  -  $p < 0,01$ ). Кроме того, при остеопорозе отмечено снижение уровня лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) и абсолютного количества лимфоцитов ( $p < 0,01$ ). Ряд изученных полиморфизмов (rs1800795, rs9594759, rs1107946, rs1800012, rs3102735, rs3736228) также имеет ( $p < 0,05$ ) ассоциации с изменениями вышеуказанных факторов. Другие же полиморфизмы в большинстве случаев связаны ( $p < 0,05$ ) с изменениями таких показателей клинического анализа крови, которые не были характерны для остеопороза – количеством гранулоцитов (rs1544410), тромбоцитов (rs2234693), средним объемом эритроцитов и средним содержанием гемоглобина в 1 эритроците (rs1800012), процентом лимфоцитов, процентом и количеством гранулоцитов (rs4988321).

Заключение. Полученные данные отражают патогенетические механизмы постменопаузального остеопороза и могут быть использованы для разра-

ботки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** клинический анализ крови, генетические полиморфизмы, женщины, постменопауза, остеопороз.

G.A. Ignatenko<sup>1</sup>, E.A. Maylyan<sup>1</sup>, N.A. Reznichenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>S.I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

#### INDICATORS OF CLINICAL BLOOD ANALYSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN DEPENDING ON THE INDIVIDUAL GENETIC POLYMORPHISMS

The work purpose – to study indicators of clinical blood analysis in postmenopausal women depending on the degree of the osteoporotic changes and genetic polymorphisms of VDR, ESR1, COL1A1, IL6, LRP5, TNFSF11, TNFRSF11B genes.

Material and methods. 278 postmenopausal women are examined. Indicators of bone tissue of lumbar vertebrae L1-L4, proximal parts and necks of the left and right femurs were established by dual-energy x-ray absorptiometry method. Clinical blood analysis was made with the use of the automatic hematology analyzer. Testing of polymorphisms rs1544410 (VDR), rs2234693 (ESR1), rs1800795 (IL-6), rs1107946 and rs1800012 (COL1A1), rs3736228 and rs4988321 (LRP5), rs9594738 and rs9594759 (TNFSF11), rs3134069 and rs3102735 (TNFRSF11B) we carried out by polymerase chain reaction method.

Results. It is established that women with osteopenia and osteoporosis in comparison with control group have significantly lowered indicators of the number of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, mean thrombo-

cyte volume, the width of distribution of thrombocytes, thrombocrit and increased values of the width of distribution of erythrocytes ( $p < 0,05$  –  $p < 0,01$ ). Besides, with osteoporosis, there was a decrease in the level of leukocytes ( $p < 0,05$ ) and the absolute number of lymphocytes ( $p < 0,01$ ). A series of studied polymorphisms (rs1800795, rs9594759, rs1107946, rs1800012, rs3102735, rs3736228) also has ( $p < 0,05$ ) associations with changes in the above factors. Other polymorphisms in most cases are associated ( $p < 0,05$ ) with changes in such indicators of a clinical blood test, which were not related to osteoporosis – the number of granulocytes (rs1544410), thrombocytes (rs2234693), mean erythrocytes volume and mean corpuscular hemoglobin (rs1800012), percent of lymphocytes, percent and the number of granulocytes (rs4988321).

Conclusion. Obtained data reflect pathogenetic mechanisms of postmenopausal osteoporosis and can be used for development of effective individualized schemes of therapeutic and prophylactic measures.

**Key words:** clinical blood analysis, genetic polymorphisms, women, postmenopause, osteoporosis.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Endocrinology: Genetics of human bone formation. Eur J Endocrinol. 2017; 177 (2): 69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990
2. Urano T., Inoue S. 2014. Genetics of osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun, 452(2): 287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141
3. Korkmaz U., Korkmaz N., Yazici S., Erkan M., Baki A.E., Yazici M., Ozhan H., Ataoğlu S. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. Eur J Intern Med. 2012; 23 (2): 154-8. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.009.
4. Yilmaz H., Uyfun M., Yilmaz T.S., Namuslu M., Inan O., Taskin A., Cakmak M., Bilgic M.A., Bavbek N., Akcay A., Kosar A. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. 2014; 48 (1): 25-33.
5. Chubachi S., Nakamura H., Sasaki M., Haraguchi M., Miyazaki M., Takahashi S., Tanaka K., Funatsu Y., Asano K., Betsuyaku T. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. Respiriology. 2015; 20 (2): 286-95. doi: 10.1111/resp.12429.
6. Aypak C., Türedi Ö., Bircan M.A., Civelek G.M., Araz M. Association between mean platelet volume and bone mineral density in postmenopausal women. J Phys Ther Sci. 2016; 28 (6): 1753-8. doi: 10.1589/jpts.28.1753.
7. Huang C., Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. Pak J Med Sci. 2016; 32 (3): 762-5. doi: 10.12669/pjms.323.10292.

#### REFERENCES

1. Boudin E., Van Hul W. Mechanisms in Endocrinology: Genetics of human bone formation. Eur J Endocrinol. 2017; 177 (2): 69-83. doi: 10.1530/EJE-16-0990
2. Urano T., Inoue S. 2014. Genetics of osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun, 452(2): 287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141
3. Korkmaz U., Korkmaz N., Yazici S., Erkan M., Baki A.E., Yazici M., Ozhan H., Ataoğlu S. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. Eur J Intern Med. 2012; 23 (2): 154-8. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.009.
4. Yilmaz H., Uyfun M., Yilmaz T.S., Namuslu M., Inan O., Taskin A., Cakmak M., Bilgic M.A., Bavbek N., Akcay A., Kosar A. Neutrophil-lymphocyte ratio may be superior to C-reactive protein for predicting the occurrence of postmenopausal osteoporosis. Endocr Regul. 2014; 48 (1): 25-33.
5. Chubachi S., Nakamura H., Sasaki M., Haraguchi M., Miyazaki M., Takahashi S., Tanaka K., Funatsu Y., Asano K., Betsuyaku T. Polymorphism of LRP5 gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD. Respiriology. 2015; 20 (2): 286-95. doi: 10.1111/resp.12429.
6. Aypak C., Türedi Ö., Bircan M.A., Civelek G.M., Araz M. Association between mean platelet volume and bone mineral density in postmenopausal women. J Phys Ther Sci. 2016; 28 (6): 1753-8. doi: 10.1589/jpts.28.1753.
7. Huang C., Li S. Association of blood neutrophil lymphocyte ratio in the patients with postmenopausal osteoporosis. Pak J Med Sci. 2016; 32 (3): 762-5. doi: 10.12669/pjms.323.10292.

- pjms.323.10292.
8. Koseoglu S.B. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. *Biomark Med.* 2017; 11 (1): 5-10.
  9. Oh Y.H., Moon J.H., Cho B. Association between Hemoglobin Level and Bone Mineral Density in Korean Adults. *J Bone Metab.* 2017; 24 (3): 161-173. doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.161.
  10. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (33): 3754-3774.
  11. Майлян Э.А. Ассоциации отдельных полиморфизмов генов LRP5 и IL-6 с постменопаузальным остеопорозом. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017; 6: 98-103. doi: 10.20333/2500136-2017-6-98-103.
  12. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма rs9594759 гена TNFSF11 с риском развития постменопаузального остеопороза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017; 2: 78-85.
  13. Майлян Э.А. Ассоциации полиморфизма -1997 C>A (rs1107946) гена COL1A1 с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузальном возрасте. *Медицинский вестник Юга России.* 2017; 8 (2): 23-29. doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-2-23-29
  14. Майлян Э.А. Полиморфизм Sp1 гена COL1A1 и риск развития остеопороза у женщин в постменопаузальном возрасте. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017; 1: 90-94. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-90-94
  15. Ring A., Kim Y.M., Kahn M. Wnt/ctenin signaling in adult stem cell physiology and disease. *Stem Cell Rev.* 2014; 10 (4): 512-25. doi: 10.1007/s12015-014-9515-2.
  16. Staal F.J., Chhatta A., Mikkers H. Caught in a Wnt storm: Complexities of Wnt signaling in hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2016; 44 (6): 451-457. doi: 10.1016/j.exphem.2016.03.004.
  8. Koseoglu S.B. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. *Biomark Med.* 2017; 11 (1): 5-10.
  9. Oh Y.H., Moon J.H., Cho B. Association between Hemoglobin Level and Bone Mineral Density in Korean Adults. *J Bone Metab.* 2017; 24 (3): 161-173. doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.161.
  10. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (33): 3754-3774.
  11. Maylyan E.A. Associacii ot del'nyh polimorfizmov genov LRP5 i IL-6 s postmenopauzal'nym osteoporozom [Associations between separate LRP5 and IL-6 genes polymorphisms and postmenopausal osteoporosis]. *Siberian Medical Review.* 2017; 6: 98-103. doi: 10.20333/2500136-2017-6-98-103. (in Russian)
  12. Maylyan E.A. Associacii polimorfizma rs9594759 gena TNFSF11 s riskom razvitiya postmenopauzal'nogo osteoporozha [Associations between TNFSF11 gene rs9594759 polymorphism and postmenopausal osteoporosis development risk]. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2017; 2: 78-85. (in Russian)
  13. Maylyan E.A. Associacii polimorfizma -1997 C>A (rs1107946) gena COL1A1 s mineral'noj plotnost'yu kostnoj tkani u zhenshchin v postmenopauzal'nom vozraste [Association of COL1A1 gene -1997 C>A (rs1107946) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women]. *Medical Herald of the South of Russia.* 2017; 8 (2): 23-29. doi: 10.21886/2219-8075-2017-8-2-23-29 (in Russian)
  14. Maylyan E.A. Polimorfizm Sp1 gena COL1A1 i risk razvitiya osteoporozha u zhenshchin v postmenopauzal'nom vozraste [COL1A1 gene Sp1 polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women]. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; 1: 90-94. doi: 10.25207/1608-6228-2017-1-90-94 (in Russian)
  15. Ring A., Kim Y.M., Kahn M. Wnt/ctenin signaling in adult stem cell physiology and disease. *Stem Cell Rev.* 2014; 10 (4): 512-25. doi: 10.1007/s12015-014-9515-2.
  16. Staal F.J., Chhatta A., Mikkers H. Caught in a Wnt storm: Complexities of Wnt signaling in hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2016; 44 (6): 451-457. doi: 10.1016/j.exphem.2016.03.004.

УДК 612.13-616-001.45-617.584  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).239

**А.А. Оприщенко, А.В. Кравченко, К.А. Бодаченко, А.А. Штугин**

Республиканский травматологический центр, Донецк

## **ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ ГОЛЕНИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ**

В условиях вооруженных конфликтов низкой интенсивности открытые повреждения нижней конечности занимают ведущее место в структуре боевой травмы [1, 2]. Характерной особенностью огнестрельных переломов, вызванных применением современных видов вооружения и боеприпасов взрывного действия, является значительная зона повреждения тканей [1-3]. Одним из ведущих механизмов, определяющих течение раневого процесса и прогноз развития осложнений, является характер нарушений регионарного кровотока. Стадийность изменений регионарной гемодинамики при механической травме мирного времени описана в доступной литературе [4]. В то же время динамика гемодинамических параметров в поврежденной конечности при боевой травме изучена недостаточно.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценка регионарных гемодинамических изменений при огнестрельных переломах голени в остром периоде травмы в зависимости от тяжести ранения и тактики лечебных мероприятий.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Проведен анализ материалов клинико-инструментального обследования 27 раненых с изолированными огнестрельными переломами голени. Все раненые были мужчины. Средний возраст  $34,3 \pm 3,2$  года (21-48). Огнестрельные переломы получены в результате взрывной травмы – 19, пулевых ранений – 8. По локализации переломов раненые распределялись следующим образом – проксимальный отдел голени – 8, средняя треть – 14, дистальная треть – 5. По тяжести повреждения согласно классификации Gustillo-Anderson имело место следующее распределение: тип IIIA – 7 (ранения вторичными/третичными ранящими агентами и пулевые ранения), тип IIIB – 20 (ранения первичными факторами взрыва и пулевые ранения). Раненые с типом повреждения IIIC в исследование

не включались. Во всех наблюдениях имели место оскольчатые переломы обеих костей голени В и С типа по классификации АО. В состоянии шока 1-й степени были доставлены 4 раненых. Средний срок поступления раненых в клинику составил  $179 \pm 16$  минут (45-215) от момента ранения.

По степени тяжести перелома и характеру лечебных мероприятий раненые были ретроспективно разделены на две группы: первая группа – раненые с переломами IIIA типа, которым проводилась радикальная первичная хирургическая обработка ран (ПХО) и окончательный остеосинтез аппаратами внешней фиксации (7 пациентов,) и вторая группа – раненые с IIIB типом переломов, которым осуществляли берегательную ПХО, декомпрессионную фасциотомию и стабилизацию перелома аппаратом внешней фиксации (20 пациентов).

Оценка регионарной гемодинамики осуществлялась на основании методов ультразвуковой диагностики (первично и в динамике) и реографии в послеоперационном периоде. Сонографическое обследование выполняли при поступлении, на 3 и 7 сутки с помощью ультразвукового сканера SonoScape 2.0 Pro линейным датчиком высокой плотности L743 (SONOSCAPE CO,LTD, China) 7,5 МГц. Исследование регионарной гемодинамики включало доплерографию, дуплексное и триплексное ангиосканирование бедренных артерий и вен, подколенной артерии и вен, берцовых артерий и вен. При этом анализировали форму волны, показатели давления, линейную скорость кровотока и цветовой спектр сигнала, симметричность показателей на нижних конечностях. Показатели давления сопоставляли с системным давлением крови, измеренным на плече. Скоростные показатели сравнивали со стандартными величинами

и показателями на контрлатеральной конечности.

Для интегральной оценки нарушения регионарного кровообращения нами использована компьютерная система реографии «ReoCom», разработанная в лаборатории компьютерных диагностических систем Национального аэрокосмического университета «ХАИ» [5]. Реографические исследования проводили на 3 и 7 сутки от момента поступления раненых в клинику в стандартизованных лабораторных условиях. При качественном анализе реографической кривой изучали регулярность волн, их форму и высоту, характер подъема анакроты и спуска катакроты, форму вершины дополнительных волн на нисходящей части кривой, идентичность кривых, снятых с симметричных областей.

Для количественной оценки исследования определялись следующие показатели: А2 – максимальная амплитуда систолической волны (Ом) как характеристика пульсового кровенаполнения; А3 – амплитуда инцизуры (Ом); А4 – амплитуда диастолической волны (Ом); ДКИ – дикротический индекс (межамплитудный показатель инцизуры, %) – отношение амплитуды реографической волны на уровне инцизуры (А3) к максимальной амплитуде систолической волны (А2) как показатель, отражающий состояние тонуса резистивных сосудов; ДСИ – диастолический индекс (межамплитудный показатель диастолической волны, %) – отношение величины амплитуды диастолической волны (А4) к максимальной амплитуде систолической волны (А2) как показатель, отражающий состояние оттока крови и тонус венул, а также РК – показатель тонуса артерий (%).

Динамика изменений регионарного кровотока в остром периоде зависит от различных факторов – показателей центральной гемодинамики, объема и характера инфузионно-трансфузионной и медикаментозной терапии, характера и объема локальных повреждений, преморбидных условий и ряда других. В связи с этим мы наблюдали значительный разброс показателей. Поэтому мы сочли целесообразным оценивать параметры кровотока в поврежденной конечности по степени их отличия от контрлатеральной (неповрежденной) конечности на основании коэффициента асимметрии (Ка), который рассчитывали по формуле:

$$Ka = \frac{C-D}{D} \times 100\%$$

где: С – показатели кровотока поврежденной конечности; Д – показатели кровотока контрлатеральной конечности.

Полученные данные обработаны при помо-

щи прикладных программ Microsoft Office 7.0, пакета программ Statistica for Windows 6.0. Гипотезы о различиях проверяли с помощью U-критерия (Манна-Уитни) при уровне достоверности 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественный анализ формы доплерографической волны показал, что в остром периоде в обеих группах вне зависимости от тяжести повреждения на уровне подколенной артерии в 74% наблюдений фиксировался сигнал с высокой амплитудой анакроты, что является косвенным признаком сосудистого спазма. При этом на берцовых артериях в 78% случаев определялся монофазный кровоток, характеризующий выраженные перфузионные нарушения.

Количественная оценка коэффициента асимметрии артериального кровотока показала наличие наиболее значимых различий в уровне давления крови в подколенной и берцовых артериях. Так коэффициент асимметрии давления в подколенной артерии у раненых первой группы составлял в среднем  $19,7 \pm 5,3\%$ , а во второй группе –  $29,5 \pm 4,7\%$ . На берцовом сегменте соответственно в первой группе –  $25,4 \pm 4,5\%$ , во второй –  $38,9 \pm 5,3\%$  (см. табл.).

Также было отмечено значимое увеличение линейной скорости кровотока в подколенно-тибиальном сегменте артериального русла –  $28,9 \pm 5,8\%$  в первой группе, во второй –  $43,7 \pm 6,4\%$ . Эти данные подтверждались и анализом триплексного ангиосканирования. Мы расцениваем данные результаты как показатель распространенного ангиоспазма в условиях острого периода огнестрельной травмы. Отрицательные значения коэффициента асимметрии кровяного давления могут быть обусловлены выраженностью отека тканей и артериоспазмом в условиях гиперкинетического типа реакции сердечно-сосудистой системы на повреждение. При этом изменения со стороны бедренных сосудов представляются относительно малозначимыми гемодинамическими параметрами.

К 7-м суткам после травмы в обеих группах на фоне стандартной инфузионной и медикаментозной терапии отмечалась положительная динамика показателей артериального кровотока. Показатели давления и скорости кровотока в артериях бедра приближались к нормальным величинам и не различались между группами. Обращала на себя внимание тенденция к нормализации показателей кровотока по подколенной артерии, где в отличие от 3-х суток нивелировались значимые различия между сравниваемыми группами. Можно предположить, что декомпрессивная фасциотомия во второй группе



раненых играла определенную роль в снижении периферического сопротивления и способствовала улучшению перфузии тканей. При этом, несмотря на положительную динамику, сохранялись значимые различия между группами как в показателях регионарного давления, так и скорости кровотока на уровне берцового сегмента, что соответствовало тяжести локального повреждения (см. табл.).

Следует указать на наличие определенной корреляции между данными ультрасонографии и реовазографии. При визуальном изучении реограмм поврежденной конечности на всех сегментах в обеих группах на 3-и сутки после ранения определяли низкоамплитудные реографические волны с замедленным подъемом и, особенно, спуском. Инцизура и диастолическая волна были сглажены и сдвинуты к вершине, которая выглядит уплощенной и растянутой. Сама реографическая волна имела платоподобную или куполовидную форму и была приближена к изолинии. Пульсовое кровенаполнение было резко снижено. Амплитуда систолической волны на бедре в среднем была  $0,0093 \pm 0,0007$  Ом, на голени –  $0,043 \pm 0,0045$  Ом и в области стопы –  $0,066 \pm 0,0066$  Ом. В среднем в обеих группах коэффициент асимметрии этих показателей на указанных уровнях был равен  $18,8 \pm 2,9\%$  на бедре,  $38,8 \pm 3,7\%$  на голени и  $51,5 \pm 5,9\%$  на стопе. Выявить статистически значимые различия между группами по данным реографии нам не удалось, что, вероятно, может быть связано с чувствительностью метода.

Асимметрия межамплитудных показателей инцизуры и диастолической волны (ДСИ), которые характеризуют тонус артериол и ве-

нул, была довольно высокой и представляла соответственно на бедре  $84,7 \pm 6,7\%$  и  $62,5 \pm 7,4\%$ , на голени –  $65,3 \pm 6,4\%$  и  $76,2 \pm 6,7\%$ , на стопе –  $100,0 \pm 9,0\%$  и  $103,2 \pm 9,5\%$ . Показатели отношения амплитуды инцизуры и систолической волны (ДКИ) также были асимметричны. Так, на травмированной конечности, эти показатели были равны на бедре  $75,0 \pm 6,3\%$  и  $45,6 \pm 6,3\%$ , на голени –  $104,7 \pm 9,4\%$  и  $60,6 \pm 5,6\%$ . На уровне стопы асимметрия показателей составила  $75,6 \pm 6,3\%$  и  $155,9 \pm 13,8\%$  соответственно, что значительно превышало нормативные значения асимметрии. Таким образом, качественные и количественные показатели реовазограмм свидетельствовали о значимом снижении пульсового кровенаполнения пораженной нижней конечности, которые были вызваны повышением тонуса артерий и вен среднего и малого калибра.

При реографическом исследовании на 7-е сутки после травмы выявлялась тенденция к нормализации показателей реовазограммы в обеих группах. Коэффициент асимметрии систолической волны на голени снижался до  $26,2 \pm 4,1\%$ , на стопе –  $41,8 \pm 3,7\%$ . При этом Ка ДСИ на голени оставался повышенным в обеих группах –  $57,6 \pm 3,4\%$  и  $62,3 \pm 3,7\%$  соответственно, что свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях на уровне микроциркуляторного русла

Таким образом, к 7 суткам от момента травмы в обеих группах раненых определялась тенденция к нормализации ультрасонографических и реовазографических показателей артериального кровотока. При этом статистически значимые различия между ранеными обеих групп выявлялись преимущественно на уровне сегмента голени, что отражало тяжесть ранения. По наше-

Таблица.

Коэффициенты асимметрии сонографических показателей артериального кровотока нижней конечности при огнестрельных переломах голени в остром периоде

Показатель	Коэффициент асимметрии в 3-и сутки (в %)		Коэффициент асимметрии в 7-е сутки (в%)	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Vfa	$12,5 \pm 3,4$	$13,6 \pm 4,1$	$9,6 \pm 3,8$	$10,4 \pm 4,1$
Vsfa	$12,2 \pm 4,1$	$14,2 \pm 5,1$	$10,1 \pm 3,5$	$11,2 \pm 4,1$
Vpa	$26,4 \pm 7,2$	$39,8 \pm 5,4^*$	$17,5 \pm 4,8$	$21,4 \pm 4,5$
Vta	$28,9 \pm 5,8$	$43,7 \pm 6,4^*$	$19,5 \pm 4,6$	$29,4 \pm 7,8^*$
BPfa	$-6,1 \pm 2,1$	$-8,2 \pm 2,5$	$-5,3 \pm 2,6$	$-6,4 \pm 2,4$
BPsfа	$-7,4 \pm 2,5$	$-9,2 \pm 2,8$	$-5,5 \pm 2,4$	$-7,5 \pm 2,6$
BPpa	$-19,7 \pm 5,3$	$-29,5 \pm 4,7^*$	$-15,6 \pm 3,4$	$-20,2 \pm 3,8$
BPta	$-25,4 \pm 4,5$	$-38,9 \pm 5,3^*$	$-21,2 \pm 3,5$	$-31,8 \pm 4,2^*$

Примечание: V – скорость кровотока, BP – кровяное давление, fa – общая бедренная артерия, sfa – поверхностная бедренная артерия, pa – подколенная артерия, ta – берцовые артерии, \* – различие между группами ( $p < 0,05$ )

му мнению, это указывает на то, что более щадящая тактика хирургических вмешательств у больных с более тяжелыми повреждениями позволяет оптимизировать параметры регионарной артериальной гемодинамики и тем самым обеспечить более благоприятные условия протекания раневого процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Огнестрельные переломы голени в остром периоде характеризуются значительными регионарными гемодинамическими изменениями, коррелирующими с тяжестью травмы и проявляющимися выраженным артериальным спаз-

мом и снижением перфузионного давления в тиббио-поплитеальном сегменте.

2. К 7-м суткам после ранения в обеих группах раненых отмечается тенденция к нормализации ультрасонографических и реографических показателей регионарного артериального кровотока.

3. Тактика сберегательной ПХО и первичной стабилизации сегмента аппаратами внешней фиксации позволяет оптимизировать процессы восстановления артериальной регионарной гемодинамики при огнестрельных переломах голени.

*А.А. Оприщенко, А.В. Кравченко, К.А. Бодаченко, А.А. Штутин*

*Республиканский травматологический центр, Донецк*

### ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ ГОЛЕНИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТРАВМЫ

Динамика гемодинамических параметров в поврежденной конечности при боевой травме изучена недостаточно.

Целью исследования являлась оценка регионарных гемодинамических изменений при огнестрельных переломах голени в остром периоде травмы в зависимости от тяжести ранения и тактики лечебных мероприятий.

Материал и методы. Проведен анализ материалов клинико-инструментального обследования 27 раненых с изолированными огнестрельными переломами голени. Средний возраст  $34,3 \pm 3,2$  года (21-48). Раненые были разделены на две группы: первая – раненые с переломами IIIA типа, которым проводилась радикальная первичная хирургическая обработка ран и окончательный остеосинтез аппаратами внешней фиксации (7 пациентов), вторая – раненые с IIIB типом переломов, которым осуществляли сберегательную ПХО, декомпрессионную фасциотомию и стабилизацию перелома аппаратом внешней фиксации (20 пациентов). Оценка регионарной гемодинамики осуществлялась на основании методов ультразвуковой диагностики и реографии на 3 и 7 сутки.

Результаты. Количественная оценка коэффициента асимметрии артериального кровотока показала наличие наиболее значимых различий в уровне давления крови в подколенной и берцовых артериях. Отмечено значимое увеличение линейной скорости кровотока в подколенно-тибиальном сегменте. На 7 сутки в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей артериального кровотока на уровне бедренно-подколенного сегмента. Сохранялись значимые различия между группами как в показателях регионарного давления, так и скорости кровотока на уровне берцового сегмента, что соответствовало тяжести локального повреждения. Установлено наличие корреляции между данными ультрасонографии и реовазографии.

Заключение. Сберегательная тактика первичной хирургической обработки и стабилизации сегмента аппаратами внешней фиксации позволяет оптимизировать процессы восстановления артериальной регионарной гемодинамики при огнестрельных переломах голени.

**Ключевые слова:** огнестрельные переломы голени, регионарная гемодинамика, острый период.

*А.А. Oprishchenko, A.V. Kravchenko, K.A. Bodachenko, A.A. Shtutin*

*Republican Traumatology Center, Donetsk*

### CHANGES OF ARTERIAL REGIONAL HEMODYNAMICS IN GUNSHOT SHIN FRACTURES IN AN ACUTE PERIOD OF INJURY

Dynamics of hemodynamic parameters in the injured limb in combat trauma has been studied insufficiently.

The aim of the study was to assess the regional hemodynamic changes in gunshot shin fractures in an acute period of injury, depending on the severity of the injury and the tactics of the treatment.

Material and methods. The analysis of materials of

a clinical and instrumental examination of 27 wounded with isolated gunshot shin fractures was carried out. The average age is  $34.3 \pm 3.2$  years (21-48). The wounded were divided into two groups: the first – wounded with IIIA type fractures, which underwent radical primary surgical treatment and definitive osteosynthesis by external fixation devices (7 patients); the second – wounded with IIIB

type of fractures, which were carried out with saving debridement, decompressive fasciotomy and stabilization fracture by external fixation (20 patients). Evaluation of regional hemodynamics was carried out on the basis of ultrasound and rheography methods on days 3 and 7.

**Results.** Quantitative assessment of the asymmetry coefficient of arterial blood flow showed the presence of the most significant differences in the level of blood pressure in the popliteal and tibial arteries. A significant increase in the linear velocity of blood flow in the popliteal-tibial segment was noted. On the 7th day, both groups showed a positive dynamics of arterial blood flow at the level of the femoropopliteal segment. Significant differ-

ences were observed between the groups, both in terms of regional pressure and blood flow velocity at the tibial segment level, which corresponded to the severity of local injury. A correlation was established between ultrasonography and rheovasography.

**The conclusion.** The saving tactics of primary surgical treatment and stabilization of the segment with external fixation devices allow to optimize the processes of restoration of arterial regional hemodynamics in case of gunshot shin fractures.

**Key words:** gunshot shin fractures, regional hemodynamics, acute period.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалов Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 672.
2. Dougherty P.J, Najibi S., Silverton C., Vaidya R. Gunshot wounds: epidemiology, wound ballistics, and soft-tissue treatment. Instr. Course Lect. 2009; 58: 131-139.
3. Murray C. K., Roop S. A., Hospenthal D. R. et al. Bacteriology of war wounds at the time of injury. E. Mil Med. 2006; 171 (9): 826-829.
4. Фишкин В. И., Львов С. Е., Удальцов В. Е. Регионарная гемодинамика при переломах костей. М.: Медицина; 1981. 184.
5. РеоКом для WINDOWS XP: Компьютерная система реографии. Харьков: ХАИ-МЕДИКА; 2006. 162.

## REFERENCES

1. E.K. Gumanenko, I.M. Samokhvalov Voенno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672 (in Russian).
2. Dougherty P.J, Najibi S., Silverton C., Vaidya R. Gunshot wounds: epidemiology, wound ballistics, and soft-tissue treatment. Instr. Course Lect. 2009; 58: 131-139.
3. Murray C. K., Roop S. A., Hospenthal D. R. et al. Bacteriology of war wounds at the time of injury. E. Mil Med. 2006; 171 (9): 826-829.
4. Fishkin V. I., Lvov S. E., Udaltsov V. E. Regionarnaya gemodinamika pri perelomakh kostei. M.: Meditsina; 1981. 184 (in Russian).
5. ReoKom dlya WINDOWS XP: Komp'yuternaya sistema reografii. Khar'kov: KhAI-MEDIKA; 2006. 162 (in Russian).

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).234

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, Н.М. Енгенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

## ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Определенный прогресс современной герниологии в лечении пациентов с грыжами передней брюшной стенки связан с внедрением ненапряжных способов аллопластики, предусматривающих использование синтетических имплантов [21, 26]. Несмотря на видимые преимущества метода протезирующей герниопластики (простота выполнения, безопасность и высокая эффективность), разрешения требуют проблемы профилактики рецидивов и лечения послеоперационных осложнений, достигающих по данным различных авторов от 4,3 до 10% [1, 12]. Внедрение синтетических имплантов в качестве пластического материала в хирургии изменило характер послеоперационных осложнений, имеющих место при традиционных грыжесечениях с пластикой аутоканьями – формирование сером послеоперационного шва, выраженных инфильтратов, миграция протеза в брюшную полость или просвет полого органа, образование кишечных свищей и кист в области расположения сетки, спаечная кишечная непроходимость, несостоятельность швов в местах фиксации протеза, отторжение импланта и др. [4, 8, 9, 23]. Любой синтетический имплант, хотя и обладает высокой биосовместимостью, является чужеродным для организма и инициирует в окружающих протез тканях асептическую воспалительную реакцию [6, 10]. Вопросы течения и исхода воспалительно-репаративного процесса в тканях передней брюшной стенки пациента в условиях конвергенции операционной травмы с тканевой реакцией на полипропиленовый сетчатый имплант – требуют изучения и расшифровки [6, 13, 24]. Ограниченность сведений о патогенетических механизмах раневого процесса у пациентов после протезирующей аллогерниопластики тормозит разработку эффективных методов контроля за течением заживления послеоперационных ран у дан-

ной категории пациентов [1, 24, 25]. Причинами недостаточного прогресса в данной области знаний может быть множество факторов, изменяющих течение классического воспалительно-репаративного процесса: половые и возрастные различия, генетический фон, индивидуальные особенности метаболизма соединительных тканей пациентов, баланс/дисбаланс системных и локальных регуляторов стресс-реактивности организма и их перmissive эффекты, а также наличие различных сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов [5, 11]. Важную роль в фенотипической изменчивости стресс-реактивности организма выполняют стероидные гормоны, в частности, глюкокортикоиды [7, 19, 20]. В связи с этим актуальным представляется исследование динамики развития раневого процесса после аллогерниопластики, установления критериев его нормального течения и нарушений, сопровождающихся развитием осложнений, у пациентов с различной динамикой глюкокортикоидов. Процесс репарации поврежденных тканей очень сложный и состоит из четырех фаз: гемостаз, инфильтрация, пролиферация и ремоделирование, которые включают сложные взаимодействия между резидентными клетками рыхлой волокнистой соединительной ткани и мигрантами, иммунными клетками и компонентами межклеточного матрикса посредством множества растворимых локальных медиаторов (цитокинов и факторов роста) [2, 14-18, 22].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить патогенетическую роль кортизолемии в балансе про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов до и после протезирующей аллогерниопластики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 125 больных с грыжами передней брюшной стенки различной локализации (паховыми, белой линии живота, боковыми), находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 Донецкого клинического территориального объединения с 2010 по 2017 годы. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа – с первичными грыжами (n=87), 2-я группа – с послеоперационными грыжами (n=38). Уровень кортизола в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализатора «MULTISKANEX». Уровень кортизолемии, содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-4, ИФН $\gamma$ , ТФР $\beta$  в периферической крови обследованных пациентов оценивали на момент поступления в клинику (исходный уровень), а затем на 1-е (фаза альтерации), 5-е (фаза экссудации) и 10-е сутки (фаза пролиферации) после выполнения аллогерниопластики [2]. Уровень данных цитокинов определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартного коммерческого набора реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия). Для сравнения полученных результатов в исследование включено 35 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль). Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. При анализе межгрупповых различий числовых данных групп в основных и контрольной группах применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального), метод углового преобразования Фишера (в случае сравнения частоты качественных признаков). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p \leq 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона R (в случае нормального закона распределения), или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального) [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, до оперативного вмешательства уровень кортизола в обследованных группах пациентов характеризовался высоким коэффициентом вариации и достоверно отличался от такового в контрольной группе и составил соответственно в 1-й группе  $423,26 \pm 99,06$  нмоль/л, во 2-й –  $519,04 \pm 140,70$

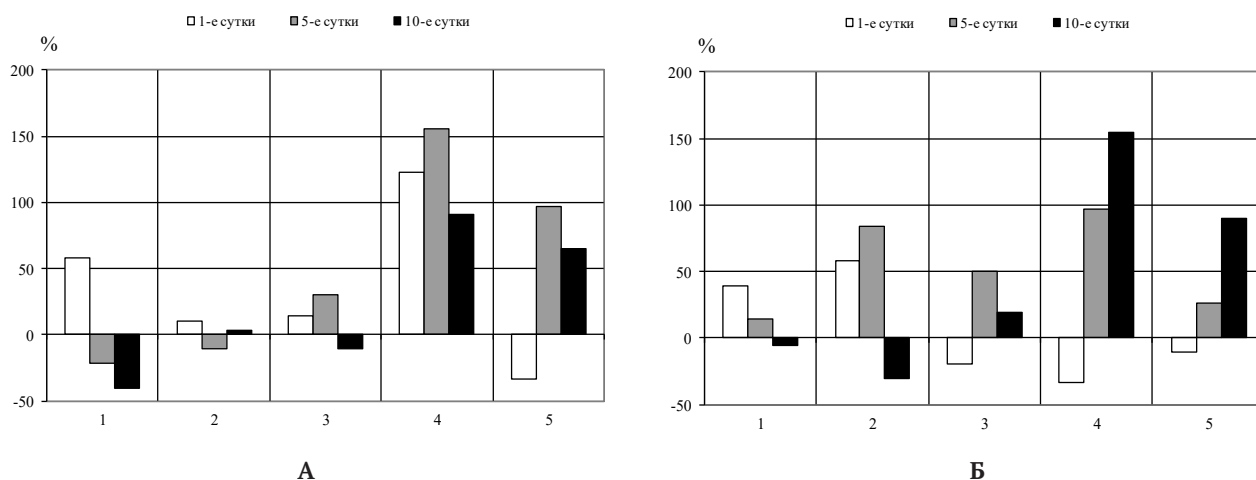
нмоль/л против  $366,20 \pm 182,55$  нмоль/л в контроле. Ранжирование пациентов по полу, возрасту, локализации грыжи и площади грыжевых ворот не позволило выявить значимой корреляционной взаимосвязи с изменениями уровня гормона в сыворотке крови как до, так и в динамике после аллогерниопластики. Для оценки изменений кортизолемии у обследованных пациентов в течение раневого процесса использовали степень прироста показателя на 1, 5 и 10 сутки после выполнения оперативного вмешательства по сравнению с исходным (до лечения). При анализе результатов динамики данного показателя у пациентов 1-й группы выявили достоверные различия в степени его прироста на 1-е сутки исследования, на основании чего пациентов распределили на 1А и 1В подгруппы. В подгруппе 1А имели место резкие колебания уровня кортизола – максимальный его прирост на 1-е сутки послеоперационного периода ( $82,50 \pm 3,11\%$ ,  $p < 0,001$ ) с прогрессирующим снижением на 5-е и 10-е сутки (соответственно на  $50,11 \pm 2,38\%$  и  $60,99 \pm 2,71\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями), что позволило отнести его к гиперергическому типу реактивности. У пациентов подгруппы 1В выявили менее выраженные, но однонаправленные по сравнению с подгруппой 1А, прирост уровня кортизола на  $37,12 \pm 2,84\%$  в 1-е сутки после операции к 5-м суткам сменился его снижением на  $28,13\%$ , и возвращением к исходному уровню к 10-м суткам лечения (нормергический тип реактивности). У пациентов 2-й группы динамика прироста уровня гормона после оперативного вмешательства также носила специфический характер, ввиду чего пациентов распределили на подгруппы 2А и 2В. В подгруппе 2А прирост уровня кортизола на 1-е сутки после операции оказался менее выраженным и составил  $21,96\%$  ( $p < 0,05$ ), на 5-е сутки – содержание кортизола снизилось до исходных значений, а спустя 10 суток после оперативного вмешательства – отрицательный прирост был достоверным и составил  $16,03 \pm 2,08\%$ , что позволило отнести данный вариант реакции как нормергический. Противоположная динамика прироста кортизолемии наблюдалась у пациентов 2В подгруппы – ареактивность коркового вещества надпочечников на 1-е сутки после аллогерниопластики проявилась отсутствием изменений концентрации кортизола в сыворотке крови, тогда как к 5-м и 10-м суткам имело место прогрессирующее снижение уровня гормона (соответственно на  $26,58 \pm 1,63\%$  и  $64,55 \pm 2,94\%$  по сравнению с исходным,  $p < 0,05$ ). Ингибирование продукции кортизола и, следовательно, значимое снижение его концентрации в плазме крови, можно трактовать как гипоергиче-

ский тип реактивности. Таким образом, динамика прироста содержания важнейшего стресс-реализующего гормона свидетельствует о гетерогенности индивидуальной реактивности организма на операционную травму и синтетический имплант, что может модулировать секрецию макрофагами и лимфоцитами про- и противовоспалительных цитокинов, а значит, течение и исход раневого процесса.

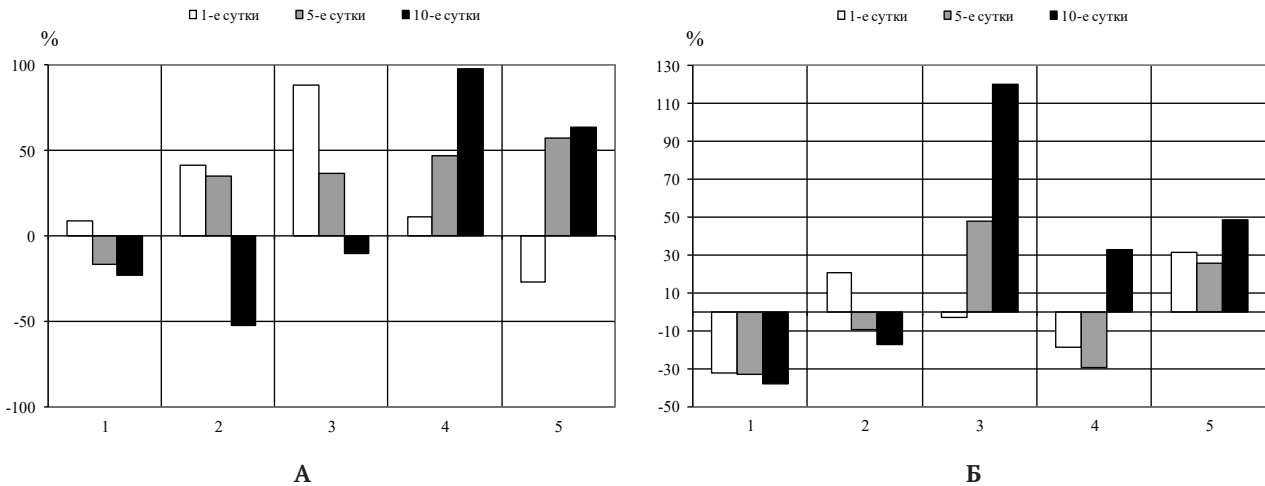
Известно, что ключевыми патогенетическими маркерами фазы альтерации и инфильтрации при раневом процессе являются провоспалительные цитокины – ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$ , а фазы пролиферации и ремоделирования – ИЛ-4, ТФР $\beta$  [14, 17]. Нами проанализирована динамика содержания в крови данных цитокинов в различные сроки после аллопластики. Сравнительный анализ реакции цитокинов на аллогерниопластику (1-е сутки после операции) у пациентов подгруппы 1А продемонстрировал разнонаправленную реакцию на альтерацию, что проявлялось максимально высоким по сравнению со всеми сроками наблюдения приростом уровня ИЛ-4 на фоне незначительного снижения уровня ТФР $\beta$  (рис. 1.). При этом, среди провоспалительных цитокинов, достоверным был прирост ИЛ-1 $\beta$  (на  $57,71 \pm 2,68\%$  по сравнению с исходным,  $p < 0,05$ ). Изменения плазменного уровня ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  в течение всех сроков наблюдения были недостоверными. Прирост продукции ИЛ-4 и ТФР $\beta$  имел место на 5-е и 10-е сутки исследования. Корреляционный анализ установил умеренные, но разнонаправленные взаимосвязи между уровнем кортизола и содержанием в периферической крови ИЛ-1 ( $r = +0,549$ ) и ИЛ-4 ( $r = -0,481$ ) в течение всего периода наблюдения. Учитывая значимые изменения корти-

золеми у пациентов подгруппы 1А в динамике раневого процесса, их следует расценивать как гиперергический тип реактивности, где доминирующими были изменения содержания ИЛ-4. В подгруппе 1В большую реактивность проявлял ФНО $\alpha$ , уровень которого возрастал на 1-е и 5-е сутки после операции по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ). Отрицательный прирост противовоспалительных цитокинов на 1-е сутки наблюдения сменялся значимым повышением на 5-е и 10-е сутки преимущественно ИЛ-4 (соответственно на  $47,08 \pm 1,12\%$  и  $98,23 \pm 3,74\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с исходным). Высокие отрицательные значения коэффициента корреляции у пациентов подгруппы 1В выявили между уровнем кортизола и содержанием в периферической крови ИЛ-4 ( $r = -0,711$ ) и ТФР $\beta$  ( $r = -0,547$ ) в течение всех сроков наблюдения. При нормергическом типе реактивности у обследованных пациентов (подгруппа 1В) ведущими патогенетическим цитокином явился ИЛ-4, модуляцию воспалительно-репаративного процесса в фазу альтерации и пролиферации обеспечивал ФНО $\alpha$ , а в фазу экссудации – ИЛ-1 $\beta$ .

У пациентов подгруппы 2А на 1-е сутки после операции максимально отреагировал уровень ИФН $\gamma$ , прирост которого составил  $88,19 \pm 3,62\%$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным, в дальнейшем его концентрация прогрессивно снижалась (рис. 2). К 5-м суткам доминирующими оказались влияния ТФР $\beta$ , продукция которого возросла на  $57,29 \pm 2,46\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным и сохранялась аналогичной до конца периода наблюдения. К 10-м суткам значимо снижалась в плазме крови концентрация ФНО $\alpha$ , (на  $52,90 \pm 1,93\%$ ,  $p < 0,05$ ) и максимально повышался уровень ИЛ-4 (на  $98,23 \pm 3,72\%$ ,  $p < 0,001$ ). Разно-



**Рис. 1.** Прирост уровней цитокинов в плазме крови у пациентов 1-й группы в динамике после аллогерниопластики: А – подгруппа 1А, Б – подгруппа 1В. 1 – ИЛ-1 $\beta$ , 2 – ФНО $\alpha$ , 3 – ИФН $\gamma$ , 4 – ИЛ-4, 5 – ТФР $\beta$ ; по оси ординат – прирост показателя в % по сравнению с исходным.



**Рис. 2.** Прирост уровня цитокинов в плазме крови у пациентов 2-й группы в динамике после аллогерниопластики: А – подгруппа 2А, Б – подгруппа 2В.

1 – ИЛ-1β, 2 – ФНОα, 3 – ИФНγ, 4 – ИЛ-4, 5 – ТФРβ; по оси ординат – прирост показателя в % по сравнению с исходным

направленную динамику с 1-х до 10-х суток выявили в уровне ИЛ-1β и ТФРβ, причем для данных показателей установили умеренные положительные (для ИЛ-1β) и отрицательные (для ТФРβ) корреляционные связи с уровнем кортизола в крови пациентов. Причем, изменения последнего явились достоверно значимыми во все фазы раневого процесса.

Исследование уровня цитокинов в плазме крови пациентов подгруппы 2В позволило выявить разнонаправленную реакцию: стабильно низкой в течение всех сроков исследования была концентрация ИЛ-1β и стабильно высокой – ТФРβ. При этом сильная корреляционная связь между данными показателями и уровнем кортизола имела место лишь на 5-е и 10-е сутки исследования. При этом на 1-е сутки после операции максимальный прирост был выявлен для уровня ТФРβ (на  $31,45 \pm 2,31\%$ ,  $p < 0,05$ ), а наиболее сниженным оказался уровень ИЛ-1β (на  $32,38 \pm 1,06\%$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными. Обращает внимание выраженная реакция концентрации ИФНγ на 5-е и 10-е сутки исследования (прирост составил соответственно  $47,99 \pm 2,20\%$  и  $120,48 \pm 5,73\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с исходной), причем в эти же сроки данный показатель продемонстрировал сильную отрицательную корреляционную взаимосвязь с уровнем кортизола в плазме крови пациентов (соответственно  $r = -0,619$  и  $r = -0,877$ ). Прогрессивное снижение кортизолемии у пациентов данной подгруппы позволило трактовать их реактивность как гипертетический тип, ведущим в цитокином в динамике раневого процесса стал ИЛ-1β, эффекты которого в фазу альтерации модулировались ТФРβ, а в последующие фазы – ИФНγ.

Выявленные факты цитокинового дисбаланса у пациентов обеих групп пациентов позволяют предположить несколько причин данного явления:

1) специфические метаболические реакции тканей передней брюшной стенки на операционную травму и полипропиленовый имплант, следствием которых может быть пролонгирование фаз раневого процесса [6, 21, 24];

2) различные межклеточные кооперации в очаге повреждения, модулирующие секреторную активность клеток-продуцентов цитокинов и экспрессирующих рецепторы цитокинов [14, 17];

2) влияние стресс-реализующих гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, щитовидной, поджелудочной желез и гонад [20];

3) гетерогенность ядерных рецепторов кортизола: а) рецептор, являющийся первым членом С-группы ядерных рецепторов третьего подсемейства (NR3C1), расположенный на 5 хромосоме (5q31); б) минералокортикоидный рецептор (MR, NR3C2), локализованный на 4 хромосоме (4q31) [19];

4) негеномные эффекты глюкокортикоидной сигнализации в виде перестройки цитоплазматического комплекса кортизола или кросс-взаимодействия белок-белковых связей с компонентами других сигнальных путей, что также подразумевает существование разных типов глюкокортикоидных рецепторов (мембранные, митохондриальные) [7].

Таким образом, у пациентов с грыжами передней стенки имеется разнонаправленные реакции глюкокортикоидного звена нейроэндок-

кринной системы, что сопровождается специфическими изменениями продукции цитокинов, участвующих в регуляции фаз раневого процесса в условиях аллогерниопластики. Неоднозначные изменения цитокинового спектра обосновывают поиск других патогенетических факторов, модулирующих баланс цитокинов. Расшифровка патогенетических механизмов раневого процесса позволит разработать эффективные методы контроля за изменениями биомеханических свойств тканей передней брюшной стенки, течением заживления послеоперационных ран и оптимальную тактику хирургического лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

## ВЫВОДЫ

1. Изменения уровня кортизола в сыворотке крови до и после аллогерниопластики не проявили значимой корреляционной взаимосвязи с половыми и возрастными различиями пациентов, локализацией грыжи и площадью грыжевых ворот.

2. Реакции организма на операционную травму проявлялись изменениями концентрации кортизола в плазме крови пациентов, по характеру которых были выявлены нормергический,

гипоергический и гиперергический типы реактивности кортизолемии.

3. При нормергическом типе реактивности обследованных пациентов ведущим патогенетическим цитокином явился ИЛ-4, модуляцию воспалительно-репаративного процесса в фазу альтерации и пролиферации обеспечивал ФНО $\alpha$ , а в фазу экссудации – ИЛ-1 $\beta$ .

4. Гиперергический тип реактивности сопровождался различной динамикой цитокинов в зависимости от исходного уровня кортизолемии, причем при исходно низких значениях кортизолемии ведущим был ИЛ-4 с выраженными изменениями уровня ТФР $\beta$  в фазу альтерации, в фазу экссудации и пролиферации – ИЛ-1 $\beta$ . При исходно высоких значениях кортизолемии изменения ТФР $\beta$  после аллогерниопластики имели место во все фазы раневого процесса, а модулирующий эффект вносили в фазу альтерации – ИФН $\gamma$ , в фазу экссудации – ИЛ-1 $\beta$ , в фазу пролиферации – ФНО $\alpha$ .

5. При гипоергическом типе реактивности изменения касались большинства изученных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИФН $\gamma$ , ИЛ-4 и ТФР $\beta$ ). Ведущим цитокином в динамике раневого процесса стал ИЛ-1 $\beta$ , эффекты которого в фазу альтерации модулировались ТФР $\beta$ , а в последующие фазы – ИФН $\gamma$ .

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, Н.М. Енгенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

## ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

В работе проведен анализ динамики уровня кортизолемии и компонентов цитокиновой сети после аллогерниопластики у 125 пациентов с грыжами передней стенки различной локализации. Изменения уровня кортизола в сыворотке крови до и после аллогерниопластики не проявили значимой корреляционной взаимосвязи с половыми и возрастными различиями, локализацией грыжи и площадью грыжевых ворот. Реакции организма на операционную травму и имплантацию полипропиленовой сетки проявлялись изменениями концентрации кортизола в плазме крови пациентов, по характеру которых были выявлены

нормергический, гипоергический и два варианта гиперергического типа индивидуальной реактивности. Продемонстрированы специфические для каждого типа реактивности изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов в различные фазы раневого процесса, выделены доминирующие цитокины при нормергическом (ИЛ-4), гипоергическом (ИЛ-1 $\beta$ ) и гиперергических типах реактивности (при исходно низком уровне кортизолемии – ИЛ-4, при исходно высоком – ТФР $\beta$ ).

**Ключевые слова:** раневой процесс, кортизол, цитокины, аллогерниопластика.



G.A. Ignatenko<sup>1</sup>, N.M. Engenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Donetsk region clinical territorial medical association, Donetsk

**DYNAMICS OF CORTISOL LEVEL AND PATHOGENETIC MARKERS OF THE WOUND PROCESS IN PATIENTS WITH ANTEROVENTRAL HERNIAS**

The publication contains the analysis of dynamics of cortisolemia level and components of the cytokine network after allogernioplasty for 125 patients with anteroventral hernias of various localization. Changes in serum levels of cortisol before and after allogernioplasty do not suggest the significant correlation with gender and age differences, hernia localization and hernial orifice area. Reactions of the body to surgical trauma and implantation of the polypropylene mesh were manifested by changes in the concentration of cortisol in the blood

plasma of patients; these changes revealed normal, hypoergic and two variants of the hyperergic type of individual reactivity. Specific changes in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in different phases of the wound process are shown, specific for each type of reactivity, dominant cytokines for normal (IL-4), hypoergic (IL-1) and hyperergic types of reactivity (IL-4 in initially low and TGFβ in initially high cortisolemia).

**Key words:** wound process, cortisol, cytokines, allogernioplasty.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белоконев В.И., Федорина Т.А., Ковалева З.В. Патогенез и хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж: Монография. Самара: ИП «Перспектива». 2005; 208.
2. Верещагин Д.М. Динамика раневого процесса при пластике послеоперационных грыж эндопротезом: дис. ... канд.мед.наук. Москва; 2009. 119.
3. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. 2006. Д.; 214.
4. Плешков В.Г., Агафонов О.И. Послеоперационные вентральные грыжи – нерешенные проблемы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2009; 3: 248-255.
5. Пушкин С.Ю. Обоснование системного подхода при выполнении симультанных операций на органах брюшной полости и брюшной стенке у больных с вентральной грыжей: дис. ... д.мед.наук. Самара; 2011. 297.
6. Ромашкин-Тиманов, М.В. Использование полипропиленовых сетчатых эксплантатов в хирургии послеоперационных вентральных грыж у больных сахарным диабетом. Вестник герниологии. 2008; III: 112-115.Тимербулатов М.В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Э.З., Валитова Э.Р. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана 2013; 5: 101-107.
7. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., и соавт. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов . Гены & клетки. 2017; XII (№ 1): 27-33.
8. Фелештинский, Я.П., Пиотрович С.И., Дубинец В.А. Профилактика раневых осложнений при герниопластике больших и огромных послеоперационных вентральных грыж с использованием дренажной системы UNOVAC. Анналы хирургии. 2005. 4. 63-65.
9. Хамид А. Х. Разработка и оценка эффективности биосинтетического трансплантата для герниопластики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / С.Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. – СПб, 2005. – 18 с.
10. Аксакая А., Aydogdu I., Citgez B. Investigation into the optimal prosthetic material for wound healing of abdominal wall defects. Exp Ther Med. 2018; 15(2): 1622-1625.
11. Aziz J., Shezali H., Radzi Z., et al. Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin. Skin Pharmacol Physiol. 2016; 29: 190-203.
12. Baumann D.P., Butler C.E. Soft tissue coverage in abdominal wall reconstruction. Surg Clin North Am. 2013; 93(5): 1199-1209.
13. Deekena C.R., Lake S.P. Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia

**REFERENCES**

1. Belokonev V.I. Fedorina T.A. Kovaleva Z.V. Patogenez i khirurgicheskoye lecheniye posleoperatsionnykh ventralnykh gryzh: Monografiya. Samara: GP «Perspektiva». 2005; 208 (in Russian).
2. Vereshchagin D.M. Dinamika ranevogo protsessa pri plastike posleoperatsionnykh gryzh endoprotezom: dis. ... kand.med.nauk. Moskva; 2009. 119 (in Russian).
3. Lyakh Yu.E. Gurianov V.G. Khomenko V.N. Panchenko O.A. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. 2006. D.; 214 (in Russian).
4. Pleshkov V.G. Agafonov O.I. Posleoperatsionnyye ventralnyye gryzhi – nereshennyye problemy. Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy khirurgii 2009; 3: 248-255 (in Russian).
5. Pushkin S.Yu. Obosnovaniye sistemnogo podkhoda pri vypolnenii simultannykh operatsiy na organakh bryushnoy polosti i bryushnoy stenke u bolnykh s ventralnoy gryzhey: dis. ... d.med.nauk. Samara; 2011. 297 (in Russian).
6. Romashkin-Timanov. M.V. Ispolzovaniye polipropilenyovykh setchatykh eksplantatov v khirurgii posleoperatsionnykh ventralnykh gryzh u bolnykh sakharnym diabetom. Vestnik gerniologii. 2008; III: 112-115.Timerbulatov M.V. Timerbulatov Sh.V. Gataullina E.Z. Valitova E.R. Posleoperatsionnyye ventralnyye gryzhi: sovremennoye sostoyaniye problemy. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana 2013; 5: 101-107 (in Russian).
7. Tudosenko N.M. Koroleva Yu.A. Khaziakhmatova O.G. i soavt. Genomnyye i negenomnyye efekty glyukokortikoidov . Geny & kletki. 2017; XII (№ 1): 27-33 (in Russian).
8. Feleshtinskiy. Ya.P. Piotrovich S.I. Dubinets V.A. Profilaktika ranevykh oslozhneniy pri gernioplastike bolshikh i ogromnykh posleoperatsionnykh ventralnykh gryzh s ispolzovaniyem drenazhnoy sistemy UNOVAC. Annaly khirurgii. 2005. 4. 63-65 (in Russian).
9. Khamid A. Kh. Razrabotka i otsenka effektivnosti biosinteticheskogo transplantata dlya gernioplastiki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.27 / S.Peterb. gos. med. un-t im. akad. I. P. Pavlova. – SPb. 2005. – 18 s (in Russian).
10. Aksakaya A., Aydogdu I., Citgez B. Investigation into the optimal prosthetic material for wound healing of abdominal wall defects. Exp Ther Med. 2018; 15(2): 1622-1625.
11. Aziz J., Shezali H., Radzi Z., et al. Molecular Mechanisms of Stress-Responsive Changes in Collagen and Elastin Networks in Skin. Skin Pharmacol Physiol. 2016; 29: 190-203.
12. Baumann D.P., Butler C.E. Soft tissue coverage in abdominal wall reconstruction. Surg Clin North Am. 2013; 93(5): 1199-1209.
13. Deekena C.R., Lake S.P. Mechanical properties of the abdominal wall and biomaterials utilized for hernia repair. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materi-

- repair. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017; 74: 411-427.
14. Di Vita G, Patti R, D'Agostino P, Ferlazzo V, Angileri M, Sieli G, Buscemi S, Caruso G, Arcara M, Cillari E. Modifications in the production of cytokines and growth factors in drainage fluids following mesh implantation after incisional hernia repair. *Am J Surg*. 2006;191:785-790.
  15. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20: 517-527.
  16. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J. Investig. Dermatol.* 2007; 127: 514-525.
  17. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010; 89: 219-229.
  18. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1545.
  19. John K., Marino J.S., Sanchez E.R. et al. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 310(4): 249-57.
  20. Licup A.J., Münster S., Sharma A., et al. Stress controls the mechanics of collagen networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(31): 9573-9578.
  21. Matthews B.D, Paton L. Updates in Mesh and Biomaterials. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(3): 463-470.
  22. Rees P.A., Greaves N.S., Baguneid M., Bayat A. Chemokines in wound healing and as potential therapeutic targets for reducing cutaneous scarring. *Adv. Wound Care*. 2015; 4: 687-703.
  23. Schulz D.D., Czczeko N.G., Malafaia O., et al. Evaluation of healing prosthetic materials polyester mesh resorbable film and collagen elastin matrix polypropylene used in rabbits abdominal wall defects. *Acta Cir Bras*. 2009; 24(6): 476-483.
  24. Walming S, Angenete E, Block M, Bock D, Gessler B, Haglind E. Retrospective review of risk factors for surgical wound dehiscence and incisional hernia. *BMC Surg*. 2017;17:19.
  25. Warren J.A, Love M. Incisional Hernia Repair: Minimally Invasive Approaches. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(3): 537-559.
  26. Wooten K.E., Ozturk C.N., Ozturk C., et al. Role of tissue expansion in abdominal wall reconstruction: A systematic evidence-based review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(6): 741-751.
  - als. 2017; 74: 411-427.
  14. Di Vita G, Patti R, D'Agostino P, Ferlazzo V, Angileri M, Sieli G, Buscemi S, Caruso G, Arcara M, Cillari E. Modifications in the production of cytokines and growth factors in drainage fluids following mesh implantation after incisional hernia repair. *Am J Surg*. 2006;191:785-790.
  15. Eming S.A., Hammerschmidt M., Krieg T., Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20: 517-527.
  16. Eming S.A., Krieg T., Davidson J.M. Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *J. Investig. Dermatol.* 2007; 127: 514-525.
  17. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010; 89: 219-229.
  18. Hesketh M., Sahin K.B., West Z.E., Murray R.Z. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7): 1545.
  19. John K., Marino J.S., Sanchez E.R. et al. The glucocorticoid receptor: cause of or cure for obesity? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 310(4): 249-57.
  20. Licup A.J., Münster S., Sharma A., et al. Stress controls the mechanics of collagen networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015; 112(31): 9573-9578.
  21. Matthews B.D, Paton L. Updates in Mesh and Biomaterials. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(3): 463-470.
  22. Rees P.A., Greaves N.S., Baguneid M., Bayat A. Chemokines in wound healing and as potential therapeutic targets for reducing cutaneous scarring. *Adv. Wound Care*. 2015; 4: 687-703.
  23. Schulz D.D., Czczeko N.G., Malafaia O., et al. Evaluation of healing prosthetic materials polyester mesh resorbable film and collagen elastin matrix polypropylene used in rabbits abdominal wall defects. *Acta Cir Bras*. 2009; 24(6): 476-483.
  24. Walming S, Angenete E, Block M, Bock D, Gessler B, Haglind E. Retrospective review of risk factors for surgical wound dehiscence and incisional hernia. *BMC Surg*. 2017;17:19.
  25. Warren J.A, Love M. Incisional Hernia Repair: Minimally Invasive Approaches. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(3): 537-559.
  26. Wooten K.E., Ozturk C.N., Ozturk C., et al. Role of tissue expansion in abdominal wall reconstruction: A systematic evidence-based review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(6): 741-751.

УДК 616-0437:627.2539:615,387.5  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).175

**Т.В. Ширина**

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск

## **ХАРАКТЕР ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ, НАХОДИВШИХСЯ В СТРЕССОГЕННЫХ УСЛОВИЯХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ**

Стресс для детей даже раннего возраста является распространенной современной проблемой, т.к. ситуаций, которые могут нарушать стабильный психологический статус у детей становится все больше. В настоящее время накоплен достаточный опыт по изучению состояния здоровья и оказанию помощи детям, пережившим стрессовые ситуации [1, 2]. Однако до сих пор остаются не изученными вопросы реакции на стресс детей младенческого и раннего возраста, в том числе на стресс военных действий.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучение характера и частоты заболеваемости детей, проживающих на территории проведения боевых действий.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В исследование вошли 282 ребенка. Из них 131 пациент составил I (основную) группу (проживавшие в условиях обстрелов) и 151 ребенок – II (контрольную) группу (проживавшие вне обстрелов). Обе группы были подразделены на подгруппы «а» – дети на грудном вскармливании до года (всего 145 человек) и «б» – дети на искусственном вскармливании (всего 137 человек).

Изучение и анализ заболеваемости детей проводились по данным обращаемости в детские амбулаторно-поликлинические учреждения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием непараметрических методов. Качественные признаки и оценка значимости различия групп по частоте встречаемости признаков оценивались по критерию  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера. Результаты исследования качественных признаков в группах сравнения представлены в виде абсолютных чисел участников групп и % частот. Изменения статистически значимы при уровне  $P < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ структуры заболеваемости показал следующее. Ведущее место в структуре занимают болезни органов дыхания. Среди этого класса болезней у детей, проживавших в условиях военного конфликта, преобладали заболевания дыхательных путей (84 (64,12%) ребенка), причем у большинства детей (63(48,1%) ребенка) наблюдалось сочетание заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Тогда как среди детей, проживавших в мирных условиях, уровень болезней органов дыхания составил 28,48% ( $p < 0,05$ ), при этом основная их масса была представлена заболеваниями верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит (41 (27,15%) ребенок), фарингит (42 (27,81%) ребенка), ларингит (34 (22,52%) ребенка), аденоидит (25 (16,56%) детей)).

Характеризуя частоту пневмоний необходимо отметить, что у детей основной группы, находящихся на искусственном вскармливании, они зарегистрированы у 8 (12,5%) человек. В то время как на естественном вскармливании – у 4-х (5,97%) детей.

Второе место среди заболеваний у малышей, оказавшихся в районе проведения боевых операций, занимали болезни нервной системы и психологические расстройства, которые регистрировались статистически значимо чаще по сравнению с детьми, проживавшими в мирных условиях на протяжении всего периода наблюдения. Среди детей основной группы болезни, относящиеся к данному классу, были зафиксированы у 91 (69,46%) ребенка, а среди детей на искусственном вскармливании – у 22 (14,57%) детей ( $p < 0,05$ ).

Одним из наиболее часто регистрировавшихся неврологических отклонений, входящих в группу расстройств вегетативной нервной системы (G 90.8-90.9) у малышей, испытав-

ших стрессогенное влияние военных действий, был синдром вегетативно-висцеральных дисфункций (41 (31,30%) ребенок). Его проявлениями были: нарушения ритма дыхания и сердечной деятельности с развитием акроцианоза (17 (41,46%) детей), нарушения терморегуляции и дисфункции пищеварительной системы (23 (56,1%) и 21 (51,22%) ребенок соответственно).

У детей основной группы в 2,5 раза чаще регистрировался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Он характеризовался усилением спонтанной двигательной активности, оживлением безусловных и повышением сухожильных рефлексов, тремором конечностей и подбородка.

Соматовегетативные проявления нарушений в группе малышей, оказавшихся при рождении в условиях активных боевых действий, характеризовались аффективно-респираторными приступами, которые у 41 (31,30%) ребенка начались уже в течение первого месяца жизни.

При опросе родители также отмечали нарушения функции кишечника, которые легко возникали под влиянием различных психогенных факторов (по типу условной связи). При этом у 42 (32,06%) детей наблюдались привычные запоры, которые возникали после задержки акта дефекации под влиянием эмоции страха. А у 44 (33,59%) детей была установлена склонность к диарее (обусловленная повышенной возбудимостью кишечной стенки приводящей к усилению перистальтики под влиянием внешних раздражителей). При исследованиях кала в обоих случаях патология не обнаружена. Поносы нередко чередовались с запорами.

Проявлением фобических тревожных расстройств в детском возрасте (F40, F93.1) у 23 (17,56%) малышей на втором году жизни были и дневные страхи, которые возникали под влиянием экзогенных факторов (особенно при звуковом сопровождении).

Одним из нарушений психологического развития (F80-F89) у детей, родившихся и взрослеющих на линии огня, является синдром минимальной мозговой дисфункции (ММД). ММД была зарегистрирована нами у каждого 4-го ребенка (30 (22,90%) детей). У 21 ребенка (16,03%) она выражалась двигательной расторможенностью, что проявлялось суетливостью, рассеянностью, эмоциональной лабильностью, а у 5 (3,82%) детей – выраженным инфантилизмом. У 18 (14,50%) пациентов наблюдалась задержка формирования моторной речи при отсутствии выраженных нарушений психики (формирование фразовой речи к 2-3 годам). У 6 (4,58%) малышей было выявлено негрубое поражение ЦНС, проявляющееся рассеянной микроочаго-

вой и локальной симптоматикой и умеренными дизартрическими нарушениями.

Анализ заболеваемости органов пищеварения показал, что они регистрировались у 63 (48,09%) детей основной группы, в то время как в контрольной группе – у 38 (25,16%) детей. Это в 1,9 раза чаще ( $p < 0,05$ ).

Одной из наиболее часто встречающихся болезней пищеварительного тракта у наблюдаемых нами детей были стоматиты, которые регистрировались в 2,6 раза чаще в основной группе (41 (31,30%) ребенок,  $p < 0,05$ ). В то время как в контрольной – у 18 (11,92%) человек.

Обращала на себя внимание частота младенческих кишечных колик, которая была самой высокой у младенцев на искусственном вскармливании, оказавшихся в зоне проведения военных действий (46 (71,87%) детей).

Анализ частоты встречаемости диарей, не связанных с какими-либо органическими или инфекционными поражениями органов пищеварения, показал, что наиболее подверженными данным дисфункциям были дети основной группы на искусственном вскармливании (35 (54,68%) человек).

У малышей, оказавшихся в таких же условиях, но пребывающих на естественном вскармливании частота функциональных диарей была в 1,5 раза меньше (25 (37,30%) человек). Однако эти показатели все равно оставались достоверно выше по сравнению с таковыми у детей, проживавшими вне военных событий (IIa группа – 10 (12,81%) и IIb группа – 16 (21,91%) человек).

Анализ частоты проявления симптомов рахита у детей, вошедших в исследование позволил установить, что данная нозология на первом году жизни у детей основной группы встречалась в 2,7 раза чаще (58 (44,27%) малышей) по сравнению с детьми, проживавшими вне обстрелов и бомбардировок (25 (16,56%) младенцев) ( $p < 0,05$ ).

Среди других причин, на наш взгляд, на это влияло продолжительное пребывание в подвалах, погребах, недостаточный двигательный режим.

Анализируя инфекционную заболеваемость у обследованных детей нужно отметить, что среди всех классов болезней доминировали острые респираторные вирусные инфекции. Их регистрация у детей основной группы была в 1,6 раза чаще (у 112 (85,50%) детей), нежели у детей контрольной группы (у 82 (54,30%) ребенка,  $p < 0,05$ ).

Следующим по частоте встречаемости классом инфекционных болезней у наблюдаемых детей были острые кишечные инфекции, которые в группе малышей основной группы наблю-

**Таблица.**

Распределение детей по группам здоровья в зависимости от региона проживания

Группы здоровья	Группы детей, абс. (%)	
	I (n=131)	II (n=151)
1	3 (2,29)*	35 (23,18)
2	96 (73,28) *	93 (61,59)
3	32 (24,43) *	22 (14,57)
4	–	1 (0,66)

Примечание: \* – статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой II.

дались у 61 (46,56%) ребенка, что в 2,6 раза больше по сравнению с контрольной группой (27 (17,88%) человек,  $p < 0,05$ ). При этом дети, пребывавшие на грудном вскармливании, имели статистически значимо меньшую частоту (в 1,7 раза) респираторных инфекций по сравнению с малышами на искусственном вскармливании в обеих группах.

Мониторинг регистрации гельминтозов и паразитарных заболеваний у детей обследуемых групп показал статистически значимое преобладание (в 2,4 раза) данного класса нозологий в основной группе (63 (48,09%) ребенка) по сравнению с контрольной (31 (20,53%) ребенок,  $p < 0,05$ ). Внутри основной группы обращает на себя внимание более значительная частота гельминтозов у детей на искусственном вскармливании (37 (57,81%) человек) по сравнению с малышами на грудном вскармливании (26 (38,80%) человек). Преобладание составило 1,5 раза.

Важным показателем оценки состояния здоровья является кратность острых и обострение хронических заболеваний детей. Исследование показало, что эпизодически болевших среди детей основной группы на первом (45 (34,35%) человек) и третьем (37 (28,24%) человек) годах жизни было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля (в 1,8 и 2 раза соответственно).

Анализ регистрации часто болевших детей выявил их преобладание среди основной

группы на протяжении всего периода наблюдения.

На основании анализа всего изложенного нами была дана комплексная оценка здоровья детей, достигших 3-х летнего возраста. Ранжирование по группам показало, что большинство малышей относились ко 2-ой группе здоровья. В основной группе преобладали дети, относящиеся к третьей группе здоровья. В тоже время детей, соответствующих 1-ой группе здоровья оказалось в 10 раз меньше (всего 3 (2,29%) ребенка) (см. табл.).

Было также установлено, что малыши на грудном вскармливании имели 1-ю и 2-ю группы здоровья (56 (83,58%) человек) на 24,4% чаще, нежели дети на искусственном вскармливании (43 (67,19%) ребенка).

## **Выводы**

Таким образом, для малышей, переживших стрессогенные условия характерно снижение общей резистентности, что проявляется частыми острыми заболеваниями и преобладанием 3-й группы здоровья ( $p < 0,05$ ).

Отличительной особенностью у детей, проживавших на территории проведения боевых действий является высокая частота болезней нервной системы и психических расстройств, инфекционных заболеваний и гельминтозов, а также болезней пищеварительной системы, частота которых статистически значимо выше в основной группе ( $p < 0,05$ ).

**Т.В. Ширина**

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск

### **ХАРАКТЕР ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ, НАХОДИВШИХСЯ В СТРЕССОГЕННЫХ УСЛОВИЯХ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ**

Цель исследования – изучение характера и частоты заболеваемости детей, проживающих на территории проведения боевых действий.

Материалы и методы. В исследование вошло 282 ребенка. Из них 131 ребенок составил I (основную) группу (проживавшие в условиях обстрелов) и 151 ребенок – II (контрольную) группу (проживавшие вне обстрелов). Обе группы были подразделены на подгруппы «а» – дети на грудном вскармливании до года и «б» – дети на искусственном вскармливании.

Изучение и анализ заболеваемости детей проводились по данным обращаемости в детские амбулаторно-поликлинические учреждения.

Выводы: отличительной особенностью у детей, проживавших на территории проведения боевых

действий, является высокая частота болезней нервной системы и психических расстройств, инфекционных заболеваний и гельминтозов, а также болезней пищеварительной системы.

Для малышей, переживших стрессогенные условия, характерно снижение общей резистентности, что проявляется частыми острыми заболеваниями, обострениями хронических заболеваний и превалированием 3-й группы здоровья.

У детей, находившихся на грудном вскармливании, выраженность означенных особенностей была менее эксплицитной, и показатели здоровья имели более высокие уровни.

**Ключевые слова:** дети, вскармливание, стресс, заболеваемость.

---

**T.V. Shirina**

SI LPR «Lugansk State Medical University»

### **CHARACTER OF MORBIDITY OF CHILDREN OF THE FIRST THREE YEARS OF LIFE UNDER STRESSFUL CONDITIONS OF MILITARY ACTIONS**

The purpose of the research is to study the character and frequency of morbidity of children living on the territory of the hostilities.

Materials and methods. The study included 282 children. Of these, 131 children were the I (main) group (living in the conditions of attacks) and 151 children – the II (control) group (living outside attacks). Both groups were divided into subgroups “a” – breast feeding babies for up to a year and “b” – artificial feeding babies.

The study and analysis of morbidity of children were carried out according to the data of appeal to children’s outpatient clinics.

Conclusions: the high frequency of diseases of the nervous system and mental disorders, infectious diseases and helminthiases, as well as diseases of the digestive system, are distinguishing features of children living on the territory of hostilities.

For children who survived stressful conditions, the general resistance decrease, which is manifested by frequent acute diseases, exacerbations of chronic diseases and the prevalence of the third group of health.

In children who were breastfed, the severity of these features was less explicit, and health indicators had higher levels.

**Key words:** children, feeding, stress, morbidity.

---

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абабков В.А. Адаптация к стрессу. Основы теории, диагностики, терапии. СПб; 2014. 166.
2. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М.; 2011. 108.

### **REFERENCES**

1. Ababkov V.A. Adaptatsiya k stressu. Osnovy teorii, diagnostiki, terapii. SPB; 2014. 166 (in Russian).
2. Sudakov K.V. Sistemnye mekhanizmy emotsional'nogo stressa. M.; 2011. 108 (in Russian).

УДК 616.711/.712-007.271-053.2  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).150

О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ

Деформации позвоночника и грудной клетки – одни из наиболее частых диспластикозависимых изменений у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Так, деформации позвоночника обнаруживаются у детей с ДСТ в 27,3-94,0%, деформации грудной клетки – в 46,3-49,4% случаев [1-3]. Патология позвоночного столба проявляется сколиозом, кифозом, а также комбинированными изменениями. Диспластикозависимые изменения грудной клетки могут быть в виде астенической формы и деформаций (воронкообразной, килевидной). При этом воронкообразная деформация грудной клетки встречается чаще, чем килевидная. Первые проявления деформаций грудной клетки выявляются в 5-6-летнем возрасте, в дальнейшем они прогрессируют, окончательно формируясь к 10-12 годам. В этом же возрасте появляются корригированные изменения позвоночника. В дальнейшем позвоночные деформации прогрессируют и становятся фиксированными. Такие сложные сочетания изменений позвоночника и грудной клетки приводят к изменению хода ребер, высоты стояния диафрагмы с ограничением ее экскурсии, гиперфункции мышц грудной клетки [4].

Диспластикозависимые изменения скелета у больных с ДСТ выделены в отдельный торако-диафрагмальный синдром (ТДС), который включает астеническую форму грудной клетки, деформации грудной клетки и/или позвоночника, изменение высоты стояния и экскурсии диафрагмы [5]. Костно-мышечные изменения уменьшают объем грудной клетки, оказывают механическое воздействие на внутригрудные органы, нарушают нормальные соотношения между сердцем и грудной клеткой. Эти процессы определяют характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы. По мере прогрессирования костных деформаций происходит сдавление сердца, в дальнейшем присоединяется ротация и смещение сердца с уменьшением просвета и перекрутом крупных сосудов.

Морфофункциональные изменения сердца при ТДС Нечаева Г.И (2008) предложила называть торако-диафрагмальным сердцем [6]. Формирование торако-диафрагмального сердца происходит параллельно проявлению и прогрессированию ТДС. Выделяют следующие варианты торако-диафрагмального сердца: астенический, констриктивный, ложностенический, псевдодилатационный, легочное сердце. В детском возрасте чаще всего встречается астенический вариант торако-диафрагмального сердца. Он формируется у детей с астенической формой грудной клетки. Для астенического варианта торако-диафрагмального сердца характерно: при рентгенологическом исследовании – уменьшение размеров сердца с преобладанием продольного размера над поперечным, узость сердечной талии, срединное расположение, удлинение сердечных дуг («капельное» сердце); при ультразвуковом исследовании сердца – уменьшение размеров камер сердца при нормальной систолической и диастолической толщине стенок и межжелудочковой перегородки. При патоморфологическом исследовании выявляются признаки гипоплазии сердца с уменьшением его массы (истинное малое сердце). Формирование малого сердца является клиническим отражением задержки роста тканевых структур миокарда в результате нарушения взаимоотношения соединительнотканых и нервно-мышечных структур сердца. Следовательно, малое сердце представляет собой вариант ДСТ сердца [4].

Диспластические изменения сердца и грудной клетки определяют патогенетические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы. Для астенического варианта торако-диафрагмального сердца характерно уменьшение ударного и минутного объемов сердца, развитие гипокинетического типа кровообращения. При этом развивается компенсатор-

ное преобладание симпатических влияний, предотвращающее развитие гипотонии при малом сердечном выбросе. В этих условиях сердце работает в неадекватном режиме с максимальной затратой энергии, что приводит к нарушению метаболизма миокарда. На фоне преобладающих симпатических влияний имеет место гиперреактивность компенсаторных механизмов. По мере прогрессирования ДСТ стадия активизации адаптационных процессов сменяется их истощением, развитием декомпенсации компенсаторно-приспособительных механизмов [6]. Поэтому очень важно своевременное выявление экстракардиальных диспластикозависимых изменений, таких как деформации позвоночника и грудной клетки, которые способствуют формированию и прогрессированию морфофункциональных изменений сердца у детей с ДСТ.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить фенотипические проявления торакодиафрагмального синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), имеющих пролапс митрального клапана (ПМК).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе кардиоревматологического отделения городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка было обследовано 126 детей с ДСТ и ПМК в возрасте 7-17 лет. Девочек было 59 (46,8±4,5%), мальчиков – 67 (53,2±4,5%). Диагноз ДСТ устанавливался на основании критериев Кадуриной Т.И. (2009), ТДС – Нечаевой Г.И. (2008).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При осмотре пациентов прежде всего обращалось внимание на внешние фенотипические проявления ДСТ (см. табл.).

Каждый обследованный ребенок имел не менее 5 внешних фенотипических признаков ДСТ. При этом критический уровень стигматизации (5-6 стигм) имели только 45 (33,7±4,3%) детей. Остальные 81 (64,3±4,3%) имели в среднем 7-8 внешних проявлений ДСТ. Наиболее часто диагностировали диспластикозависимые изменения опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки, сколиоз, деформация грудной клетки, астеническое телосложение, плоскостопие, гипермобильность суставов).

Частота внешних фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани Таблица.

Проявления дисплазии соединительной ткани	Дети с ДСТ (n=126)	
	n	P±m(%)
Астеническое телосложение	85	67,4±4,2
Сколиоз	82	65,1±4,2
Деформация грудной клетки	64	50,8±4,4
Плоскостопие	63	50,0±4,4
Гипермобильность суставов	62	49,2±4,4
Гиперэластичность кожи	57	45,2±4,4
«Готическое» нёбо	50	39,7±4,4
Аномалия формы ушных раковин	48	38,1±4,3
Краниоцефальные аномалии	45	35,7±4,3
Аномалия формы кистей	27	21,4±3,7
Арахнодактилия	26	20,6±3,6
Аномалия формы стоп	25	19,8±3,5
Широкая переносица	24	19,0±3,5
Высокорослость	19	15,1±3,2
Микро- и макрогнатия	14	11,1±2,8
Короткая уздечка языка	6	4,8±1,9
Сандалевидная щель	5	3,9±1,7



Одним из наиболее частых проявлений дисплазии соединительной ткани было астеническое телосложение. Оно встречалось у 85 (67,5±4,2%) пациентов. Внешний вид этих детей характеризовался преобладанием продольных размеров тела над поперечными, высоким ростом при относительно низкой массе тела, диспропорционально длинными верхними и нижними конечностями с удлинением кистей и стоп, астенической формой грудной клетки, нарушением осанки по типу плоской спины (сглаживание шейного, поясничного лордозов и грудного кифоза).

Нарушение осанки тела имело место у 102 (80,9±3,5%) пациентов, в том числе: по типу плоской спины у 85 (67,4±4,2%), круглой спины (кифоза) у 17 (13,5±3,0%). В 82 (65,1±4,2%) случаях это сочеталось с деформацией позвоночника в форме сколиоза I-II степени: I степень имела место у 76 (60,3±4,4%) детей, II – у 6 (4,8±1,9%). Признаки сколиоза определяли при внешнем осмотре: асимметричное положение плечей и лопаток, отклонение остистых отростков позвонков, асимметрия треугольников талии. При рентгенологическом обследовании позвоночника выявлена ротация и торсия тел позвонков, чаще в грудном, реже – грудопоясничном отделе позвоночника. Деформацию грудной клетки имели 64 (50,8±4,4%) ребенка, в том числе воронкообразную – 42 (33,3±4,2%), килевидную – 16 (12,7±2,9%). У 6 (4,8±1,9%) пациентов вид деформации (передний реберный горб) определялся сопутствующим сколиозом II степени. Воронкообразная деформация грудной клетки во всех случаях была I степени, то есть не превышала 2 см.

Имеющиеся фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани позволили выявить ТДС у 85 (67,5±4,2%) детей. Жалобы, связанные с поражением костно-мышечной системы (боли в позвоночнике, мышцах грудной клетки) имели место у 26 (20,6±3,6%) пациентов. Основными внешними фенотипическими проявлениями ТДС были: деформация позвоночника – у 82 (65,1±4,2%) пациентов; деформация грудной клетки – 64 (50,8±4,4%), астеническая форма грудной клетки – 29 (23,0±3,7%). Астеническая форма грудной клетки выявлена у 29 пациентов (23,0±3,7%) пациентов. Она имела свои особенности: была удлиненной, с острым эпигастральным углом, узкой (значение периметра грудной клетки ниже 25-го центиля). Деформа-

ция позвоночника проявлялась в форме сколиоза, который у 17 (13,5±3,0%) детей сочетался с кифозом.

У 31 (24,6±3,8%) пациентов торако-диафрагмальный синдром сочетался с вертеброгенным. У этих больных при рентгенологическом обследовании выявлена следующая патология: спондилолистез – у 27 (21,4±3,7%) детей, юношеский остеохондроз – 9 (7,1±2,3%), деформирующий спондилоартроз – 6 (4,8±1,9%), грыжи Шморля – 6 (4,8±1,9%), аномалии дуг позвонков – 4 (3,2±1,6%). Морфофункциональные особенности шейного отдела позвоночника у 25 (19,8±3,6%) пациентов сопровождалась недостаточностью вертебробазилярной артериальной системы.

При рентгенологическом обследовании у 29 (23,0±3,8%) детей с ТДС выявлено «капельное» сердце с уменьшением поперечных размеров (кардиоторакальный индекс менее 40,0%). Диспластическое малое сердце наблюдалось у пациентов с типичным астеническим телосложением (высоким ростом, низкой массой тела, сниженным массо-ростовым коэффициентом, узкой удлиненной грудной клеткой).

## ВЫВОДЫ

1. Торако-диафрагмальный синдром выявлен у 67,5% детей с дисплазией соединительной ткани.

2. Внешними фенотипическими особенностями торако-диафрагмального синдрома были: сколиоз, кифосколиоз, деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная, сколиотическая), астеническая форма грудной клетки.

3. У 23,0% пациентов с астенической формой грудной клетки было выявлено диспластическое малое сердце.

4. У 24,8% детей торако-диафрагмальный синдром сочетался с вертеброгенным синдромом.

5. Оценка комплекса внешних фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани дает возможность диагностировать торако-диафрагмальный синдром уже на стадии клинического обследования больного.

6. Дети, имеющие торако-диафрагмальный синдром, требуют особого внимания при диспансерном наблюдении, так как деформации позвоночника и/или грудной клетки могут влиять на выраженность морфофункциональных изменений сердца.

**О.Н. Москалюк, Л.Ф. Чалая**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЗВОНОЧНИКА И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ

В данной статье представлены результаты обследования 126 детей с дисплазией соединительной ткани. Целью данного исследования было изучение фенотипических проявлений торако-диафрагмального синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани, имеющих пролапс митрального клапана.

Торако-диафрагмальный синдром был диагностирован у 85 (67,5 ± 4,2%) пациентов. Основными внешними фенотипическими особенностями торако-диафрагмального синдрома были: деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз), деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная, сколиотическая), астеническая форма грудной клетки (удлиненная, узкая, с острым эпигастральным углом). При рентгенологическом исследовании выявлены следующие изменения: спондилолистез, деформирующий спондилоартроз, юношеский остеохондроз, аномалии вертебральных дуг, грыжи Шморля. У детей с торако-диафрагмальным синдромом при рент-

генологическом обследовании органов грудной клетки было выявлено «капельное» сердце с уменьшением поперечных размеров.

Таким образом, наиболее распространенными внешними диспластикозависимыми изменениями у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани были морфофункциональные изменения опорно-двигательного аппарата. Оценка комплекса внешних фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани дает возможность диагностировать торако-диафрагмальный синдром уже на стадии клинического обследования пациента. Дети с дисплазией соединительной ткани, имеющие деформации позвоночника и/или грудной клетки, требуют особого внимания, так как данная патология может влиять на выраженность морфофункциональных изменений сердца.

**Ключевые слова:** дети, дисплазия соединительной ткани, торако-диафрагмальный синдром.

**O.N. Moskalyuk, L.F. Chalaya**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### DYSPLASTIC DEPENDENT CHANGES OF THE VERTEBRAL COLUMN AND THORACIC CAGE IN CHILDREN

In this article the results of a research study of 126 children with connective tissue dysplasia are presented. The purpose of this research was to study associated traits of the thoracic-phrenic syndrome in patients with connective tissue dysplasia, who have mitral valve prolapse.

The thoracic-phrenic syndrome was diagnosed in 85 (67.5 ± 4.2%) patients. They had vertebral deformities (scoliosis, kyphoscoliosis) chest distortions (funnel deformation of a thorax, sparrow chest, scoliosis), asthenical form of thoracic cage (elongated, stenothorax, thorax with acute epigastric angle). The X-ray analysis revealed the following changes: spondylolisthesis, spondylarthrosis deformans, deformans juvenilis, anomalies of the vertebral arches, Schmorl's node. Children with thoracic-

phrenic syndrome while X-ray analysis had drop heart with a decrease in the transverse dimensions.

Thus, the most common external dysplastic-dependent changes in children with undifferentiated connective tissue dysplasia were morpho-functional changes in the musculoskeletal system. Evaluation of the complex of external associated traits of connective tissue dysplasia makes it possible to diagnose thoracic-phrenic syndrome already at the stage of the clinical examination of the patient. Children with connective tissue dysplasia, who have vertebral deformities and / or chest distortions require special attention since this pathology can influence the severity of morpho-functional changes of the heart.

**Key words:** children, connective tissue dysplasia, the thoracic-phrenic syndrome.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев В.Г. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: Спецлит. 2015; 54-175.
2. Земцовский Э.В. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Какая из двух действующих национальных рекомендаций предпочтительна? Педиатр. 2017; 8 (4): 6-18.
3. Москалюк О.Н. Особенности фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей, имеющих пролапс митрального клапана. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 14 (2): 37-39.

### REFERENCES

1. Arsent'yev V.G. Hereditary diseases of connective tissue as a constitutional cause of multi-organ disorders in children. SPb.: Spetslit. 2015; 54-175.
2. Zemtsovskiy E.V. Hereditary disorders (dysplasia) of connective tissue. Which of the two current national recommendations is preferable? Pediatrician. 2017; 8 (4): 6-18.
3. Moskalyuk O.N. Peculiarities of phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in children with mitral valve prolapse. Tavrichesky medical and biological bulletin. 2011; 14 (2): 37-39.
4. Kadurina T. I. Dysplasia connective tissue (guide for doctors) SPb.: Elbi-SPb. 2009; 523-561.

4. Кадурина Т. И. Дисплазия соединительной ткани (руководство для врачей) СПб.: Элби-СПб. 2009; 523-561.
5. Национальные рекомендации Российского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (1): 5-75.
6. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008; 2: 22-28.
5. National recommendations of the Russian Scientific Society of Physicians for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dysplasia of connective tissue. Medical Gazette of the North Caucasus. 2016; 11 (1): 5-75.
6. Nechayeva G. I. Dysplasia of connective tissue: basic clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment. Therapist. 2008; 2: 22-28.

Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>, М.А. Эль-Хатиб<sup>1</sup>, Н.О. Реутова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

## О ВОПРОСАХ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В последние десятилетия, в связи с существенным ростом сердечно-сосудистой патологии, частота использования антиаритмических препаратов (ААП) заметно увеличилась [1]. В процессе применения таких препаратов стали чаще возникать тяжелые побочные эффекты, так как зачастую не учитываются их сложные межлекарственные взаимодействия, органоспецифичность, проаритмогенность, фармакокинетика и фармакодинамика, особенности применения в зависимости от пола и возраста, а также имеющейся фоновой кардиальной и экстракардиальной патологии [2]. В данном сообщении внимание практических врачей обращено именно на эти аспекты применения ААП.

Известно, что большинство ААП действуют на ионные каналы, изменяя их структуру и функцию. В соответствии с классификацией Singh-VaughanWilliams [3] выделяют четыре класса антиаритмиков: блокаторы быстрых Na<sup>+</sup> каналов (класс I), антагонисты β-адренорецепторов (класс II), препараты, преимущественно блокирующие K<sup>+</sup> каналы, удлиняющие фазу реполяризации, и не влияющие на внутрисердечную проводимость (класс III) и недигидропиридиновые блокаторы Ca<sup>2+</sup> каналов L-типа (класс IV). Помимо этого, в I классе ААП выделяют три подкласса: увеличивающие (IA), укорачивающие (IB) и не влияющие на (IC) продолжительность фазы реполяризации.

Необходимо помнить, что любой из ААП может усугублять состояние пациента при наличии предшествующей брадикардии или нарушений проводимости, в связи с чем их назначение должно быть строго регламентировано.

**Особенности применения антиаритмических препаратов в зависимости от клинической характеристики пациента**

### **Пол и возраст**

Хотя эффективность ААП одинакова у мужчин и женщин [4], риск развития проаритмий у женщин всё же выше. Женский пол ассоциируется с повышенным риском развития поли-

морфной желудочковой тахикардии (ЖТ) типа «пируэт» при использовании ААП I и III классов. Этому способствует удлинение скорректированного интервала QT, большой гистерезис QT и отсутствие защитного антиаритмического влияния андрогенов. Для минимизации риска развития ЖТ типа «пируэт» у женщин рекомендуется использовать самые низкие эффективные дозы ААП и избегать одновременного применения препаратов, удлиняющих QT.

С учетом повышенного риска проаритмий у женщин, получающих ААП III класса, их назначения следует избегать в случае наличия у пациентки дополнительных факторов риска развития полиморфной ЖТ, включая сердечную недостаточность [5]. При подозрении на наличие проаритмий показано проведение суточного холтеровского мониторирования, ввиду имеющейся четкой обратной зависимости между использованием ААП III класса и склонности к развитию проаритмий во время ночной брадикардии. Наконец, пациентам следует рекомендовать безотлагательно обращаться за медицинской помощью при появлении приступов головокружения или сердцебиения [5].

Частота проаритмий заметно увеличивается у пожилых больных и при физиологических изменениях, обусловленных преклонным возрастом, значительно меняющих фармакокинетику ААП (табл. 1.) [5].

### **Фоновые заболевания сердца**

Пациенты со структурными заболеваниями сердца имеют более высокий риск развития желудочковых аритмий и в целом проаритмий при использовании ААП. В целом, таким пациентам, например, с сердечной недостаточностью или кардиомиопатиями, не показано назначение ААП IC, или III класса, за исключением

Таблица 1.

Изменения фармакокинетики ААП у пожилых лиц

Процесс	Физиологическое изменение	Клинический эффект
Всасывание	Желудочная кислотность	↓ Всасывания лекарств
	↓ Всасывающей поверхности тонкого кишечника	Неизвестен
	↓ Кровоснабжения тонкого кишечника	Неизвестен
Распределение	↑ Жировой ткани и V жирорастворимых лекарств	↑ T <sub>1/2</sub> жирорастворимых лекарств
	↓ Безжировой массы тела и V лекарств, связывающихся в мышцах	↓ дозы
	↓ Альбумина плазмы	↓ Связанного с белками (неактивного) вещества ↑ Свободного (активного) вещества
	↑ Плазматического α-1-кислого гликопротеина	↓ Связанного с белками (неактивного) вещества ↑ Свободного (активного) вещества
Метаболизм	↓ Фазы I метаболизации в печени	↑ T <sub>1/2</sub> лекарств, проходящих фазу I метаболизации
	Фаза II метаболизации не меняется	T <sub>1/2</sub> лекарств, проходящих фазу II метаболизации, не меняется
Выведение	↓ СКФ	↑ T <sub>1/2</sub> лекарств, выводимых почками

амиодарона или соталола [4]. Соталол также может использоваться у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (КВД) [6, 24].

У детей и пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) следует избегать применения ААП (кроме β-адреноблокаторов и верапамила) по причине их отрицательного инотропного эффекта, а также ввиду наличия малой доказательной базы по эффективности и безопасности их применения [5].

Открытым также остается вопрос безопасности использования ААП у лиц с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Было продемонстрировано, что у таких пациентов наблюдается более высокая трансмуральная дисперсия реполяризации и, соответственно, более высокие риски развития ЖТ типа «пируэт». По причине развития возможного проаритмогенного эффекта, многие специалисты предостерегают от использования ААП IC и III классов у лиц со значительной гипертрофией ЛЖ. Так, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), назначение дронедарона, соталола и амиодарона является приемлемой альтернативой для пациентов с ФП и гипертрофией ЛЖ. Однако у лиц с СН применя-

ется только амиодарон, который является также альтернативой при неэффективности других ААП [7, 8].

Таким образом [5]:

- следует избегать использования ААП класса IA, IC и III (кроме амиодарона или соталола) у пациентов со значимыми структурными заболеваниями сердца (кардиомиопатия, дисфункция ЛЖ, инфаркт и ишемия миокарда).
- необходимо избегать применения класса IA, IC и III за исключением амиодарона, дронедарона, соталола и дизопирамида у пациентов с выраженной гипертрофией ЛЖ (≥1,4 см);
- дизопирамид рекомендуется для лечения пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (в сочетании с β-адреноблокаторами) для улучшения клинической картины; но с осторожностью у пациентов с ФП, где он может увеличить частоту желудочковых сокращений;
- использование ААП при ВПС (особенно сложных пороках) показаны лишь в особых случаях, поскольку они часто плохо переносятся из-за отрицательного инотропного эффекта, других побочных эффектов, а также ввиду недостаточной доказательной базы относительно их эффективности и безопасности в данных когортах больных.

### Болезни почек

Нарушение почечной функции имеет важное значение в фармакокинетике ААП. При нарушении функции почек изменяется биодоступность, объем распределения, связывание с белками, метаболизм и особенности выведения препаратов. Изменение этих параметров может приве-

сти к сниженной экскреции препаратов и толерантности к побочным эффектам, увеличенной чувствительности к лекарственным препаратам, особенно у пожилых, что, в свою очередь, может снижать эффективность терапии, вызывать токсические и проаритмогенные эффекты, обуславливая развитие потенциально опасных для

**Таблица 2.**  
Фармакокинетические характеристики и рекомендации по назначению антиаритмических препаратов у пациентов с хроническими заболеваниями почек

Препарат	Фармакокинетика и выведение	Применение с ХЗП
Соталол	Не связывается с белками; $T_{1/2}$ - 7-18 ч; не метаболизируется; выводится без изменений с мочой (85%)	Доза должна быть уменьшена до 1/4 при тяжелой почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин), имеются относительные противопоказания из-за риска проаритмогенных эффектов
Прокаинамид	Связь с белками – 15%; растворяется в различных тканях; активно метаболизируется в печени; переменная печеночная и почечная элиминация (60% не измененный); дольше выводится при ПН	Уменьшение рекомендованной дозы
Хинидин	Связь с белками – 80-90%; 50-90% – метаболизируется в печени до активных метаболитов; $T_{1/2}$ - 6-8ч; 20% выводится с мочой	Риск развития проаритмий; может нарушать почечный клиренс других препаратов
Лидокаин	Связь с белками – 70%; 80% быстро метаболизируется в печени до активных метаболитов; $T_{1/2}$ < 2 ч; <10% выводится из организма без изменений с мочой	Нет особых требований
Мексилетин	Связь с белками – 50-70%; $T_{1/2}$ - 10-12 ч; 10% выводится из организма без изменений с мочой	Нет особых требований
Флекаинид	$t_{1/2}$ - 20 ч; метаболизируется в печени и выводится без изменений с мочой (35%)	Уменьшение дозы, при СКФ <35мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
Пропафенон	Связь с белками – 95%; в печени метаболизируется до активных метаболитов, выводится из организма с мочой (50%); два генетически определенных пути метаболизма (> 90% – люди быстрые метаболизаторы с $T_{1/2}$ – 2-10 ч); <1% выводится не измененным с мочой	Необходим тщательный мониторинг (для пациентов с ХЗП начинать терапию желательно в стационаре)
Вернакалант	Связь с белками – 40-55%, широко и быстро распределяются в организме при внутривенном введении, не сильно связывается с белками плазмы. Выводится почечью с $T_{1/2}$ 3-5,5 ч	Доступен для внутривенного введения в дозе 3,0 мг/кг, а затем 2,0 мг/кг, при необходимости
Амиодарон	Связь с белками – 99%; широко растворяется в разных тканях; метаболизируется в печени до двух активных метаболитов; нет почечной элиминации	Корректировка дозы не требуется; не подвергается диализу
Дронедарон	Связь с белками – 98%; в печени метаболизируется до активных и неактивных метаболитов; $T_{1/2}$ -13-19ч; 6% выделяется с мочой. Раннее увеличение креатинина $\geq 10\%$	Не требуется адаптация дозы для легкой и тяжелой ХПН
Дилтиазем	Связь с белками – 80%; обширный эффект первого прохода, метаболизируется в печени до активных метаболитов; биодоступность около 40%; $T_{1/2}$ – 3,5-5 ч; всего 2-4% неизмененного препарата выделяется с мочой	Использовать с осторожностью
Верапамил	Связь с белками – 90%; в печени метаболизируется до, по меньшей мере, 12 неактивных метаболитов; биодоступность 10-35%; 80% из организма выводится с мочой и 15% в фекалиях; $T_{1/2}$ ~ 5-12 ч.	Уменьшение дозы на 25-50%, если клиренс креатинина <10 мл/мин; не подвергается диализу

жизни осложнений. В связи с этим, EHRA (Европейской Ассоциацией Сердечного Ритма) был опубликован документ с изложением основных позиций в отношении ведения пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) и сопутствующими аритмиями или имплантируемыми электрическими устройствами [9].

Основные характеристики фармакокинетики и рекомендации по назначению наиболее используемых ААП у пациентов с ХЗП приведены в таблице 2.

При принятии решения об использовании ААП у пациента на гемодиализе ключевым моментом является лекарственная диализируемость, зависящая от размера молекул, связывания с белками, объема распределения, растворимости в воде и плазматического клиренса. Некоторые технические аспекты процедуры диализа могут повлиять на степень элиминации антиаритмика. Обычный подход требует знания «коэффициента просеивания», представляющего собой отношение концентрации вещества в фильтрате к суммарной концентрации тестового вещества в плазме на входе и выходе из гемодиализатора. Чем ближе этот коэффициент к единице, тем полнее удаление препарата при диализе [9].

У пациентов на гемодиализе следует избегать использования прокаинамида и соталола, доза флекаинида должна составлять не менее 50% от обычной рекомендуемой, а на клиренс амиодарона диализ оказывает незначительное влияние и коррективка его дозы не требуется [9, 10].

Таким образом [5]:

- оценка функции почек должна проводиться у всех пациентов, которым показана терапия ААП;
- скорость клубочковой фильтрации оценивается по формуле Кокрофта-Голта, MDRD (модификация диеты при заболеваниях почек) или уравнению СКД-ЕРІ, а дозировка ААП должна быть адаптирована к полученным результатам с учетом фармакокинетических особенностей конкретного препарата [9, 10].

### **Беременность**

Существуют немногочисленные данные некоторых исследований по использованию ААП при беременности. Большинство ААП относятся к категории С по классификации FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов), что свидетельствует о том, что исследования на животных выявили отрицательное воздействие лекарственного вещества на плод, а надлежащих и хорошо контролируемых исследований у беременных проведено не было, однако потенциальная польза, связанная

с применением антиаритмика класса С у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на предположительно малый и плохо определенный риск.

У беременных для купирования приступа суправентрикулярной тахикардии в первой линии терапии должен быть выполнен массаж каротидного синуса, затем при неэффективности возможно введение аденозина, затем – β-адреноблокатора (метопролола). Последний можно также использовать с целью профилактики рецидива в минимальной дозировке. В части руководств запрещено использование β-адреноблокаторов в первом триместре (кроме случаев имеющегося удлинения интервала QT) с целью минимизации риска задержки внутриутробного роста плода [11, 12]. При неудачной терапии β-адреноблокаторами можно рассмотреть возможность применения соталола или флекаинида (недавно было обнаружено, что соталол эффективен и для лечения наджелудочковой тахикардии у плода) [12]. Пропафенон пока недостаточно изучен при беременности, хотя нет данных о повышенном пренатальном риске, связанным с его применением.

Гемодинамически значимую ЖТ у беременных следует купировать с помощью кардиоверсии, в то время как при гемодинамически стабильной ЖТ возможно прекращение аритмии навязанным ритмом (при наличии КВД) или внутривенное введение лидокаина. Прокаинамид или хинидин также могут быть использованы при неэффективности лидокаина. Однако, следует избегать амиодарона (FDA категория D) из-за значительных рисков для плода, включая гипотиреоз, задержку внутриутробного развития и преждевременные роды [13, 14].

Таким образом [5]:

- из-за потенциального риска для плода, лечение аритмий при беременности должно ограничиваться случаями с повторными, гемодинамически значимыми аритмиями;
- когда лекарственные препараты неэффективны, терапия второй линии – катетерная абляция с минимальной флюороскопией. В этом случае в операционную бригаду также должны входить акушер-гинеколог и неонатолог.

### **Вопросы безопасности для пациентов, получающих антиаритмические препараты**

Начало приема любого ААП предполагает риск возникновения побочных эффектов, в том числе проаритмогенных (табл. 3.), поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами с повышенным риском развития нарушения ритма сердца [5].

Для ААП класса ІС предикторами повышенного риска желудочковой аритмии в начале или

Таблица 3.

Проаритмогенные эффекты антиаритмических препаратов

Эффект	Препарат	Частота возникновения
Выраженная синусовая брадикардия, СА-блокады	Класс IA, Класс IC	Редко, за исключением случаев с латентным CCCY
АВ-блокады высокой степени	Класс IA, Класс IC	Редко
Переход ФП в ТП с более высокой частотой желудочков	Хинидин и другие Класс IA	Редко
Переход ФП в ТП с АВ-проводимостью 1:1 и широким QRS	Флекаинид и пропафенон	3,5-5%
Желудочковая тахикардия типа «пируэт»	Хинидин и Класс IA Ибутилид, дофетилид, соталол Амиодарон	1-8% Более 8% 0,7%
Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков	Потенциально все ААП	Редко, за исключением случаев дисфункции ЛЖ или СН

в ходе лечения являются следующие клинические признаки: блокада пучка Гиса; широкий интервал QRS (> 120 мс); структурные изменения сердца; дисфункция ЛЖ (ФВ <40%); тахикардия с быстрым желудочковым ответом; высокая доза препарата или быстрое её увеличение; желудочковые тахикардии в анамнезе; одновременное лечение препаратами с отрицательным инотропным эффектом.

Для ААП класса IA и III такими предикторами являются исходное удлинение интервала QT (QT > 460 мс), женский пол, брадикардия или длинные интервалы RR, удлинение QT во время лечения (> 550 мс или > 25% по сравнению с исходным), структурные заболевания сердца, гипертрофия ЛЖ, его дисфункция или сердечная недостаточность, гипокалиемия или гипомagnesемия, снижение функции почек, высокая доза препарата или быстрое её увеличение, фармакологические взаимодействия и проаритмия в анамнезе [6, 15].

Проаритмогенные эффекты обычно возникают вскоре после начала лечения, особенно при назначении нагрузочной дозы или изменении дозировки. По этой причине, когда риск проаритмии особенно высок (например, наличие СН и/или дисфункции ЛЖ), необходимо стационарное лечение с непрерывным мониторингом и реанимационным оборудованием. Однако по финансовым и практическим причинам этот подход ограничивается отдельными случаями высокого риска и не показан для пациентов, получающих амиодарон из-за его медленного начала действия и длительного периода выведения.

Для контроля эффективности ААП в большинстве случаев необходимо обучить пациентов выделять симптомы, связанные с проаритмией (сильное сердцебиение, пресинкопальное состояние, обморок), а также выполнять мо-

нитинг ЭКГ в 12-ти отведениях в течение нескольких дней после начала лечения [14, 15]. Такие правила безопасности выполняются более строго у пациентов с факторами риска развития ЖТ типа «пируэт» с контролем укорочения QT. Обычно при назначении соталола проаритмия возникает в первые несколько дней после начала терапии; существуют сторонники необходимости стационарного наблюдения за пациентами группы риска при наличии средств для мониторинга и реанимации. У пациентов с ФП или трепетанием предсердий (ТП), принимающих ААП класса IC для контроля ритма, его замедление может вызвать парадоксальное ускорение желудочкового ритма [15, 16].

У отдельных пациентов пероральный прием нагрузочной дозы флекаинида или пропафенона может быть эффективным для перевода ФП в СР в амбулаторных условиях с более быстрым эффектом [15], чем при других методах, но данный подход менее эффективен при стационарном режиме. Исследования в стационарных условиях с внутривенным введением флекаинида или пропафенона не демонстрируют безопасность подхода «таблетка в кармане» и не рекомендуют его применение.

Таким образом [5]:

- перед началом терапии ААП обязательна индивидуальная оценка проаритмогенного риска пациента;
- при наличии у пациента пароксизмальной формы ФП, после адекватного обучения, возможен самостоятельный пероральный прием флекаинида или пропафенона в соответствии с подходом «таблетка в кармане», при этом демонстрируется безопасное восстановление СР без риска развития проаритмии. Добавление β-адреноблокаторов рекомендуется для предупреждения перехода ФП в ТП с проведением 1:1.



**Стратификация риска**

За исключением β-адреноблокаторов, ААП не предотвращают развитие угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС), хотя были представлены спорные результаты по амиодарону [17]. Таким образом, большинство ААП могут вызывать проаритмию [16]. Флекаинид, пропafenон и хинидин противопоказаны пациентам с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, так как они повышают их смертность в основном за счет развития проаритмий. Назначение мексилетина и дизопирамида также следует избегать пациентам после перенесенного ИМ. Дофетилид часто вызывает тахикардию типа «пируэт» у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Амиодарон также может вызывать такую тахикардию, хотя и достаточно редко. Сердечные гликозиды нередко провоцирует различные желудочковые аритмии и АВ-блокады. Кроме того, некоторые препараты (верапамил, дилтиазем, β-адреноблокаторы и дигоксин) вызывают брадикардию, что может предрасполагать к развитию тяжелых желудочковых аритмий особенно при гипокалиемии [17, 18].

Поскольку очень часто необходимо одновременное назначение больному нескольких ле-

карственных средств, их взаимодействие и фармакологические последствия (особенно изменения интервала QT) могут стать критическими [5] (табл. 4.).

У пациентов с риском возникновения ЖТ типа «пируэт» рекомендуется ЭКГ-мониторинг QT до и после введения лекарственного средства. На риск развития этого типа тахикардии указывают следующие ЭКГ-признаки: удлинение QTc более чем 60 мс от начального, удлинение QT > 500 мс, искажение волны T-U, усиленное после паузы, альтернация макроскопических зубцов T [18].

**Лечение проаритмий**

Естественно, при развитии лекарственно-индуцированной проаритмии первая помощь заключается в прекращении приема препарата. Лечение лекарственно-индуцированной тахикардии типа «пируэт», обычно наблюдаемой при использовании ААП класса IA или III, включает [5, 19]:

- внутривенное введение сульфата магния, независимо от концентрации магния в плазме (2 г болюсно с последующим добавлением 2 г непрерывной инфузией в случае персистирующей аритмии);
- увеличение ЧСС путем стимуляции изопро-

**Таблица 4.**

Механизмы, способствующие развитию проаритмий

Взаимодействие лекарство-субстрат, связанное с проаритмией	Гипертрофия левого желудочка: соталол, флекаинид и пропafenон Инфаркт миокарда: блокаторы натриевых каналов (антиаритмические препараты, а также трициклические антидепрессанты) Другие структурные заболевания сердца: блокаторы натриевых каналов <u>Сердечная недостаточность: дронедазон, дофетилид</u>
Лекарственное взаимодействие, способствующее возникновению проаритмии	Ингибиторы калиевых каналов (например, некоторые антибиотики [хинолоны, азитромицин, эритромицин, кларитромицин]); ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с антибиотиками (например, Котримоксазолом) и гиперкалиемией Ингибиторы натриевых каналов (например, трициклические антидепрессанты) Кардиотоксические препараты (например, антрациклин) Яд жабы Растительные продукты (например, отвар из наперстянки)
Факторы, способствующие развитию проаритмии	Женский пол (женщины : мужчины – 2:1-3:1, тестостерон в основном регулирует реполяризацию) Гипокалиемия (особенно при концентрации сывороточного калия <3,5 ммоль/л) Быстрое нарастание концентрации внеклеточного калия Гипомагниемия (магний <1,5 мг/дл) Брадикардия (<60 /мин) Недавняя конверсия из фибрилляции предсердий с пролонгированием QT Кардиостимуляция Ишемия миокарда Хроническая сердечная недостаточность Гипертрофия левого желудочка Дигиталисная терапия (редко) Быстрое в/венное введение препаратов, удлиняющих QT Приобретенное или врожденное удлинение QT Субклинический врожденный синдром удлиненного интервала QT (<10% от синдрома удлинения интервала QT, неполная пенетрация) Полиморфизмы ионного канала (близко к препаратам, удлиняющим QT)

Таблица 5.

Кардиальные эффекты, экстракардиальная токсичность и противопоказания для антиаритмических препаратов

Препарат	Кардиальные эффекты	Экстракардиальная токсичность	Кардиологические меры предосторожности / противопоказания
Класс IA			
Прокаинамид	ЖТ типа «пируэт»	Волчаночно-подобный синдром; агранулоцитоз; реакции гиперчувствительности	Удлинение интервала QT; гипертрофия ЛЖ
Дизопирамид	ЖТ типа «пируэт»; застойная сердечная недостаточность; отрицательные инотропные эффекты	Глаукома; задержка мочи; гипогликемия	Гипертрофия ЛЖ; сердечная недостаточность
Хинидин	ЖТ типа «пируэт»; увеличение АВ-проводимости; обмороки	Реакции гиперчувствительности	Гипертрофия ЛЖ; сердечная недостаточность
Класс IC			
Флекаинид	ЖТ; конверсия ФП в ТП с широкими комплексами с АВ-проведением 1:1 при структурно нормальном сердце; застойная сердечная недостаточность; отрицательные инотропные эффекты		Ишемическая болезнь сердца или структурные заболевания сердца
Пропафенон			
Класс III			
Дофетилид	ЖТ типа «пируэт»		Удлинение интервала QT; гипертрофия ЛЖ
Амиодарон	ЖТ типа «пируэт» (редко)	Легочная токсичность; гипотиреоз; гепатотоксичность; роговичные отложения; невропатия зрительного нерва; изменение или потеря цвета кожи	
Соталол	Желудочковая тахикардия типа «пируэт»; застойная сердечная недостаточность; брадикардия; гипотония; слабый отрицательный инотропный эффект	Обострение хронического обструктивного заболевания легких; бронхоспазм; усталость	Гипертрофия ЛЖ
Дронедарон	Возможное усиление прогрессирования сердечной недостаточности		Прогрессирование СН

ренолом или электрокардиостимуляцией с частотой > 70 мин<sup>-1</sup>;

- коррекция гипокалиемии, восполнение сывороточного калия до 4,5-5,0 мэкв/л.

Сообщалось [20], что β-адреноблокаторы эффективны при лечении желудочковых аритмий, обусловленных применением флекаинида. Аритмию, вызванную дигиталисной интоксикацией, купируют отменой препарата и введением калия. При развитии жизнеугрожающих аритмий используют фенитоин, лидокаин или бета-адреноблокаторы. Недавно была показана эффективность специфических антител для устранения токсичности дигиталиса [21]. При возник-

новении симптомных брадиаритмий, возникающих, как правило, как следствие нарушений проводимости, эффективны инфузии изопроterenолола или электрокардиостимуляция.

#### **Органоспецифическая токсичность и другие аспекты безопасности**

Медикаментозная терапия ФП и других аритмий требует тщательного анализа перспективы безопасности используемых препаратов [5] (табл. 5.).

Для каждого ААП следует рассматривать полный профиль потенциальных кардиальных эффектов и индивидуально подходить к анамнезу пациента до начала лечения. Так, широко ис-

пользуемый амиодарон может влиять на функцию щитовидной железы. Применение амиодарона может привести к повышению уровня тиреотропного гормона (ТТГ), а затем к увеличению концентрации Т4 в сыворотке и свободного Т4 (на > 50%), тогда как концентрация Т3 уменьшается; поэтому увеличение только Т4 не является доказательством гипертиреоза. Через 3 мес. терапии амиодароном Т4 и свободный Т4 могут вернуться к верхней границе нормы, Т3 возвращается к нижней, а ТТГ нормализуется. Показатели функции щитовидной железы приходят в норму через 2 мес. после отмены препарата, их следует оценивать в начале и каждые 6 месяцев во время терапии амиодароном.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз встречается главным образом в регионах с недостаточным потреблением йода и более распространен у мужчин. Тип 1 амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза встречается у пациентов с аномальной функцией щитовидной железы, тогда как тип 2 является следствием прямого влияния амиодарона. Воспалительные маркеры (интерлейкин-6) заметно повышены при тиреотоксикозе, индуцированном амиодароном типа 2, и аутоантитела к щитовидной железе обычно присутствуют при типе 1. Прием амиодарона следует прекратить при тиреотоксикозе, индуцированном амиодароном [22].

Положительные антитиреоидные пероксидазные антитела являются маркерами риска развития амиодарон-индуцированного гипотиреоза, который обычно наблюдается у лиц с исходной патологией щитовидной железы. Диагноз амиодарон-индуцированного гипотиреоза подтверждается обнаружением повышения ТТГ в сочетании с нормальным или низким свободным Т4, а клинические проявления не отличаются от других форм гипотиреоза. Приемлемыми стратегиями в таких случаях являются прекращение приема амиодарона или заместительная гормональная терапия [23].

Легочный фиброз встречается у 1-4% паци-

ентов и может быть потенциально опасным для жизни осложнением в тяжелых случаях. Необходимо проводить периодический мониторинг функции легких, а у пациентов с нарушенной функцией следует воздержаться от применения амиодарона [1].

Амиодарон может быть заменен на дронедазон с менее выраженными побочными реакциями. Однако дронедазон менее эффективен и имеет свои побочные эффекты.

Таким образом [5]:

- проаритмии являются опасными для жизни побочными эффектами ААП. В начале терапии ААП следует оценивать индивидуальный риск, особенно у пациентов со структурными заболеваниями сердца и при использовании других препаратов, способных вызвать тахикардию «пируэт»;
- прежде чем начать терапию ААП, нужно оценить индивидуальный риск развития ЖТ «пируэт»;
- представляется целесообразным мониторинг признаков ЭКГ, показательных для тахикардии «пируэт», когда терапия ААП начинается у пациентов с высоким риском в госпитальных условиях;
- прекращение приема лекарственного средства, быстрое введение сульфата магния, увеличение ЧСС и тщательный мониторинг ЭКГ в условиях стационара с доступными дефибрилляторами являются рекомендуемыми действиями в случае, когда развитие тахикардии «пируэт» неминуемо;
- функцию щитовидной железы следует оценивать до начала терапии амиодароном и повторять через каждые 6 мес.;
- прием амиодарона следует прекратить при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе.

Подводя итог сказанному следует подчеркнуть, что строгое соблюдение предосторожностей, изложенных в этом сообщении, позволит сделать терапию ААП не только эффективной, но и безопасной.

**Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>, М.А. Эль-Хатиб<sup>1</sup>, Н.О. Реутова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

#### **О ВОПРОСАХ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Сообщение посвящено проблеме безопасности применения антиаритмических препаратов. Часто при назначении антиаритмиков не учитываются их сложные межлекарственные взаимодействия, органоспецифичность, проаритмогенность, фармакокинетика и фармакодинамика, особенности применения в

зависимости от пола и возраста, а также имеющейся фоновой кардиальной и экстракардиальной патологии, включая хроническую болезнь почек, а также лечение аритмий во время беременности.

Подробно освещены вопросы безопасности для пациентов, получающих антиаритмические препа-

раты, стратификация риска с учетом доступных электрокардиографических параметров. Обсуждаются общие принципы ведения больных с проаритмиями, органоспецифической токсичности и другие аспекты безопасности. Особое внимание уделено побочным эффектам одного из распространенных антиаритмических препаратов – амиодарона. В частности, при-

ведены данные о мониторинге функции щитовидной железы и оценке функции лёгких, что нередко является драматическими осложнениями терапии амиодароном.

**Ключевые слова:** аритмия, антиаритмические препараты, побочные эффекты, проаритмогенные эффекты.

**N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, G.G. Taradin<sup>1,2</sup>, E.S. Gasendich<sup>1</sup>, M.A. El-Khatib<sup>1</sup>, N.O. Reutova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk  
<sup>2</sup>SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk

#### ABOUT SAFETY CONCERNS OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS ADMINISTRATION

The presented review is devoted to the problem of safety in antiarrhythmic drugs administration. Frequently enough when prescribing antiarrhythmic drugs, their complex inter-drug interactions, organospecificity, proarrhythmogenicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics, particularities of use depending on sex and age, as well as the available background cardiac and extracardiac pathologies, including chronic kidney disease, as well as the treatment of arrhythmias during pregnancy are not considered.

Safety concerns for patients taking antiarrhythmic drugs, risk stratification considering available elec-

trocardiographic parameters are highlighted here in details. General principles of management of patients with proarrhythmias, organospecific toxicity, and other safety aspects are discussed. Particular attention was paid to side effects of one of the most widespread antiarrhythmic drugs – amiodarone. In particular, there are data on monitoring the function of the thyroid gland and assessing the function of the lungs, which is often a dramatic complication of amiodarone therapy.

**Key words:** arrhythmia, antiarrhythmic drugs, side effects, proarrhythmic effects.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П. Поражение легких как осложнение терапии амиодароном. Пульмонология. 2016; 26 (2): 246-253. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253.
2. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П., Василенко И.В. Развитие повреждения легких при приёме амиодарона. Кардиология. 2016;8: 93-96. doi:10.18565/cardio.2016.8.93-96.
3. Allen LaPointe N.M., Lokhnygina Y., Sanders G.D. [et al.] Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. Am Heart J. 2013;166: 871-8.
4. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. [et al.] Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360: 668-78. doi:10.1056/NEJMoa0803778.
5. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S. [et al.] Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018;20(5): 731-732. doi:10.1093/europace/eux373.
6. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. [et al.] 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace. 2015;17: 1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18: 1609-78. doi:10.1093/ejcts/ezw313.
8. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. [et al.] 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic

#### REFERENCES

1. Vatutin N.T., Taradin G.G., Gritsenko Yu.P. Porazhenie legkikh kak oslozhnenie terapii amiodaronom [Lung injury as a complication of treatment with amiodarone]. Russian Pulmonology. 2016;26(2): 246-253 (in Russian). doi:10.18093/0869-0189-2016-26-2-246-253.
2. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Degtyareva A.E., Taradin G.G., Gritsenko Yu.P., Vasilenko I.V. Razvitiye povrezhdeniya legkikh pri prieme amiodarona [The Development of Pulmonary Damage when Receiving Amiodarone (Case Report)]. Kardiologiya. 2016;8: 93-96 (in Russian). doi:10.18565/cardio.2016.8.93-96.
3. Allen LaPointe N.M., Lokhnygina Y., Sanders G.D. [et al.] Adherence to guideline recommendations for antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. Am Heart J. 2013;166: 871-8.
4. Hohnloser S.H., Crijns H.J., van Eickels M. [et al.] Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360: 668-78. doi:10.1056/NEJMoa0803778.
5. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S. [et al.] Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). Europace. 2018;20(5): 731-732. doi:10.1093/europace/eux373.
6. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Europace. 2015;17: 1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.
7. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace. 2016;18: 1609-78. doi:10.1093/ejcts/ezw313.

- cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35: 2735-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
9. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A. [et al.] Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17: 1169-96. doi:10.1093/europace/euv202.
  10. Simantirakis E.N., Koutalas E.P., Vardas P.E. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? *Europace.* 2012;14: 466-73. doi:10.1093/europace/eur348.
  11. Enriquez A.D., Economy K.E., Tedrow U.B. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7: 961-7. doi:10.1161/CIRCEP.114.001517.
  12. Regitz-Zagrosek V., Blomström-Lundqvist C., Borghi C. [et al.] ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2011;32: 3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
  13. Driver K., Chisholm C.A., Darby A.E. [et al.] Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26: 698-702. doi:10.1111/jce.12675.
  14. Reiffel J.A. Inpatient versus outpatient antiarrhythmic drug initiation: safety and cost-effectiveness issues. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:7-11.
  15. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. [et al.] ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Europace.* 2006;8:746-837. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010
  16. Roden D.M. Pharmacology and toxicology of Nav1.5-Class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card Electrophysiol Clin.* 2014;6: 695-704. doi:10.3389/fphys.2017.00759.
  17. Kawabata M., Yokoyama Y., Sasaki T. [et al.] Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. *Clin Pharmacol.* 2015;7: 29-36. doi:10.2147/CPAA.S77021.
  18. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M. [et al.] Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010;121: 1047-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.
  19. Pedersen H.S., Elming H., Seibak M. [et al.] Risk factors and predictors of torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide. *Am J Cardiol.* 2007;100: 876-80. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.020.
  20. Myerburg R.J., Kessler K.M., Cox M.M. [et al.] Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation.* 1989;80: 1571-9.
  21. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. [et al.] Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation.* 1990;81: 1744-52.
  22. Hudzik B., Zubelewicz-Szkodzinska B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. *Intern Emerg Med.* 2014;9: 829-39. doi:10.1007/s11739-014-1140-1.
  23. Wiśniowska B., Tylutki Z., Wyszogrodzka G., Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect—comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17:12. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.
  24. Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. [et al.] Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295: 165-71. doi:10.1001/jama.295.2.165.
  8. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. [et al.] 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35: 2735-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
  9. Boriani G., Savelieva I., Dan G.A. [et al.] Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17: 1169-96. doi:10.1093/europace/euv202.
  10. Simantirakis E.N., Koutalas E.P., Vardas P.E. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: the riddle of the chicken and the egg still unanswered? *Europace.* 2012;14: 466-73. doi:10.1093/europace/eur348.
  11. Enriquez A.D., Economy K.E., Tedrow U.B. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7: 961-7. doi:10.1161/CIRCEP.114.001517.
  12. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom-Lundqvist C., Borghi C. [et al.] ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2011;32: 3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
  13. Driver K., Chisholm C.A., Darby A.E. [et al.] Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26: 698-702. doi:10.1111/jce.12675.
  14. Reiffel J.A. Inpatient versus outpatient antiarrhythmic drug initiation: safety and cost-effectiveness issues. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:7-11.
  15. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. [et al.] ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Europace.* 2006;8:746-837. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010.
  16. Roden D.M. Pharmacology and toxicology of Nav1.5-Class 1 anti-arrhythmic drugs. *Card Electrophysiol Clin.* 2014;6: 695-704. doi:10.3389/fphys.2017.00759.
  17. Kawabata M., Yokoyama Y., Sasaki T. [et al.] Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. *Clin Pharmacol.* 2015;7: 29-36. doi:10.2147/CPAA.S77021.
  18. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M. [et al.] Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010; 121: 1047-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.
  19. Pedersen H.S., Elming H., Seibak M. [et al.] Risk factors and predictors of torsade de pointes ventricular tachycardia in patients with left ventricular systolic dysfunction receiving Dofetilide. *Am J Cardiol.* 2007;100: 876-80. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.020.
  20. Myerburg R.J., Kessler K.M., Cox M.M. [et al.] Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation.* 1989;80: 1571-9.
  21. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. [et al.] Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation.* 1990;81: 1744-52.
  22. Hudzik B., Zubelewicz-Szkodzinska B. Amiodarone-related thyroid dysfunction. *Intern Emerg Med.* 2014;9: 829-39. doi:10.1007/s11739-014-1140-1.
  23. Wiśniowska B., Tylutki Z., Wyszogrodzka G., Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect—comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17:12. doi:10.1186/s40360-016-0053-1.
  24. Connolly S.J., Dorian P., Roberts R.S. [et al.] Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA.* 2006;295: 165-71. doi:10.1001/jama.295.2.165.

УДК 618.33 + 616.83-053.31 (075.8)  
DOI: 10.26435/UC.V0I3(28)

А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко, А.Г. Маноченко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## БЕТА АМИЛОИД КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Неблагоприятное течение родов и возникающая тяжелая перинатальная асфиксия является одним из наиболее распространенных причин смерти новорожденных с более чем 800 000 ежегодных случаев во всем мире [40].

В тяжелых случаях перинатальная асфиксия может приводить к гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), которая может вызвать постоянные неврологические повреждения. Согласно данным ВОЗ, ГИЭ является одной из 20 ведущих причин развития инвалидности во всех возрастных группах и занимает пятое место среди причин смерти детей в возрасте до 5 лет [2].

Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия встречается у одного-трех на 1000 живых полных родов [11]. Из общей популяции детей с ГИЭ 15% -20% пораженных новорожденных умрут в постнатальном периоде, а еще у 25% будут развиваться тяжелые и постоянные нейropsychологические осложнения, такие как умственная отсталость, зрительная моторная или зрительная перцептивная дисфункция, повышенная гиперактивность, церебральный паралич и эпилепсия [38].

Результаты ГИЭ являются разрушительными и постоянными, что делает ее основным бременем для пациента, семьи и общества.

Раннее выявление и начало церебропротекции гипоксически-ишемического поражения пока остается единственным способом снижения летальности и инвалидизации новорожденных. Безусловно, оценка клинической картины занимает важнейшее место в выявлении неонатальной энцефалопатии, но в ряде ситуаций, таких как применение седативных и противосудорожных препаратов, имеет свои ограничения.

Одним из направлений экспресс-диагностики поражения ЦНС относится выявление биомаркеров нейронального повреждения (нейромаркеров) в биожидкостях новорожденного. Восемь из них в той или иной степени изучены в неонатологии (см. табл.) [1].

Предпринимались попытки использования тропонина Т как биомаркера у новорожденных с перинатальной асфиксией [3]. В данном исследовании сделан вывод, что статистически значимых различий в значениях концентрации тропонина Т между новорожденными, у которых применялась или не применялась терапевтическая гипотермия, не выявлено.

В качестве еще одного перспективного и требующего изучения биомаркера при ГИЭ у новорожденных нам видятся бета амилоиды.

**Почему именно они? Что мы знаем о них в настоящий момент?**

**Белки бета амилоида**

Протеины бета амилоиды формируются из белка предшественника бетаамилоида (БПА). БПА представляет из себя трансмембранный протеин с большим экстрацеллюлярным N-концом и цитоплазматическим C-участком, состоящим из 59 аминокислотных остатков [32].

БПА синтезируется всеми тканями организма, в том числе нейронами ЦНС. Ген белка БПА локализован на длинном плече 21-ой хромосомы. В результате сплайсинга может формироваться 8 изоформ БПА, размеры которых варьируют от 365 до 770. Самыми распространенными формами являются белки, состоящие из 695, 751 и 770 аминокислот. Прошедший сплайсинг белок антероградно транспортируется из тела нейрона в аксон.

БПА подвергается ферментативному расщеплению в клетках ЦНС в норме и патологии. Альфа-секретазы расщепляет БПА таким образом, что дальнейший метаболизм идет по не амилоидогенному пути: приводит к формированию растворимых амилоидов. БПА может быть также расщеплен бета-секретазой (BACE1,  $\beta$ -site APP-cleaving enzyme 1) на растворимый бета-БПА и остающийся в цитоплазме 99-аминокислотный фрагмент. Данный фрагмент

Таблица.

Нейромаркеры

Нейроцитарные	Нейронспецифическая энлаза (NSE) Убиквитин С-терминальная гидролаза L-1(UCHL-1) Фосфорилированная тяжелая цепь аксонального нейрофиламента (pNF-H) Тау-протеин (Tau-protein) Креатинкиназа –BB (КК-ВВ) *
Глиальные:	Протеин S100В (Protein S100В) Мозговой протеин миелина (ВМР) (КК-ВВ) * Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP)

Примечание: \* – креатинкиназа выделяется из нейроцитов, и из глиальных клеток

может быть подвержен далее действию гамма секретазы, что приводит к образованию бета амилоидов 1-40 и 1-42(см рис.) [4].

Высвобожденные пептиды попадают в плазму крови, спинномозговую жидкость или другие межклеточные жидкости. В спинномозговой жидкости людей, не страдающих болезнью Альцгеймера, соотношение основных бета амилоидов оценивается примерно, как 50 % бета амилоидов 1-40, 16 % бета амилоидов 1-38 и 10 % бета амилоидов 1-42 [8]. Функции большинства этих пептидов остаются неизвестными. Лучшее всего исследован бета амилоид 1-42, который считается одним из ключевых патогенных факторов в развитии болезни Альцгеймера [16].

**Роль бета амилоида**

Для понимания физиологической роли бета амилоида выполнено много исследований.

В 1991 г. продемонстрировано, что введение бета амилоида в пиколярных, то есть физиологических, концентрациях приводит к улучшению обучения и запоминания у мышей [23, 28]. Применение же антител к амилоиду – бета при-

водит к снижению способности обучаться у мышей, крыс и кур [14, 22, 23].

В 2009 г. было сделано предположение о том, что эктодомен БПА может быть лигандом DRP6 (протеина рецептора смерти 6) и, связываясь с ним, активировать каспазы 3 и 6, индуцируя таким образом апоптоз [24].

Активация фосфоинозитол – 3 – киназы - важный биохимический этап в формировании памяти. Пиколярные концентрации бета амилоида активируют фосфоинозитол – 3 – киназу, в то время как микролярные концентрации ингибируют активность данного фермента [6, 19].

Бета амилоид активирует никотиновые рецепторы ацетилхолина и увеличивает их экспрессию в клетках гиппокампа. Также низкие дозы бета амилоида приводят к большей разветвленности дендритоподобных отростков, усиливает жизнеспособность клеток и миграционную активность нейронов [23, 25].

Накоплено большое количество данных о прямом и опосредованном влиянии бета амилоида на функцию митохондрий. Бета амилоид

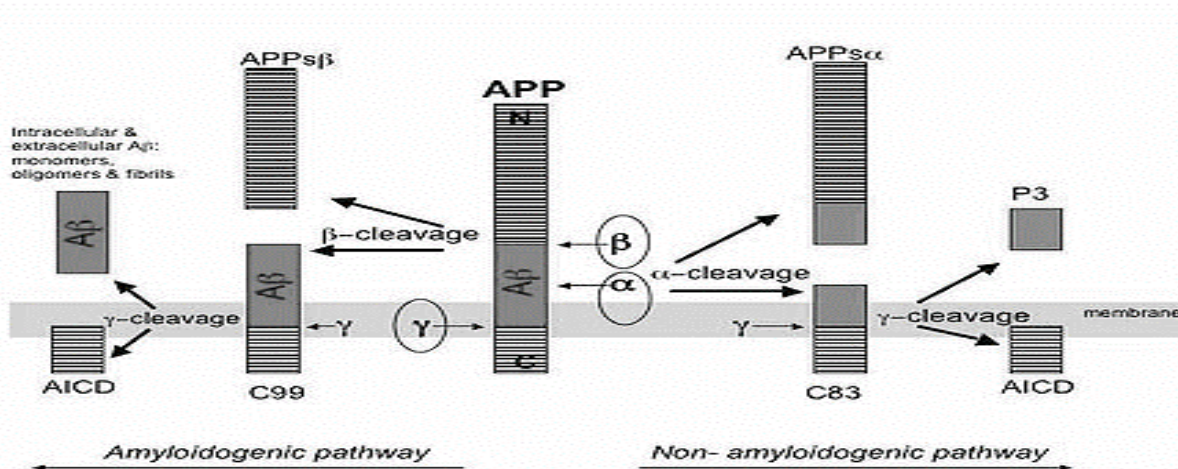


Рис. Процессинг БПА: амилоидогенный, с участием бета-секретазы, и неамилоидогенный

может быть транспортирован в митохондрию специфическим белком ТОММО40 (Translocase of the Outer Mitochondria Membrane Homolog) [33]. Увеличение продукции БПА приводит к снижению активности и ТОММО40, и, соответственно, уменьшению активности транспортировки бета амилоида в цитоплазму митохондрии [35]. В эндоплазматическом ретикулуме нейронов, астроцитов и глиальных клеток амилоид активирует NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и нарушению функционирования митохондриальной ДНК. Последнее влечет ингибирование комплекса I со снижением соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН, уменьшению продукции АТФ, снижению активности цитохрома, потребления кислорода и утилизации глюкозы [29].

Бета амилоид также приводит к увеличению продукции Drp-1 (dynamin-related protein-1) и увеличению S-нитрозилирования Drp (посредством свободнорадикального механизма), что приводит к уменьшению активности комплекса I. Нарушение нормального функционирования цепи транспорта электронов приводит к повышенной продукции реактивных форм кислорода и соединений азота, что в свою очередь приводит к оксидативному повреждению [10]. Оксидативное повреждение приводит к гиперфосфорилированию тау-протеина и снижению транспорта митохондрий [31]. Бета амилоид повреждает динамин-подобный протеин, что посредством Drp-1, приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий и даже фрагментации данной органеллы [39]. Бета амилоид также снижает активность транспорта кальция [21].

Бета амилоид 1-42 и БПА, играют центральную роль в исследованиях болезни Альцгеймера (БА). Тем не менее, функция этих двух протеинов в нервной системе, является спорной. В соответствии с гипотезой амилоида снижение бета амилоидов 1-42 в ЦСЖ предполагается первым изменением биомаркера при БА [13, 15].

В продромальной и доклинической стадиях БА уровень бета амилоида 1-42 (АВ42) в ЦСЖ снижается [12], при этом уровень растворимого АВ42 коррелирует с синаптическими изменениями и тяжестью заболевания [18], что указывает на дисбаланс между производством и клиренсом АВ42. Данный дисбаланс приводит к накоплению токсических агрегатов бета амилоидов, нейровоспалению и гибели нейронов [7].

Есть исследования, указывающие на самоорганизацию бета амилоидов в олигомеры, которые считаются важным источником токсичности, повреждая нейроны [9].

Ламберт и др. представили модели мыши, отмечали, что нейротоксины, содержащие олигомеры АВ42, могут убивать нейроны в гиппокампе [17]. Бета амилоид индуцирует липосомное слияние *in vitro*, что может указывать на то, что АВ42 в нефибриллярной форме может играть роль в прогрессировании АД, непосредственно нарушая плазматическую мембрану нейронов и изменяя ее свойство [27]. Pillot. и др. смогли показать, что в первичной культуре от кортикальных нейронов АВ может индуцировать нейротоксичность через апоптотический путь [26].

Возникает вопрос - могут ли биомаркеры нейродегенеративных расстройств взрослых и бета амилоид-1-42 (АВ42), служить в качестве маркеров перинатальной асфиксии?

Magnoni et al. обнаружили, что T-tau во внеклеточном пространстве мозга было увеличено и отрицательно коррелировало с уровнями бета амилоида во внеклеточном пространстве после травматического повреждения головного мозга и что T-tau может быть полезным при прогнозировании клинического исхода [20].

В двух ретроспективных исследованиях Ронделл и др. и Zetterberg et al. показали повышенные уровни сывороточного белка Тау и АВ42 соответственно после гипоксии из-за остановки сердца [30,41]

Немногие, если таковые имеются, были проведены эксперименты для исследования того, существует ли связь между асфиксией у новорожденных и уровнями этих маркеров.

На настоящий момент нами было найдено лишь 1 экспериментальное исследование. В данном исследовании на новорожденных свиньях было продемонстрировано, что перинатальная асфиксия может влиять на уровень бета амилоида (1-42) в цереброспинальной жидкости.

Тридцать новорожденных свиной были включены в исследование умеренной или тяжелой гипоксии. Умеренная группа гипоксии (n = 12) подвергалась глобальной гипоксии (8% O<sub>2</sub>) до достижения базового избытка (BE) -15 ммоль / л. Свины в группе, подвергшейся сильной гипоксии (n = 12), получали 8% O<sub>2</sub> до достижения (BE)-20 ммоль / л или среднее значение артериального давления снижалось ниже 20 мм рт. ст. Контрольную группу (n = 6) выдерживали при комнатной температуре.

В результате данного исследования было установлено, что уровень бета амилоида 1-42 в цереброспинальной жидкости был значительно ниже у свиной, подвергнутых сильной гипоксии, по сравнению с контрольной группой, 922 (SD +/- 445) пг / мл против. 1290 (SD +/- 143) пг / мл (p <0,05) соответственно. Кроме того, незначительное снижение уровня бета амилоида



1-42 наблюдалось в группе, подверженной умеренной гипоксии. T-tau, и p-Tau не выявила существенных различий между группами вмешательства и контрольной группой, однако значительно более высокий уровень S100B наблюдался в цереброспинальной жидкости свиней с гипоксией по сравнению с уровнем в контрольной группе. Кроме того, наблюдалась умеренная отрицательная корреляция между уровнями бета амилоида 1-42 и S100B в цереброспинальной жидкости, а также умеренная отрицательная корреляция между лактатом в крови в конце гипоксии и уровень бета амилоида 1-42 в цереброспинальной жидкости [34].

Учитывая эти данные можно предположить, что уменьшение АВ42 в ЦСЖ и отрицательная корреляция с S100B после неонатальной гипоксии-реоксигенации могут быть признаком агрегации АВ42, который, в свою очередь, атакует нейроны, запуская длительный процесс.

Кроме того, интересно отметить, что те же когнитивные навыки, такие как внимание и визуоскопические, которые очень часто снижаются у детей, относительно хорошо восстановившихся после перинатальной асфиксии, схожи со снижением навыков, которые возникают на ранних этапах БА [5,36,37].

Умеренная отрицательная корреляция между АВ42 и лактатом в конце гипоксии может свидетельствовать в пользу предположения о том, что перинатальная асфиксия может нанести нейродегенеративные изменения.

Могут ли нейроны, поврежденные после неонатальной гипоксии-реоксигенации, быть более подвержены повышенному окислительно-

му стрессу в позднем взрослом возрасте, чем у их здоровых сверстников, и может ли это сделать их более склонными к нейродегенеративным расстройствам, таким как БА?

Было бы целесообразно изучить, могут ли АВ42 в ЦСЖ являться полезными биомаркерами на ранней стадии повреждения головного мозга после перинатальной гипоксии-реоксигенации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние бета амилоидов на процессы обучения и запоминания, апоптоза и активность транспорта кальция, данные о прямом и опосредованном влиянии бета амилоида на функцию митохондрий, указание на самоорганизацию бета амилоидов в олигомеры, которые считаются важным источником токсичности, повреждающем нейроны, указание о модулирующей роли на степень разветвленности дендритоподобных отростков и миграционную активность нейронов, а также многочисленные данные их роли в развитии нейродегенеративных процессах у взрослых, таких как болезнь Альцгеймера, позволяет предположить его роль и вклад в развитие асфиксии и ГИЭ и у новорожденных детей.

Мы считаем изучение бета амилоидов перспективным для понимания патогенеза заболевания, разработки новых методов диагностики и лечения асфиксии и ГИЭ у новорожденных. Считаем возможным их использование в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести и прогнозирования исходов при данных состояниях у детей и планируем провести их исследование.

*А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко, А.Г. Маноченко*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### **БЕТА АМИЛОИД КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) - одна из самых актуальных проблем неонатологии. К наиболее перспективным инструментам для выявления поражения центральной нервной системы относятся биомаркеры поражения головного мозга. В настоящей статье суммированы данные литературы о бета амилоидах, их роли в патологии и норме, рассмотрены возможности их использования в качестве биомаркеров при ГИЭ у но-

ворожденных. Для внедрения данных биомаркеров в клиническую практику в первую очередь необходимо решить вопрос их клинического позиционирования, определить референсные величины, интерпретацию отклонений их уровня.

**Ключевые слова:** биомаркеры поражения головного мозга, асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бета амилоид.

A.N. Kolesnikov, G.V. Manochenko, A.G. Manochenko

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

## BETA AMYLOID AS A POSSIBLE MARKER OF NEURODEGENERATION OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEONATES

Asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is one of the most current problems of neonatology. Brain damage biomarkers are the most prospective tools for revealing the central nervous system damage. This article summarizes literature data on beta amyloids, their role in disease and health and possibilities of their use as biomarkers in hypoxic-ischemic encephalopathy in neo-

nates. For using these biomarkers in the clinical experience first of all it is necessary to resolve a question of their clinical positioning, to determine reference values, to interpret deviations in their level.

**Key words:** brain damage biomarkers, asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, beta amyloid.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Задворнов А.А. Голомидов А.В. Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 1: 47-57. [online] Neonatology-nmo.geotar.ru. Available at: [http://neonatology-nmo.geotar.ru/ru/jarticles\\_neonat/260.html?SSr=200133ed5a09ffffff27c\\_07e2030e091404-166e](http://neonatology-nmo.geotar.ru/ru/jarticles_neonat/260.html?SSr=200133ed5a09ffffff27c_07e2030e091404-166e) [Accessed 21 Mar. 2018].
2. Иванов Д.О. (ред.). Руководство по перинатологии. СПб.:Информ-Навигатор; 2015:1216
3. Abiramalatha T, Kumar M, Chandran S, Sudhakar Y, Thenmozhi M, Thomas N. Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia. J Neonatal Perinatal Med. 2017;10(3):275-280. doi:10.3233/npm-16119.
4. Augutis K, Axelsson M, Portelius E et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of  $\beta$ -amyloid metabolism in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2012;19(5):543-552. doi:10.1177/1352458512460603.
5. Backman L, Jones S, Berger A, Laukka E, Small B. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. J Intern Med. 2004;256(3):195-204. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01386.x.
6. Bandaru S, Lin K, Roming S, Vellipuram R, Harney J. Effects of PI3K inhibition and low docosahexaenoic acid on cognition and behavior. Physiol Behav. 2010;100(3):239-244. doi:10.1016/j.physbeh.2009.10.019.
7. Bates K, Verdile G, Li Q et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. Mol Psychiatry. 2008;14(5):469-486. doi:10.1038/mp.2008.96.
8. Bibl M, Gallus M, Welge V et al. Characterization of cerebrospinal fluid aminoterminally truncated and oxidized amyloid- $\beta$  peptides. PROTEOMICS - Clinical Applications. 2012;6(3-4):163-169. doi:10.1002/prca.201100082.
9. Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F et al. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. Nature. 2002;416(6880):507-511. doi:10.1038/416507a.
10. Dumont M, Lin M, Beal M. Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;20(s2):S633-S643. doi:10.3233/jad-2010-100507.
11. Graham E, Ruis K, Hartman A, Northington F, Fox H. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6):587-595. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.094.
12. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E et al. Evaluation of plasma A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2010;31(3):357-367. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027.
13. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci. 1991;12:383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v.
14. Huber G, Martin J, Löffler J, Moreau J. Involvement of

### REFERENCES

1. Zadvornov, A., Golomidov, A. and Grigor'ev, E. (2017). Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. [online] Neonatology-nmo.geotar.ru. Available at: [http://neonatology-nmo.geotar.ru/ru/jarticles\\_neonat/260.html?SSr=200133ed5a09ffffff27c\\_07e2030e091404-166e](http://neonatology-nmo.geotar.ru/ru/jarticles_neonat/260.html?SSr=200133ed5a09ffffff27c_07e2030e091404-166e) [Accessed 21 Mar. 2018]. (in Russian)
2. Ivanov D.O.(eds.) Rukovodstvo po Perinatologii. St. Petersburg: Inform-navigator; 2015:1216. (in Russian)
3. Abiramalatha T, Kumar M, Chandran S, Sudhakar Y, Thenmozhi M, Thomas N. Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia. J Neonatal Perinatal Med. 2017;10(3):275-280. doi:10.3233/npm-16119.
4. Augutis K, Axelsson M, Portelius E et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of  $\beta$ -amyloid metabolism in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2012;19(5):543-552. doi:10.1177/1352458512460603.
5. Backman L, Jones S, Berger A, Laukka E, Small B. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. J Intern Med. 2004;256(3):195-204. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01386.x.
6. Bandaru S, Lin K, Roming S, Vellipuram R, Harney J. Effects of PI3K inhibition and low docosahexaenoic acid on cognition and behavior. Physiol Behav. 2010;100(3):239-244. doi:10.1016/j.physbeh.2009.10.019.
7. Bates K, Verdile G, Li Q et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. Mol Psychiatry. 2008;14(5):469-486. doi:10.1038/mp.2008.96.
8. Bibl M, Gallus M, Welge V et al. Characterization of cerebrospinal fluid aminoterminally truncated and oxidized amyloid- $\beta$  peptides. PROTEOMICS - Clinical Applications. 2012;6(3-4):163-169. doi:10.1002/prca.201100082.
9. Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F et al. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. Nature. 2002;416(6880):507-511. doi:10.1038/416507a.
10. Dumont M, Lin M, Beal M. Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;20(s2):S633-S643. doi:10.3233/jad-2010-100507.
11. Graham E, Ruis K, Hartman A, Northington F, Fox H. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6):587-595. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.094.
12. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E et al. Evaluation of plasma A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2010;31(3):357-367. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027.
13. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci. 1991;12:383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v.
14. Huber G, Martin J, Löffler J, Moreau J. Involvement of amyloid precursor protein in memory formation in the rat: an

- amyloid precursor protein in memory formation in the rat: an indirect antibody approach. *Brain Res.* 1993;603(2):348-352. doi:10.1016/0006-8993(93)91261-p.
15. Karran E, Mercken M, Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2011;10(9):698-712. doi:10.1038/nrd3505.
  16. Kummer M, Heneka M. Truncated and modified amyloid-beta species. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):28. doi:10.1186/alzrt258.
  17. Lambert M, Barlow A, Chromy B et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(11):6448-6453. doi:10.1073/pnas.95.11.6448.
  18. Lue L, Kuo Y, Roher A et al. Soluble Amyloid  $\beta$  Peptide Concentration as a Predictor of Synaptic Change in Alzheimer's Disease. *Am J Pathol.* 1999;155(3):853-862. doi:10.1016/s0002-9440(10)65184-x.
  19. Luo Y, Sunderland T, Wolozin B. Physiologic Levels of  $\beta$ -Amyloid Activate Phosphatidylinositol 3-Kinase with the Involvement of Tyrosine Phosphorylation. *J Neurochem.* 2002;67(3):978-987. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.67030978.x.
  20. Magnoni S, Esparza T, Conte V et al. Tau elevations in the brain extracellular space correlate with reduced amyloid- $\beta$  levels and predict adverse clinical outcomes after severe traumatic brain injury. *Brain.* 2011;135(4):1268-1280. doi:10.1093/brain/awr286.
  21. Mattson M. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell.* 2007;6(3):337-350. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x.
  22. Mileusnic R, Lancashire C, Johnston A, Rose S. APP is required during an early phase of memory formation. *European Journal of Neuroscience.* 2000;12(12):4487-4495. doi:10.1111/j.1460-9568.2000.01344.x.
  23. Morley J, Farr S. Hormesis and Amyloid- $\beta$  Protein: Physiology or Pathology?. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012;29(3):487-492. doi:10.3233/JAD-2011-111928.
  24. Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary D, Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature.* 2009;457(7232):981-989. doi:10.1038/nature07767.
  25. Pettit D, Shao Z, Yakel L. beta-Amyloid(1-42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(1):120.
  26. Pillot T, Drouet B, Queillé S et al. The Nonfibrillar Amyloid  $\beta$ -Peptide Induces Apoptotic Neuronal Cell Death. *J Neurochem.* 2002;73(4):1626-1634. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0731626.x.
  27. Pillot T, Goethals M, Vanloo B et al. Fusogenic Properties of the C-terminal Domain of the Alzheimer  $\beta$ -Amyloid Peptide. *Journal of Biological Chemistry.* 1996;271(46):28757-28765. doi:10.1074/jbc.271.46.28757.
  28. Puzzo D, Privitera L, Fa' M et al. Endogenous amyloid- $\beta$  is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann Neurol.* 2011;69(5):819-830. doi:10.1002/ana.22313.
  29. Quintanilla R, Orellana J, von Bernhardi R. Understanding Risk Factors for Alzheimer's Disease: Interplay of Neuroinflammation, Connexin-based Communication and Oxidative Stress. *Arch Med Res.* 2012;43(8):632-644. doi:10.1016/j.arcmed.2012.10.016.
  30. Randall J, Mörtberg E, Provuncher G et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation.* 2013;84(3):351-356. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.07.027.
  31. Reddy P. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2011;1415:136-148. doi:10.1016/j.brainres.2011.07.052.
  32. Reinhard C, Hébert S, De Strooper B. The amyloid- $\beta$  precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J.* 2005;24(23):3996-4006. doi:10.1038/sj.emboj.7600860.
  33. Swerdlow R, Burns J, Khan S. The Alzheimer's disease indirect antibody approach. *Brain Res.* 1993;603(2):348-352. doi:10.1016/0006-8993(93)91261-p.
  15. Karran E, Mercken M, Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2011;10(9):698-712. doi:10.1038/nrd3505.
  16. Kummer M, Heneka M. Truncated and modified amyloid-beta species. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):28. doi:10.1186/alzrt258.
  17. Lambert M, Barlow A, Chromy B et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(11):6448-6453. doi:10.1073/pnas.95.11.6448.
  18. Lue L, Kuo Y, Roher A et al. Soluble Amyloid  $\beta$  Peptide Concentration as a Predictor of Synaptic Change in Alzheimer's Disease. *Am J Pathol.* 1999;155(3):853-862. doi:10.1016/s0002-9440(10)65184-x.
  19. Luo Y, Sunderland T, Wolozin B. Physiologic Levels of  $\beta$ -Amyloid Activate Phosphatidylinositol 3-Kinase with the Involvement of Tyrosine Phosphorylation. *J Neurochem.* 2002;67(3):978-987. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.67030978.x.
  20. Magnoni S, Esparza T, Conte V et al. Tau elevations in the brain extracellular space correlate with reduced amyloid- $\beta$  levels and predict adverse clinical outcomes after severe traumatic brain injury. *Brain.* 2011;135(4):1268-1280. doi:10.1093/brain/awr286.
  21. Mattson M. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell.* 2007;6(3):337-350. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x.
  22. Mileusnic R, Lancashire C, Johnston A, Rose S. APP is required during an early phase of memory formation. *European Journal of Neuroscience.* 2000;12(12):4487-4495. doi:10.1111/j.1460-9568.2000.01344.x.
  23. Morley J, Farr S. Hormesis and Amyloid- $\beta$  Protein: Physiology or Pathology?. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012;29(3):487-492. doi:10.3233/JAD-2011-111928.
  24. Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary D, Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature.* 2009;457(7232):981-989. doi:10.1038/nature07767.
  25. Pettit D, Shao Z, Yakel L. beta-Amyloid(1-42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(1):120.
  26. Pillot T, Drouet B, Queillé S et al. The Nonfibrillar Amyloid  $\beta$ -Peptide Induces Apoptotic Neuronal Cell Death. *J Neurochem.* 2002;73(4):1626-1634. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0731626.x.
  27. Pillot T, Goethals M, Vanloo B et al. Fusogenic Properties of the C-terminal Domain of the Alzheimer  $\beta$ -Amyloid Peptide. *Journal of Biological Chemistry.* 1996;271(46):28757-28765. doi:10.1074/jbc.271.46.28757.
  28. Puzzo D, Privitera L, Fa' M et al. Endogenous amyloid- $\beta$  is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann Neurol.* 2011;69(5):819-830. doi:10.1002/ana.22313.
  29. Quintanilla R, Orellana J, von Bernhardi R. Understanding Risk Factors for Alzheimer's Disease: Interplay of Neuroinflammation, Connexin-based Communication and Oxidative Stress. *Arch Med Res.* 2012;43(8):632-644. doi:10.1016/j.arcmed.2012.10.016.
  30. Randall J, Mörtberg E, Provuncher G et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation.* 2013;84(3):351-356. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.07.027.
  31. Reddy P. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2011;1415:136-148. doi:10.1016/j.brainres.2011.07.052.
  32. Reinhard C, Hébert S, De Strooper B. The amyloid- $\beta$  precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J.* 2005;24(23):3996-4006. doi:10.1038/sj.emboj.7600860.
  33. Swerdlow R, Burns J, Khan S. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular*

- mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(8):1219-1231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.09.010.
34. Benterud T, Pankratov L, Solberg R et al. Perinatal Asphyxia May Influence the Level of Beta-Amyloid (1-42) in Cerebrospinal Fluid: An Experimental Study on Newborn Pigs. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140966. doi:10.1371/journal.pone.0140966.
  35. Tummala H, Li X, Homayouni R. Interaction of a novel mitochondrial protein, 4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (NIPSNAP1), with the amyloid precursor protein family. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(11):1926-1934. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07248.x.
  36. van Handel M, de Sonnevile L, de Vries L, Jongmans M, Swaab H. Specific Memory Impairment Following Neonatal Encephalopathy in Term-Born Children. *Dev Neuropsychol*. 2012;37(1):30-50. doi:10.1080/87565641.2011.581320.
  37. van Handel M, Swaab H, de Vries L, Jongmans M. Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *J Pediatr Psychol*. 2009;35(3):286-295. doi:10.1093/jpepsy/jsp049.
  38. Vannucci R, Perlman J. Interventions for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100(6):1004-1114. doi:10.1542/peds.100.6.1004.
  39. Westermann B. Nitric Oxide Links Mitochondrial Fission to Alzheimer's Disease. *Sci Signal*. 2009;2(69):pe29-pe29. doi:10.1126/scisignal.269pe29.
  40. WHO. World Health Organization. Annual report 2010.2010
  41. Zetterberg H, Mörtberg E, Song L et al. Hypoxia Due to Cardiac Arrest Induces a Time-Dependent Increase in Serum Amyloid  $\beta$  Levels in Humans. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28263. doi:10.1371/journal.pone.0028263.
- Basis of Disease. 2014;1842(8):1219-1231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.09.010.
34. Benterud T, Pankratov L, Solberg R et al. Perinatal Asphyxia May Influence the Level of Beta-Amyloid (1-42) in Cerebrospinal Fluid: An Experimental Study on Newborn Pigs. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140966. doi:10.1371/journal.pone.0140966.
  35. Tummala H, Li X, Homayouni R. Interaction of a novel mitochondrial protein, 4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (NIPSNAP1), with the amyloid precursor protein family. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(11):1926-1934. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07248.x.
  36. van Handel M, de Sonnevile L, de Vries L, Jongmans M, Swaab H. Specific Memory Impairment Following Neonatal Encephalopathy in Term-Born Children. *Dev Neuropsychol*. 2012;37(1):30-50. doi:10.1080/87565641.2011.581320.
  37. van Handel M, Swaab H, de Vries L, Jongmans M. Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *J Pediatr Psychol*. 2009;35(3):286-295. doi:10.1093/jpepsy/jsp049.
  38. Vannucci R, Perlman J. Interventions for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100(6):1004-1114. doi:10.1542/peds.100.6.1004.
  39. Westermann B. Nitric Oxide Links Mitochondrial Fission to Alzheimer's Disease. *Sci Signal*. 2009;2(69):pe29-pe29. doi:10.1126/scisignal.269pe29.
  40. WHO. World Health Organization. Annual report 2010.2010
  41. Zetterberg H, Mörtberg E, Song L et al. Hypoxia Due to Cardiac Arrest Induces a Time-Dependent Increase in Serum Amyloid  $\beta$  Levels in Humans. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28263. doi:10.1371/journal.pone.0028263.

УДК 616.74-009.54:616.12-005.4+615.22  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).231

А.С. Димитриев<sup>1</sup>, Н.О. Ковальчук<sup>2</sup>, Е.Б. Соловьёв<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

## СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИОПАТИИ ПРИ ПРИЕМЕ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости сердечно-сосудистой системы экономически развитых стран. Несмотря на значительные успехи в лечении данной патологии, ежегодно в мире от осложнений хронической ИБС умирает около 7,2 млн. человек [1]. По данным статистики глобальная кардиоваскулярная смертность к 2030 г. составит более чем 23,6 млн случаев [2]. Ключевую роль в патогенезе ИБС играют нарушения липидного обмена, приводящие к развитию атеросклеротического поражения коронарных артерий, что в конечном итоге снижает возможности коронарного русла по обеспечению миокарда кислородом в соответствии с метаболическими потребностями.

С точки зрения доказательной медицины гиполипидемическими препаратами первого ряда являются статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы). Доказано, что эти препараты существенно снижают сердечно-сосудистую смертность, что связано со снижением в крови уровня общего холестерина (ХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Таким образом, эти препараты рекомендуются всем пациентам, страдающим ИБС с целью предотвращения развития ее осложнений [3,4].

Результатами многочисленных клинических исследований доказана эффективность и безопасность статинов в лечении гиперлипидемий. Однако эта группа препаратов наряду с положительными имеет и существенные побочные эффекты. Одним из нежелательных эффектов приема статинов являются миалгии, миозиты, миопатии. Данные состояния могут варьировать от бессимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови до угрожающего жизни рабдомиолиза. [3, 4]. В последние годы также активно обсуждается риск манифестации сахарного диабета 2 типа на фоне терапии статинами [5].

В своей клинической практике мы столкну-

лись со случаем развития миопатии при приеме аторвастатина у больного ИБС.

Пациент М., 1964 г.р., поступил в отделение кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ИНВХ им. В.К. Гусака) 11.01.2017 г. с жалобами на общую слабость, боли за грудиной при физической нагрузке, одышку при умеренной физической нагрузке, слабость и боли в икроножных мышцах. Болеет с мая 2016 года. Лечился в кардиологическом и терапевтическом отделениях по месту жительства. С 25.08.2016 г. по 09.09.2016 г. находился на обследовании и лечении в отделении кардиохирургии ИНВХ им. В.К. Гусака.

В отделении больной обследован:

Эхо-КГ от 25.08.2016 г. Выводы: дилатация левых камер сердца, недостаточность атрио-вентрикулярных клапанов 2 степени. Гипокинез перегородочного, передне-перегородочного сегментов левого желудочка. Глобальная сократимость снижена, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 40%. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1 тип. Давление в легочной артерии (ЛА) – 32-35 мм рт.ст. Перикард без особенностей. Конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) – 211 мл, конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ) – 126 мл.

Липидный спектр крови от 26.08.2016 г.: общий холестерин – 7,52 ммоль/л, холестерин ЛПНП – 4,93 ммоль/л, триглицериды – 2,88 ммоль/л.

Глюкоза крови 5,0 ммоль/л.

Коронарография от 29.08.2016 г.: 1. левая коронарная артерия (ЛКА): передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) – стеноз начального отдела 2-й порции до 80%, стеноз дистального отдела 2-й порции до 60%; огибающая ветвь (ОВ) – гемодинамически значимых окклюзионно-стенозных поражений нет. 2. правая коронарная артерия (ПКА): умеренные стенозы на протяжении. 3. тип кровоснабжения правый.

06.09.2016 г. больному выполнено стентирование ПМЖВ стентом Calipso 3.5/33 mm.

© А.С. Димитриев, Н.О. Ковальчук, Е.Б. Соловьёв, 2018  
© Университетская Клиника, 2018

При проведении контрольного Эхо-КГ от 08.09.2016г. КДО ЛЖ – 180 мл, КСО ЛЖ – 105 мл, ФВ ЛЖ – 48%.

Выписан из отделения в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано: бисопролол 2,5 мг/сут., лизиноприл 5 мг/сут., верошпирон 25 мг/сут., трифас 5 мг/сут., аторвастатин 40 мг/сут., клопидогрель 75 мг/сут., предуктал МР 1 таб. 2 раза/сут. После выписки в течение двух недель чувствовал себя удовлетворительно, затем вновь появились одышка и боли за грудной при физической нагрузке, боли в ногах, общая слабость. С 26.12.2016г. по 05.01.2017г. находился в терапевтическом отделении по месту жительства. При контрольном Эхо-КГ исследования выявлено снижение ФВ ЛЖ до 26%.

Направлен в ИНВХ им. В.К. Гусака. Госпитализирован в отделение кардиохирургии 11.01.2017г. для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента. В отделении обследован:

Эхо-КГ от 05.01.2017г. Выводы: дилатация левых камер сердца. Акинезия передней стенки ЛЖ. Снижение глобальной сократимости ЛЖ, ФВ ЛЖ – 26%. Недостаточность АВ-клапанов 2 степени.

Коронарография от 17.01.2017г. Выводы: ЛКА, ПКА: без окклюзионно-стенотических поражений. Правый тип кровоснабжения.

Гликемический профиль от 16.01.2017г.: глюкоза крови в 8:00 – 5,05 ммоль/л, 12:00 – 12,93 ммоль/л, 16:00 – 11,42 ммоль/л.

Креатинкиназа – 394,2 Ед/л.

Осмотрен ангиохирургом 12.01.2017 г. Значимых поражений сосудов ног не выявлено.

Осмотрен эндокринологом 19.01.2017 г. Диагноз: Сахарный диабет, тип 2, впервые выявленный.

Клинический диагноз: «ИБС: стенокардия напряжения, ФК 3, атеросклеротический кардиосклероз (стенотическое поражение коронарного русла: стеноз 2-й порции ПМЖВ ЛКА – 80% по данным КВГ от 29.08.2016 г.), стентирование 2-й порции ПМЖВ от 06.09.2016 г. Н2А. (ФВ ЛЖ 27%); сахарный диабет, тип 2, впервые выявленный».

Слабость и боли в икроножных мышцах, а также акинезия передней стенки ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ до 26% по данным Эхо-КГ расценены как осложнение терапии аторвастатином. Принято решение об отмене аторвастатина и назначении фенофибрат в дозе 145 мг/сут.

После отмены аторвастатина боли в икроножных мышцах исчезли через 2 дня. При контрольном Эхо-КГ исследовании от 24.01.2017 г.: КДО ЛЖ – 240 мл, ФВ ЛЖ – 37 %.

Больной выписан из отделения в удовлетворительном состоянии.

При контрольном Эхо-КГ исследовании от 12.06.2017 г.: КДО ЛЖ 190 мл, КСО ЛЖ 110 мл. Зон акинезии не выявлено, глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная, ФВ 44%.

Липидный спектр крови от 02.06.2017 г.: общий холестерин – 4,49 ммоль/л, холестерин ЛПНП – 2,77 ммоль/л, триглицериды – 1,64 ммоль/л. Креатинкиназа – 96,2 Ед/л.

**А.С. Димитриев<sup>1</sup>, Н.О. Ковальчук<sup>2</sup>, Е.Б. Соловьёв<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк

### **СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МИОПАТИИ ПРИ ПРИЕМЕ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

В статье рассматривается случай развития миопатии при приеме аторвастатина в дозе 40 мг/сут. Приводится краткий обзор отечественной и зарубежной литературы по данной теме, рассматриваются возможные побочные эффекты статинов, приводятся частота и возможные механизмы развития статиновой

миопатии. Обсуждается альтернативный вариант гиполлипидемической терапии у пациентов с непереносимостью статинов – прием фенофибрата.

**Ключевые слова:** аторвастатин, статиновая миопатия, фенофибрат.

A.S. Dimitriev<sup>1</sup>, N.O. Kovalchuk<sup>2</sup>, E.B. Soloviov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery», Donetsk

**THE CASE OF DEVELOPMENT OF MYOPATHY IN A PATIENT WITH CORONARY ARTERY DISEASE WITH PRESCRIBED ATORVASTATIN**

The article deals with the case of development of myopathy in a patient with prescribed dose of atorvastatin of 40 mg / day. A brief review of national and foreign literature on this topic is given, possible side effects of statins are considered, frequency and possible mechanisms

of development of statin myopathy are given. An alternative option of lipid-lowering therapy is discussed in patients with statin intolerance – taking fenofibrate.

**Key words:** atorvastatin, statin myopathy, fenofibrate.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (5): 49-59.
2. Mozaffarian, D., Benjamin, E., Go, A., Arnett, D., Blaha, M., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J., Fullerton, H., Howard, V., Huffman, M., Judd, S., Kissela, B., Lackland, D., Lichtman, J., Lisabeth, L., Liu, S., Mackey, R., Matchar, D., McGuire, D., Mohler, E., Moy, C., Muntner, P., Mussolino, M., Nasir, K., Neumar, R., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D., Reeves, M., Rodriguez, C., Sorlie, P., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T., Virani, S., Willey, J., Woo, D., Yeh, R. and Turner, M. (2014). Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*, 131 (4): e29-e322. DOI:10.1161/CIR.0000000000000152
3. О.М. Драпкина, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева Статины и миопатия: молекулярные механизмы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8: 469-473.
4. Олейников В.Э., Хромова А.А., Гусаковская Л.И., Сергацкая Н.В., Романовская Е.М. Аторвастатин у больных с острой и хронической формой ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал* 2015; 11 (127): 98-103.
5. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Статины – старые мифы и новые факты. *Русский медицинский Refere журнал*. 2017; Т. 25, 20: 1421-1428.

**REFERENCES**

1. Tolpygina S.N., Polyanskaya Yu.N., Martsevich S.Yu. Lechenie patsientov s khronicheskoi IBS v real'noi klinicheskoi praktike po dannym registra PROGNOZ IBS (chast' 2). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013; 9 (5): 49-59 (in Russian).
2. Mozaffarian, D., Benjamin, E., Go, A., Arnett, D., Blaha, M., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J., Fullerton, H., Howard, V., Huffman, M., Judd, S., Kissela, B., Lackland, D., Lichtman, J., Lisabeth, L., Liu, S., Mackey, R., Matchar, D., McGuire, D., Mohler, E., Moy, C., Muntner, P., Mussolino, M., Nasir, K., Neumar, R., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D., Reeves, M., Rodriguez, C., Sorlie, P., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T., Virani, S., Willey, J., Woo, D., Yeh, R. and Turner, M. (2014). Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*, 131 (4): e29-e322. DOI:10.1161/CIR.0000000000000152
3. O.M. Drapkina, E.M. Chernova, O.N. Korneeva Statiny i miopatiya: molekulyarnye mekhanizmy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012; 8: 469-473 (in Russian).
4. Oleinikov V.E., Khromova A.A., Gusakovskaya L.I., Sergatskaya N.V., Romanovskaya E.M. Atorvastatin u bol'nykh s ostroi i khronicheskoi formoi ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2015; 11 (127): 98-103 (in Russian).
5. Smirnova M.D., Ageev F.T. Statiny – starye mify i novye fakty. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017; T. 25, 20: 1421-1428 (in Russian).

УДК 616.314.17-008.1-036.11/.12:616.311-002.72-092  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).115

**И.В. Василенко, В.В. Глинкин**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ГРАНУЛЕМ ЗУБОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ**

Проблема лечения хронических периодонтитов в стадии обострения до сих пор представляет определенные сложности. Чтобы провести адекватное лечение врач должен четко представлять какие процессы протекают в тканях периодонта. [1-3].

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучить гранулемы периодонта удаленных зубов в стадии обострения хронического периодонтита, для установления характера морфологических изменений, происходящих в момент обострения воспалительного процесса.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Нами подверглись исследованию 12 гранул, удаленных при обострении хронического воспалительного процесса. Все зубы ранее не были лечены по поводу осложненного кариеса. Материал изучали с помощью светового микроскопа Olympus BX-40.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Морфологическая картина выглядела следующим образом. Волокнистая соединительная ткань с множеством клеточных элементов, хорошо васкуляризирована. По периферии созревающая волокнистая ткань с небольшим числом воспалительных клеток: сегментоядерных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, которые распределены неравномерно. Клеточные скопления от умеренных до больших. Вдали от корня наблюдали более острое воспаление, слабо выраженное – гнойное. Встречаются кровоизлияния внутри гранулемы. Иногда воспалительные очаги разъединены, между ними разрастание молодой и зрелой волокнистой соединительной ткани. Инфильтрат бывает сложного состава. Ближе к корню обнаруживалась фиброзная ткань. Прямо прилегающая к корню зуба волокнистая соединительная ткань более зрелая, приближается по своему строению к рубцовой ткани. В одном случае рубцевание в гранулеме

наблюдалось только с одной стороны. Была обследована рубцующаяся гранулема с некротизированным вросшим в гранулему эпителием на большом протяжении, на небольшом участке обнаружены были остеокласты.

Ни в одной из обследуемых гранул микрофлора не была обнаружена, хотя в 7 из 12 обследуемых зубов с этим диагнозом, в дентинных канальцах, прилежащих к пульпе зуба, была микрофлора. Причем только в 1 случае она наблюдалась в области корня зуба, в остальных случаях она обнаруживалась только в коронковой части зуба. Встречались гранулемы, сочетающие в себе хроническое и острое воспаление. Клеточный состав гранул включал лимфоциты, плазмциты, макрофаги, единичные нейтрофилы, эозинофилы. Местами наблюдались скопления сегментоядерных лейкоцитов, что свидетельствовало о гнойном процессе. По периферии гранулемы встречались фибробласты, плазмциты, незрелые лимфоидные клетки.

Изучая сульфатированные гликозаминогликаны, нами наблюдалась выраженная альцианофилия. Много сульфатированных гликозаминогликанов в молодой волокнистой соединительной ткани вокруг и внутри гранулемы, между клетками, даже в отдельных костных балках. В рубцовой ткани их значительно меньше. Наличие хондроэтинсульфата инициирует процесс фиксации серы, что в свою очередь, способствует отложению кальция в костях, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, воздействующей на связочный аппарат периодонта. При исследовании гранул на несульфатированные гликозаминогликаны, обнаружена выраженная альцианофилия вокруг сосудов, с дальнейшим снижением по периферии и в кости. Это свидетельствует об активации стромы, что характерно для молодой соединительной ткани.



## ВЫВОДЫ

Анализируя полученные данные, нами были сделаны следующие выводы: гранулема – одна из форм пролиферативного воспаления, как правило протекающего хронически. Это результат размножения клеток, чаще макрофагов. В процессе созревания фибробласты вырабатывают коллаген и гранулема рубцуется. На фоне пролиферативного воспаления при обострении хронического периодонтита, в гранулемах наблюдали участки экссудативного гнойно-

го воспаления, что свидетельствует об обострении воспаления. Воспаление протекает в динамике от острого к хроническому, с возможным обострением хронического воспаления. Клеточный состав гранулемы свидетельствует о присоединении гнойного воспаления к иммунной реакции и образовании рубцовой ткани, об ограничении воспалительных явлений и усилении волокнообразования. Обострение воспалительного процесса мобилизует факторы местной защиты организма.

*И.В. Василенко, В.В. Глинкин*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

### ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ ГРАНУЛЕМ ЗУБОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

При исследовании зубов с различными формами апикального деструктивного периодонтита обнаружены морфофункциональные сдвиги в тканях периодонта. Для наиболее качественного лечения стоматологу необходимо понимать причины возникновения данной патологии, механизм развития, чтобы подобрать препараты, эффективно воздействующие на очаг воспаления. Гранулема – одна из форм пролиферативного воспаления, как правило протекающего хронически. Это результат размножения клеток, чаще макрофагов. Клеточный состав гранулемы свидетельствует о присоединении гнойного воспаления

к иммунной реакции и в итоге образованию рубцовой ткани, об ограничении воспалительных явлений и усилении волокнообразования. Воспаление протекает в динамике от острого к хроническому с возможным обострением хронического воспаления. Обострение воспалительного процесса мобилизует факторы местной защиты организма, что дает надежду на успешное проведение лечебных мероприятий при адекватном выборе лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** периодонтит, характер воспаления, динамика процесса.

*I.V. Vasilenko, V.V. Glinkin*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

### PECULIARITIES OF DENTAL GRANULOMA MORPHOLOGY WITH CHRONIC PERIODONTITIS IN THE EXACERBATION PHASE

At the examination of teeth with various forms of apical destructive periodontitis, morphofunctional shifts in periodontal tissues were detected. For the most qualitative treatment, the dentist needs to understand the causes of this pathology, pathogenesis, in order to select drugs that effectively affect the inflammatory focus. Granuloma is one of the forms of proliferative inflammation that usually develops chronically. This is the result of the multiplication of cells, more often macrophages. The cellular composition of the granuloma indicates the attachment of suppurative inflammation to the immune

reaction and, as a result, to the formation of scar tissue, the limitation of inflammatory events and the enhancement of fiber formation. Inflammation develops in dynamics from acute to chronic with possible exacerbation of chronic inflammation. The exacerbation of the inflammatory process mobilizes the factors of local body protection, which gives hope for the successful therapy measures delivery with an adequate choice of medications.

**Key words:** periodontitis, the nature of inflammation, the dynamics of the process.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глинкин В.В. Патогенетические факторы развития периодонтита. В кн.: Лучшая студенческая статья 2016: сборник статей II Международного научно-практического конкурса, состоявшегося 10 октября 2016 г. Пенза; 2016: 301-304.
2. Прийма Н.В. Патоморфологическая характеристика изменений в периапикальных тканях при хроническом периодонтите. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013; 13(4): 161-164.
3. Семенникова Н.В., Логвинов С.В., Семенников В. И. Клинико-морфологическая оценка гранулематозного периодонтита в стадии обострения и ремиссии. Бюллетень сибирской медицины. 2010; 9 (1): 52-57.

#### REFERENCES

1. Glinkin V.V. Patogeneticheskie faktory razvitiya periodontita. V kn.: Luchshaya studencheskaya stat'ya 2016: sbornik statei II Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo konkursa, sostoyavshegosya 10 oktyabrya 2016 g. Penza; 2016: 301-304.
2. Priima N.V. Patomorfologicheskaya kharakteristika izmenenii v periapikal'nykh tkanyakh pri khronicheskom periodontite. Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini. 2013; 13(4): 161-164.
3. Semennikova N.V., Logvinov S.V., Semennikov V. I. Kliniko-morfologicheskaya otsenka granulematoznogo periodontita v stadii obostreniya i remissii. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2010; 9 (1): 52-57.

УДК: 378.147:[616-07(07.58)]  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).199

**А.И. Дядык, А.Э. Багрий, В.Б. Гнилицкая, А.Л. Христуленко, И.И. Здиховская,  
Т.Е. Куглер, И.В. Ракитская, А.А. Калуга**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЕТЕНТНОСТНЫХ ПОДХОДОВ

В последние годы в условиях реформирования системы образования, в том числе последипломного, основным требованием к подготовке специалиста и повышению уровня и содержания образования сегодня является компетентностный подход [1, 2]. В связи с этим высшая школа, в том числе и медицинская, призвана решить важнейшую задачу по формированию общекультурных и профессиональных компетенций выпускников, в том числе ординаторов [3, 4].

Компетентностный подход – подход, акцентирующий внимание на результате образования, причем в качестве последнего рассматривается не сумма усвоенной информации, а способность (готовность) специалиста действовать в профессиональной ситуации [5]. Компетенция – это способность применять знания, умения и личностные качества для успешной деятельности в определенной области [6].

Формирование профессиональных компетенций (ПК) у ординаторов является одной из наиболее важных составляющих процесса обучения в клинической ординатуре [7, 8]. Согласно профессиональным и образовательным стандартам в клинической ординатуре предусматривается формирование следующих профессиональных компетенций:

*профилактическая деятельность:*

- готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);
- готовность к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и

осуществлению диспансерного наблюдения (ПК-2);

- готовность к проведению противоэпидемических мероприятий, организации защиты населения в очагах особо опасных инфекций, при ухудшении радиационной обстановки, стихийных бедствиях и иных чрезвычайных ситуациях (ПК-3);

- готовность к применению социально-гигиенических методик сбора и медико-статистического анализа информации о показателях здоровья взрослых и подростков (ПК-4);

*диагностическая деятельность:*

- готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5);

*лечебная деятельность:*

- готовность к ведению и лечению пациентов, нуждающихся в оказании кардиологической медицинской помощи (ПК-6);

- готовность к оказанию медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе участию в медицинской эвакуации (ПК-7);

- реабилитационная деятельность:

- готовность к применению природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации и санаторно-курортном лечении (ПК-8);

*психолого-педагогическая деятельность:*

- готовность к формированию у населения, па-

© А.И. Дядык, А.Э. Багрий, В.Б. Гнилицкая, А.Л. Христуленко, И.И. Здиховская, Т.Е. Куглер, И.В. Ракитская, А.А. Калуга, 2018  
© Университетская Клиника, 2018

циентов и членов их семей мотивации, направленной на сохранение и укрепление своего здоровья и здоровья окружающих (ПК-9); *организационно-управленческая деятельность*:

- готовность к применению основных принципов организации и управления в сфере охраны здоровья граждан, в медицинских организациях и их структурных подразделениях (ПК-10);
- готовность к участию в оценке качества оказания медицинской помощи с использованием основных медико-статистических показателей (ПК-11);
- готовность к организации медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, в том числе медицинской эвакуации (ПК-12).

Предложенные в стандартах и основная профессиональная образовательная программа (ОПОП) компетенции позволяют будущему специалисту более ясно понимать конкретные цели обучения и сформировать навыки самоконтроля, являются стимулом для реального оценивания своей деятельности, в том числе, в плане успешности самостоятельного обучения, позволяют стремиться к достижению поставленных конкретных задач, приучаться к самостоятельности мышления, выработать навыки по решению определенных профессиональных вопросов и использованию инноваций для достижения цели.

В процессе подготовки ординаторов на кафедре терапии факультета последипломного образования (ФИПО) применяются как традиционные так и современные технологии обучения.

Изложение учебного материала на кафедре терапии ФИПО для ординаторов базируется на использовании мультимедийных лекций и презентаций, на проведении тщательного клинического разбора курируемых больных на семинарских и практических занятиях, а также организации самостоятельной работы ординаторов во время внеаудиторной подготовки с обязательным ознакомлением с соответствующими тематическими материалами информационно-образовательной среды (ИОС).

В современном обучении на кафедре терапии ФИПО активно используется информационно-коммуникационные технологии, прежде всего дистанционные. Для организации дистанционного обучения применяются видео- и аудио-конференции, интернет-телеконференции и др.

Значительно расширить и улучшить процесс освоения материала обучающимся дает возможность участия в дистанционных конференциях, которые по способу получения информации делятся на синхронные и асинхронные. Чаще всего

применяются асинхронные системы обучения, в которых с одной стороны отсутствует оперативная обратная связь с лектором, однако, учитывая присутствие преподавателя при ознакомлении с этим материалом, непосредственный контакт обучающихся с преподавателем позволяет задавать интересующие вопросы в процессе дистанционного обучения и сохраняет возможность контроля степени усвоения материала со стороны преподавателя.

В педагогическом процессе на кафедре терапии ФИПО используются следующие материалы видео-лекций и онлайн-конференций, предоставляемых интернет-порталами Российской Федерации (РФ) в рамках непрерывного медицинского образования:

- <https://internist.ru> (интернет Сессия и научная программа мероприятий поддерживаются научными, профессиональными, общественными и некоммерческими организациями, среди которых — Совет по терапии РАМН РФ, Национальное Интернет Общество специалистов по внутренним болезням, профессиональные общества и ассоциации, организации—партнеры): LIII Всероссийская образовательная Интернет Сессия для врачей, VII Международный Интернет Конгресс специалистов по внутренним болезням, симпозиум «Актуальные вопросы терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта», Подведение итогов VIII Всероссийского Диабетологического конгресса, Новости доказательной кардиологии, ФУТУРОscore: Горячие темы 67-й годовой научной сессии Американского Колледжа Кардиологов и др.
- <https://vrachivmeste.ru> (медицинский образовательный сайт): онлайн-трансляция VII Международного форума кардиологов и терапевтов, Фильм-репортаж с XII Национального конгресса терапевтов, онлайн-лекция «Лечение больных с хронической ишемической болезнью сердца», онлайн-лекция «Комбинированная терапия артериальной гипертензии как основа адекватного контроля АД и эффективной профилактики осложнений» и др.
- <http://eescmedical.ru> (организаторы: Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации ИИСИ Медикал): научно-практическая конференция «Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике», научно-практическая конференция «Практическая гастроэнтерология 2018» и др.

Так, проект интернет-сессий академика Владимира Трофимовича Ивашкина, главного гастроэнтеролога РФ «Интернист» является сегодня популярнейшим форумом специалистов, который охватывает практически все врачебные специальности и служит инструментом ознакомления широкой аудитории с последними достижениями медицинской науки и практики, площадкой для дискуссий специалистов, местом общения профессионалов самых разных областей.

Так же в педагогическом процессе используются публикации по различным разделам внутренних болезней, представленные в центральных журналах РФ, индексируемых в международных наукометрических базах. В процессе преподавания проводится обязательное ознакомление обучающихся со стандартами оказания медицинской помощи при различных заболеваниях, утвержденных Министерством Здравоохранения Республики, стандартами по диагностике и лечению заболеваний внутренних органов, а также Национальные руководства по кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, ревматологии и других разделов внутренней медицины доступные для ознакомления в сети Интернет. Цели формирования профессиональных компетенций способствуют и клинические конференции, проводимые и организуемые сотрудниками кафедры терапии ФИПО под руководством Заслуженного деятеля науки и техники профессора А.И. Дядыка. Доклады, представленные на конференции сотрудниками кафедры, как правило, остаются доступными для ознакомления на сайте кафедры.

Проблема дистанционного обучения достаточно актуальна и для процесса самоподготовки (в т.ч. использование ИОС).

Профессиональная компетенция в диагностической сфере (ПК-5) и лечебной сфере (ПК-6) предусматривает формирование в процессе подготовки врача системы традиционных знаний и практических навыков – умение провести физикальное исследование больного, трактовать результаты клинических, биохимических, цитологических, бактериологических и других анализов, снять и расшифровать электрокардиограмму, оценивать данные рентгенологического исследования, эхокардиографии, ультразвукового

исследования различных внутренних органов, компьютерной и магнитно-резонансной томографии, фиброэзофагогастроскопии, ректороманоскопии, колоноскопии и др.

Для достижения профессиональных компетенций в ОПОП указывается на необходимость овладения определенными практическими навыками, например: регистрация электрокардиограммы, проведение кардиопульмональной реанимации, пункция и катетеризация вен, проведение пункции брюшной и плевральной полостей, и т.д.

В последние годы обязательным компонентом обучения ординаторов является использование симуляционных технологий. Применение симуляционных технологий позволяет более быстро закрепить материал и способствует освоению ряда практических навыков, в том числе предусматривающих оказание помощи в неотложных ситуациях. Использование моделей и тренажеров позволяет существенно повысить степень овладения практическими навыками и отработать выполнение врачебных манипуляций, предусмотренных квалификационной характеристикой врача.

Таким образом, усовершенствование методики преподавания с внедрением современных педагогических подходов и учетом необходимости формирования определенных универсальных и профессиональных компетенций способствует повышению эффективности обучения ординаторов. Использование системы интерактивных методов в современном профессиональном медицинском образовании является необходимым условием для подготовки высококвалифицированных специалистов и позволяет сформировать необходимые профессиональные компетенции.

Компетентностный подход в последипломном медицинском образовании позволяет оптимизировать учебный процесс, нацеливать преподавателей на конечный результат, совершенствовать воспитательную работу и психолого-педагогическое сопровождение учебного процесса, повысить психологическую и коммуникативную компетентность обучающихся, сконцентрировать ресурсы для реализации современной концепции высшего медицинского образования.

**А.И. Дядык, А.Э. Багрий, В.Б. Гнилицкая, А.Л. Христуленко, И.И. Здиховская, Т.Е. Куглер, И.В. Ракитская, А.А. Калуга**

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им М. Горького»

### **ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ НА КАФЕДРЕ ТЕРАПИИ ФАКУЛЬТЕТА ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЕТЕНТНОСТНЫХ ПОДХОДОВ**

Реформирование последипломного образования требует нового компетентностного подхода к подготовке специалистов. В статье приведены основные профессиональные компетенции, которые должны быть сформированы у врачей ординаторов – терапевтов. Рассмотрен опыт формирования профессиональных компетенций у обучающихся на кафедре терапии факультета последипломного образова-

ния с использованием традиционных и инновационных подходов к преподаванию. Описаны средства очного и дистанционного обучения и контроля, применяющиеся на кафедре.

**Ключевые слова:** компетентностный подход, профессиональные компетенции, последипломное медицинское образование.

**A.I. Dyadyk, A.E. Bagry, A.L. V.B. Gnilitckaya, Khristulenko, I.I. Zdykhovska, T.E. Kugler, I.V. Rakitskaya, A.A. Kaluga**

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### **OPTIMIZATION OF TEACHING AT THERAPY DEPARTMENT OF POSTGRADUATE EDUCATION FACULTY USING COMPETENCY-BASED APPROACHES**

Reforming of postgraduate education demands a new competency-based approach to specialists training. The article provides new professional competences that have to be formed among the registrars-therapists. It considers the experience of professional competences forming among the students of therapy department of post-

graduate education faculty using traditional and innovative approaches to teaching. Means of full-time and distance learning and control are described, which are used at therapy department.

**Key words:** competency-based approach, professional competences, postgraduate medical education.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Calman R.C., Temple J.L., Naysmith R. et al. Reforming higher specialist training in the United Kingdom - a step along the continuum education. *Med.Educ.* 1999; 33 (1): 28-33.
2. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса: Учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 448.
3. Атанов Г.А. Возрождение дидактики – залог развития высшей школы. Донецк; 2013. 176.
4. Callahan M., Fein O., Battleman D. A practice-profiling system for residents. *Academic Medicine.* 2002; 77(1): 34-39.
5. Boendermaker P.M. Schuling J., Meyboom-de Jong B.M. et al. What are the characteristics of the competent general practitioner trainer? *Fam.Pract.* 2000; 17 (6): 547-553.
6. Зимняя И.А. Ключевые компетентности как результативно-целевая основа компетентностного подхода в образовании. М.; 2014. 10.
7. Dunkelberg S., van den Bussche H., Verbeck A., Niemann D. Comparison of two different educational concepts in general practice. *Z.Arztl.Fortbild. Qualitatssich.* 2000; 94 (9). 765-772.
8. Hilton S., Carter Y.H. Academic careers in general practice and primary care. *Med. Educ.* 2000; 34 (11). 910-915.

#### **REFERENCES**

1. Calman R.C., Temple J.L., Naysmith R. et al. Reforming higher specialist training in the United Kingdom - a step along the continuum education. *Med.Educ.* 1999; 33 (1): 28-33.
2. Belogurova V.A. Nauchnaya organizatsiya uchebnogo protsesssa: Uchebnoe posobie dlya vuzov [Scientific organization of educational process: Handout for universities]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 448 (in Russian).
3. Atanov G.A. Vozrozhdenie didaktiki – zalog razvitiya vysshei shkoly [Revival of didactics - the key to highest school development]. Donetsk; 2013. 176. (in Russian)
4. Callahan M., Fein O., Battleman D. A practice-profiling system for residents. *Academic Medicine.* 2002; 77(1): 34-39.
5. Boendermaker P.M. Schuling J., Meyboom-de Jong B.M. et al. What are the characteristics of the competent general practitioner trainer? *Fam.Pract.* 2000; 17 (6): 547-553.
6. Zimnyaya I.A. Klyuchevye kompetentnosti kak rezultativno-tselevaya osnova kompetentnostnogo podkhoda v obrazovanii [Key competences as the result-aimed basis of competence approach in education]. Moscow; 2014. 10 (in Russian).
7. Dunkelberg S., van den Bussche H., Verbeck A., Niemann D. Comparison of two different educational concepts in general practice. *Z.Arztl.Fortbild. Qualitatssich.* 2000; 94 (9). 765-772.
8. Hilton S., Carter Y.H. Academic careers in general practice and primary care. *Med. Educ.* 2000; 34 (11). 910-915.

УДК 618.1/9:378.146/.147  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).152

М.А. Егорова, А.В. Чурилов, Ю.А. Талалаенко, Е.Д. Миревич

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ НА КАФЕДРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ КАК СПОСОБ АКТИВИЗАЦИИ УЧЕБНО-ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ

В условиях современности перед высшей школой стоит важнейшая задача - повышать качество подготовки специалистов. Это связано с предъявлением новых требований к системе высшего профессионального образования условиями развития современного общества. Необходимо постоянно совершенствовать учебный процесс в связи со сменой социальных ценностей, приоритетов [1]. Радикального изменения требует тактика и стратегия обучения в вузе. Компетентностью в совокупности с умением клинически мыслить должен обладать современный выпускник медицинского вуза.

Будущий специалист должен достичь такого уровня профессиональной компетенции, который создаст условия для саморазвития личности, профессиональной и социальной реализации творческих способностей. То есть осуществляется переход к концепции личностно ориентированного образования [2, 3].

В связи с этим наиболее актуальной является разработка оптимальных методов обучения, гарантирующих формирование у студентов высшей медицинской школы более глубоких знаний, обеспечивающих им качественное выполнение профессиональной деятельности врача широкого профиля.

Специфическая составляющая клинического мышления отражает именно медицинские знания и умения. Неспецифическая, логическая составляющая включает в себя закономерности продуктивного мышления. Таким образом, логичным шагом развития педагогической практики и требованием времени является развитие клинического мышления студентов медицинского вуза. Следует отметить, что самостоятельная познавательная деятельность учащихся, их творческое мышление как ключевой элемент результата образования и являются характерными особенностями клинического мышления.

Развитие активных методов обучения, в том

числе использование ситуационных задач, обусловлено именно тем, что перед обучением поставлены цели не только по усвоению студентами знаний, но и по формированию клинического мышления с развитием творческих и коммуникативных способностей, определению личностного подхода к возникшей проблеме [4].

К качеству профессиональной подготовки студентов медицинских вузов относится не только количество полученных знаний, но и возможность применения этих знаний для решения многочисленных, стоящих перед врачом диагностических, лечебных и профилактических задач. Ведь умение найти выход из самой сложной клинической ситуации самостоятельно в первую очередь определяется степенью развития клинического мышления [2, 5].

На кафедре акушерства и гинекологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО на практических занятиях широко используются ситуационные задачи, являющиеся активной формой современного обучения.

Ситуационная задача представляет собой конкретную клиническую ситуацию, изложенную кратко, но содержащую достаточно информации для оценки и решения. Во время решения студенты осуществляют анализ и обсуждение микроситуации. Преподавателем проводится активизация участия студентов отдельными вопросами.

Целью использования ситуационных задач является закрепление полученных знаний, используя концепции и новые знания во время рассмотрения реальных жизненных ситуаций. Кроме того, студентам предоставляется возможность продемонстрировать свои знания, в том числе требующие усовершенствования. Основным преимуществом разбора ситуационных за-

дач является концентрация внимания учащихся на реальных ситуациях. Участникам предоставляется возможность работать и индивидуально, и в малых группах.

Примеры задач, разбираемых на наших занятиях, подбирались как преподавателем, так и самими учащимися. Эти примеры брались как из собственного клинического опыта, так и из историй болезней и родов, медицинских карт, клинических журналов, опыта учащихся.

Ситуационные задачи позволяют заинтересовать аудиторию. Они заостряют внимание студентов на отдельных проблемах, готовят к творческому восприятию материала. Подбор достаточно характерной и острой ситуации, соответствующей тематике проводимого практического занятия, способствует сосредоточить внимание учащихся.

Закрепить новые знания, полученные во время занятия, усовершенствовать уже полученные профессиональные умения и активизировать обмен знаниями – такие дидактические задачи решаются при разборе ситуационных заданий, активизирующих учебно-познавательную деятельность студента, побуждающих к активной мыслительной и практической деятельности в процессе овладения материалом. При этом активность преподавателя и студентов является необходимой составной частью практического занятия. Необходимыми для профессиональной деятельности знаниями, умениями и навыками студенты овладевают благодаря их активной деятельности, которая направляется педагогом. Это способствует развитию творческих способностей, умению самостоятельно решать проблему.

Наиболее распространенными способами реализации проблемного подхода в обучении являются ситуационные задачи и задания исследовательско-поискового типа. Проблемные ситуационные клинические задачи классифицируются на следующие типы [6]:

1. Задачи, которые позволяют допускать только решение вероятностное. Это является достаточно характерным для медицины, которая не является точной наукой. При этом студенты воспроизводят рассуждения, выстраивают логические связи, ориентируя обоснования на утверждение и их взаимозависимость.
2. Задачи, которые имеют неопределенность в вопросе. Они ведут к необходимости рассуждений по установлению причинно-следственных связей, утверждений, обоснований и признаков на разных стадиях течения заболевания.

3. Задачи, имеющие избыточные исходные данные, а также содержащие информацию, не используемую для диагностики и лечения заболевания. Такие задания имеют «информационный шум», который студент должен последовательно исключить из своей мыслительной деятельности для нахождения верного ответа.

4. Задачи с нехваткой исходных данных. Для их решения важно получить из анамнеза заболевания, инструментальных и лабораторных исследований дополнительные сведения. После самостоятельного получения студентом этой значимой информации появляется возможность осуществления диагностики и назначения терапии.

5. Задачи с частично неправильными данными в условии, включающими: данные результатов исследований разными методами; параметры, взятые на разных этапах течения болезни; введенные данные по смежным заболеваниям и т.п. Студентам для решения таких задач необходимо исключить противоречия, уточнить адекватные состоянию пациента данные, что будет способствовать правильным выводам и ответу.

6. Задачи, для решения которых дается ограниченное время, моделирующие неотложные медицинские ситуации. Решение данного вида задач ставит своей целью отработать быстроту постановки диагноза, осуществления лечебных мероприятий.

7. Задачи, для решения которых необходимо использование предметов с необычной для них функцией, решение которых способствует формированию «врачебной смекалки» в нетипичных ситуациях.

К преимуществам рассмотрения ситуационных задач относятся возможность преподавателем оценки объема изученного студентами материала, изучение случаев из практики делает обучение более осмысленным и приближенным к реальной жизни, прекрасная методика для обучения решения проблемных ситуаций, высокая вовлеченность студентов в активную работу, способствуя их взаимодействию между собой.

К недостаткам могут быть отнесены возможность вызывать чувство «неловкости» у студентов при рассмотрении слишком реалистичных примеров, особенно если последние встречались в практике студентов, а также большой временной интервал, необходимый для изучения случаев из практики. Ярко выраженный практический характер ситуационной задачи является ее специфическим маркером, при этом для ее ре-



шения необходимо конкретное знание предмета, а зачастую и несколько смежных дисциплин. Например, для решения задачи по гинекологии необходимы знания нормальной анатомии человека, патологической анатомии человека, нормальной физиологии человека и т.д. Обязательным является проблемный вопрос, сформулированный так, чтобы студент был заинтересован найти на него ответ.

Мы проводили разбор задач следующими способами:

- анализ проблемы, позволяющий проанализировать ситуацию или определить источник проблемы;
- ответ на сфокусированные вопросы;
- ответ на вопросы с широким спектром ответов, когда студенты могут высказать свою личную мысль, отвечая на вопрос;
- решение проблемы: студенты предлагают варианты решения ситуации.

При разборе в малых группах желательным было создание короткой презентации своего случая для демонстрации для другой группы. Обязательным являлось подведение итогов преподавателем после разбора задач.

Опыт разбора ситуационных задач демонстрирует способствование последних развивать навыки самостоятельной деятельности, разви-

вать способность ориентироваться в изучаемом материале, повышать уровень функциональной грамотности, формировать ключевые компетентности, готовить к профессиональному выбору.

Проведенный анализ успеваемости студентов Донецкого национального медицинского университета за 2014-2017 годы показал, что в результате решения проблемных ситуационных задач на практических занятиях по акушерству и гинекологии имеет место позитивная тенденция показателей мыслительной деятельности студентов: возросла самостоятельная познавательная деятельность учащихся и творческое мышление как ключевой элемент результата образования.

Таким образом, сложным и многофакторным процессом является формирование клинического мышления у студентов медицинского вуза при решении ситуационных задач. Приобретение знаний, развитие логического компонента в клиническом мышлении врача должно быть осознанно управляемым при обучении студентов. Применение ситуационных задач по акушерству и гинекологии расширяет возможности обучающихся и способствует развитию клинического мышления при освоении медицинской специальности.

*М.А. Егорова, А.В. Чурилов, Ю.А. Талалаенко, Е.Д. Миревич*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

#### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ НА КАФЕДРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ КАК СПОСОБ АКТИВИЗАЦИИ УЧЕБНО-ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ**

На кафедре акушерства и гинекологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» на практических занятиях широко используются ситуационные задачи, являющиеся активной формой современного обучения.

Целью использования ситуационных задач является закрепление полученных знаний, используя концепции и новые знания во время рассмотрения реальных жизненных ситуаций. Кроме того, студентам предоставляется возможность продемонстрировать свои знания, в том числе требующие усовершенствования. Основным преимуществом разбора ситуационных задач является концентрация внимания учащихся на реальных ситуациях.

Опыт разбора ситуационных задач демонстрирует способствование последних развивать навыки самостоятельной деятельности, развивать способность

ориентироваться в изучаемом материале, повышать уровень функциональной грамотности, формировать ключевые компетентности, готовить к профессиональному выбору. Проведенный анализ успеваемости студентов ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» за 2014-2017 годы показал, что в результате решения проблемных ситуационных задач на практических занятиях по акушерству и гинекологии имеет место позитивная тенденция показателей мыслительной деятельности студентов: возросла самостоятельная познавательная деятельность учащихся и творческое мышление как ключевой элемент результата образования.

**Ключевые слова:** ситуационные задачи, творческое мышление, познавательная деятельность.

M.A. Egorova, A.V. Churilov, Y.A. Talalayenko, E.D. Mirovich

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

#### USE OF SITUATIONAL TASKS AT THE DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY AS A METHOD OF ACTIVATION THE STUDENTS' LEARNING AND COGNITIVE ACTIVITY

At the Department of Obstetrics and Gynecology at SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University» situational tasks, which are an active form of modern teaching, are widely used in practical classes.

The purpose of using situational tasks is to consolidate the lessons learned, using concepts and new knowledge during the examination of real life situations. In addition, students are given the opportunity to demonstrate their knowledge, including those, which require improvement. The main advantage of the analysis of situational tasks is to focus students' attention on real life situations.

The experience of the analysis of situational tasks demonstrates the contribution of the latter into the de-

velopment of independent activity skills, development of the ability to orientate in the studied material, improvement of functional literacy level, formation of key competencies and preparation for professional choice. The analysis of the students' progress at SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University» for 2014-2017 years showed, that as a result of solving situational problems in practical classes in obstetrics and gynecology, there is a positive tendency in indicators of students' mental activity: both students' independent cognitive activity and creative thinking have increased as a key element of the result of education.

**Key words:** situational tasks, creative thinking, cognitive activity.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казакова А.Г. Основы педагогики высшей школы. М.: ИПО ПРОФИЗДАТ; 2000. 124.
2. Парохонский А.П. Развитие продуктивного мышления студентов посредством стимулирования самостоятельной работы. Современные наукоемкие технологии. 2009; 9: 129-130.
3. Горшунова Н.К. Инновационные технологии в подготовке врача в системе непрерывного профессионального образования. Фундаментальные исследования. 2009; 2: 86-88.
4. Ступина С.Б. Технологии интерактивного обучения в высшей школе: Учебно-методическое пособие. Саратов: Издательский центр «Наука»; 2009. 52.
5. Гатауова М.Р. Применение инновационных методов обучения педиатрии для студентов факультета общей медицины. Инновации в науке. 2013; 23: 137-140.
6. Артюхина А.И., Чумаков В.И. Интерактивные методы обучения в медицинском вузе: Учебное пособие. Волгоград: ВолГМУ; 2011. 32.

#### REFERENCES

1. Kazakova A.G. Osnovy pedagogiki vysshey shkoly [Fundamentals of education of higher school]. M.: IPO PROFIZDAT; 2000. 124 (in Russian).
2. Parahonskiy A.P. Razvitie produktivnogo myshleniya studentov posredstvom stimulirovaniya samostoyatelnoy raboty [Development of productive thinking of students by means of independent work stimulation]. Sovremennyye naukoemkie tehnologii. 2009; 9: 129-130 (in Russian).
3. Gorshunova N.K. Innovatsionnyye tehnologii v podgotovke vracha v sisteme nepreryivnogo professionalnogo obrazovaniya [Innovative technologies in training of doctors in the system of continuous professional education]. Fundamentalnyye issledovaniya. 2009; 2: 86-88 (in Russian).
4. Stupina S.B. Tehnologii interaktivnogo obucheniya v vysshey shkole: Uchebno-metodicheskoe posobie [Technologies of interactive training at higher school: Educational and methodical manual]. Saratov: Izdatelskiy tsentr «Nauka»; 2009. 52 (in Russian).
5. Gatauova M.R. Primenenie innovatsionnykh metodov obucheniya pediatrii dlya studentov fakulteta obshchey meditsiny [Application of methods in teaching pediatrics to the students of the general medicine faculty]. Innovatsii v nauke; 23:137-140 (in Russian).
6. Artyuhina A.I., Chumakov V.I. Interaktivnyye metody obucheniya v meditsinskom vuze: Uchebnoe posobie [Interactive methods of teaching at medical university: Education guidance]. Volgograd: VolGMU; 2011. 32 (in Russian).

УДК 616-036.2:378.046.4+04:378.147  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).198

Е.И. Беседина<sup>1</sup>, В.А. Мельник<sup>1</sup>, Ю.А. Лыгина<sup>1</sup>, А.Р. Коцюмба<sup>1</sup>, А.Б. Лыгин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Центр первичной медико-санитарной помощи №5 г. Макеевки

## ФОРМИРОВАНИЕ БАЗЫ ЗНАНИЙ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ» С УЧЕТОМ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА

Как известно, идея о развитии компетенций наиболее интенсивно развивается в системе профессионального образования [1]. Все возрастающая потребность в быстром переходе молодых специалистов врачей эпидемиологов от этапа ученичества к практической работе предъявляет также новые требования к их знаниям, профессиональным умениям, усложнению, появлению новых функций в должностных обязанностях. В связи с этим становится очевидной необходимость перехода образовательного процесса дипломированных, но не имеющих опыта практической работы специалистов – ординаторов, интернов и курсантов циклов первичной специализации по специальности «Эпидемиология» от кредитного (ориентированного на нормирование содержательных единиц) к его альтернативе – компетентностно-ориентированному [1-3].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обосновать необходимость применения компетентностного подхода в процессе формирования базы знаний при реализации учебно-методического комплекса в преподавании специальности «Эпидемиология» на последипломном этапе обучения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основу концепции высшего профессионального последипломного обучения на кафедре организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии были положены разработанные сотрудниками кафедры учебно-методические комплексы по соответствующим специальностям (эпидемиология, бактериология, организация и управление здравоохранением и др.) и виду обучения слушателей (профессиональная переподготовка, повышение квалификации, тематическое усовершенствование, интернатура и ординатура).

В работе был задействован механизм реализации «феномена компетентности» в сфере высшего профессионального образования с некоторыми дополнительными предпосылками развития специалиста, с учетом его собственного творческого потенциала и базисного образования. Кроме того, в процессе обучения применялись методы подготовки компетентных специалистов: задачный подход, имитационно-моделирующий, проектный и контекстный способы обучения, интеграция учебной и исследовательской работы.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существующая ныне база общемедицинских знаний является необходимым, но недостаточным условием формирования специалиста, способного самостоятельно выполнять профессиональные обязанности с первого дня работы. Традиционный «кредитный» подход подразумевает насыщение обучающихся возможно наиболее полным фактологическим набором, связанный, прежде всего, с имевшими ранее место определенными трудностями в получении информации по отдельным узкоспециализированным профессиональным разделам. Однако, бурное развитие информационных технологий устраняет большинство препятствий в получении конкретной фактологической информации и сейчас на первый план выходит умение специалиста применить фактологические знания на практике.

Ряд зарубежных авторов (Fernandez N., Dory V., Ste-Marie L.G., Colbert C.Y., French J.C., Herring M.E., Dannefer E.F. и др.) называют следующие определяющие компоненты, формирующие основу четкого описания образовательных це-

лей, составления образовательных программ и формирования критериев оценки на основе компетентностного подхода [3-5]:

- компонентный состав компетенции и ее связь с компетенциями более общего порядка;
- виды деятельности, в которых данная компетенция реализуется;
- социальный контекст, в котором данная компетенция реализуется;
- задачи, решаемые посредством данной компетенции, стратегии решений этих задач, продукт решения задачи;
- дескрипторы (описания) уровня владения компетенцией, теоретически обоснованные и практически подтвержденные;
- система измерений как градуирование дескрипторов владения умениями, составляющими компетенцию, имеющая теоретическую основу, предполагающая достаточное количество уровней для адекватного отражения успехов учащихся и обладающая такими характеристиками, как гибкость и связность с точки зрения содержания;
- методика оценки владения компетенцией обучающимися на основе разработанных дескрипторов, в том числе ориентированную на разработчиков тестов;
- способы формирования компетенции, учитывающие способы приобретения компетенции обучающимися и роль преподавателей в ее формировании;
- цели и принципы составления учебных программ.

Таким образом, началом реализации компетентностного подхода в обучении эпидемиологов-практиков является определение фактологического состава формируемой образовательной программы.

Основными такими компонентами будут являться:

- вид деятельности (работа врача эпидемиолога);
- социальный контекст (осуществление надзорной, противоэпидемической и профилактической функций в общей системе организации здравоохранения);
- перечень задач, решаемых в рамках данной компетенции, стратегии их решения и продукты их решения, как главные критерии правильности деятельности специалиста, используемые для общественного и самоконтроля.

Исходя из предшествующего опыта преподавания данной специальности, целесообразным представляется следующий состав фактологического материала:

- нормативно-правовое обеспечение деятельности врача-эпидемиолога, его права и обязанности;

- особенности документооборота в практике врача-эпидемиолога и используемое программное обеспечение;

- сущность и содержание санитарно-эпидемиологического мониторинга, его общественная значимость и его место в системе общественного здравоохранения;

- элементы эпидемического процесса, их оценка и стратегии преодоления санитарно-эпидемиологического неблагополучия;

- частные стратегии деятельности службы при отдельных видах инфекционных эксцессов;

- критерии эффективности (общие изменения уровней заболеваемости, смертности, временной и стойкой нетрудоспособности населения, и частные – полная или частичная ликвидация последствий того или иного инфекционного эксцесса).

С другой стороны, многие авторы в качестве одного из основополагающих факторов эффективности усвоения учащимися учебного материала называют оптимальное структурирование набора фактов. Изучаемые понятия, законы, теории должны характеризоваться как система взаимосвязанных элементов. При изучении того или иного объекта следует указывать, в какую систему он входит в качестве элемента и как он связан с другими элементами этой системы. Всё это позволит освободить учащихся от необходимости держать в памяти большой объём фактического материала, что приобретает особую актуальность в условиях беспрерывно растущего потока информации.

Следовательно, представленный для изучения фактологический материал должен быть разбит на логически завершённые блоки, доступные для запоминания по объёму, и описывающие одну изучаемую проблему в разнообразных её аспектах. Ряд таких смысловых блоков должен быть объединён в единый информационный модуль, хотя отдельные элементы такого модуля могут быть изложены частью в ходе практических занятий, частью в лекционном материале, а частью оставлены для самостоятельного изучения.

Следующим фактором повышения эффективности усвоения знаний является высокая мотивация и самомотивация обучающихся, которая напрямую связана с актуальностью предлагаемого фактологического материала. В свете этих соображений становится понятной необходимость поддержания формируемой базы знаний в актуальном состоянии. Это подразумевает постоянное отслеживание новой информации во всех доступных источниках и своевременный пересмотр как содержания учебного материала, так и его структурирования.

Переход в конструировании содержания образования от «знаний» к «способам деятельности» предполагает изменение принципов формирования базы знаний (лекционный курс, практические занятия, темы для самостоятельного изучения) в обратном направлении: исходя из требований работодателя (в нашем случае – государства, в лице Министерства Здравоохранения и его функционального подразделения – Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора), выраженных в моделях образовательных стандартов в рамках модульно-компетентностного подхода, к списку фактологических знаний, необходимых для осуществления профессиональных компетенций. При этом усвоение части общемедицинских знаний может быть возложено на предыдущие этапы подготовки специалистов.

С учетом того, что в условиях переходного периода одномоментное формирование компетентностных стандартов по всем специальностям силами МЗ представляется затруднительным, предварительное формирование таких образовательных моделей может быть возложено на соответствующие профильные кафедры последиplomного образования, с последующей передачей этих функций органам практического здравоохранения.

На основании вышеизложенных соображений, формирование учебного плана на кафедре организации высшего образования управления здравоохранением и эпидемиологии в настоящее время представляется в следующей последовательности приоритетов:

- в первую очередь изучаются действующие нормативно-правовые основы деятельности специалистов эпидемиологов преимущественно в условиях практических занятий.
- затем предпочтение отдается организационным вопросам осуществления эпидемиологами профессиональных обязанностей с изложением учебного материала в виде лекций с последующим разбором на практических занятиях.
- не менее важные, но подробно изученные на предыдущих этапах обучения вопросы частной эпидемиологии, относящиеся к действиям против конкретных инфекционных агентов и угроз, частично излагаются в лекционном курсе, а частично предлагаются для самостоятельного изучения.

В соответствии с изложенными принципами на кафедре организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии сформированы учебные планы, программы, лекционный материал, методические указания к практическим занятиям и тематические разделы для успешно реализованной и динамично развивающейся информационно-образовательной среды в рамках дистанционного обучения.

Следует отметить, что в предыдущие годы построение и структурирование учебного плана проходило обратным путем: преимущество отдавалось подробному изучению вопросов частной эпидемиологии, тогда как изучение практических аспектов работы (нормативно-правового обеспечения, документооборота и технического обеспечения) возлагалось на самостоятельное приобретение дополнительных знаний уже на рабочем месте. Это способствовало медленному становлению молодых специалистов как профессионалов, и требовало развитого института «наставничества» на местах, что создавало дополнительную нагрузку на уже работающих специалистов, а также благоприятствовало закреплению в практике научно необоснованных, а иногда и откровенно устаревших «традиционных» методов работы.

## **Выводы**

В результате проведенной работы нами обоснована необходимость применения компетентностного подхода в процессе формирования базы знаний при реализации учебно-методического комплекса в преподавании специальности «Эпидемиология» на последиplomном этапе обучения.

Использование модульно-компетентностных образовательных моделей, основанных на предложенных нами принципах обучения, в практике последиplomной подготовки врачей-эпидемиологов позволяет существенно повысить уровень профессиональной готовности молодых специалистов, сократить период их адаптации в условиях самостоятельной практической деятельности и уменьшить на руководителей подразделений нагрузку, связанную с «наставничеством» на рабочем месте.

Е.И. Беседина<sup>1</sup>, В.А. Мельник<sup>1</sup>, Ю.А. Лыгина<sup>1</sup>, А.Р. Коцюрба<sup>1</sup>, А.Б. Лыгин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

<sup>2</sup>Центр первичной медико-санитарной помощи №5 г. Макеевки

### ФОРМИРОВАНИЕ БАЗЫ ЗНАНИЙ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ» С УЧЕТОМ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА

В статье представлена информация, основанная на опыте преподавания дисциплины «Эпидемиология» слушателям факультета интернатуры и последипломного обучения на кафедре организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии. Требования к профессиональному образованию молодых специалистов формируются соответственно потребности практического здравоохранения в формировании у них новых знаний, профессиональ-

ных умений, увеличению объема их должностных обязанностей. В связи с этим возрастает настоятельная необходимость перехода традиционного процесса подготовки не имеющих опыта практической работы дипломированных специалистов (ординаторов, интернов и др.) к компетентностно-ориентированному.

**Ключевые слова:** компетентностный подход, профессиональное образование, интерны, ординаторы, эпидемиология.

Е.И. Besedina<sup>1</sup>, V.A. Melnik<sup>1</sup>, Yu.A. Lygina<sup>1</sup>, A.R. Kotsyurba<sup>1</sup>, A.B. Lygin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

<sup>2</sup>Primary Health Care Centre №5, Makeevka

### FORMATION OF THE KNOWLEDGE BASE FOR POSTGRADUATE STUDIES ON SPECIALITY «EPIDEMIOLOGY» BASED ON THE COMPETENCY-BASED APPROACH

The article presents information based on the experience of teaching the discipline «Epidemiology» to students of faculty of internship and postgraduate studies at the Department of Higher Education, Health Management and Epidemiology. The requirements for the professional education of young specialists are formed according to the need for practical Healthcare Service in the

formation of new knowledge, professional skills, and increase in their official duties. In this regard, there is an urgent need to change the traditional process of training graduates (medical residents, interns, etc.) who do not have practical experience to competency-oriented.

**Key words:** competency-based approach, professional education, interns, medical residents, epidemiology.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Матухин Д.Л., Низкодубов Г.А. Компетентностный подход в системе высшего профессионального образования. Язык и культура. 2013; 1 (21): 83-89.
2. Гельман В.Я., Хмельницкая Н.М. Компетентностный подход в преподавании фундаментальных дисциплин в медицинском вузе. Образование и наука. 2016; 4 (133): 33-45.
3. Fernandez N., Dory V., Ste-Marie L.G., Chaput M., Charlin B., Boucher A. Varying conceptions of competence: an analysis of how health sciences educators define competence. Medical Education. 2012; 46: 357-365. doi:10.1111/j.1365-2923.2011.04183.x.
4. Jolly B. Shining light on competence. Medical Education. 2012; 46 (4): 346-348. doi:10.1111/j.1365-2923.2011.04203.x.
5. Colbert C.Y., French J.C., Herring M.E., Dannefer E.F. Fairness: the hidden challenge for competency-based postgraduate medical education programs. Perspectives on Medical Education. 2017; 6 (5): 347-355. doi:10.1007/s40037-017-0359-8

### REFERENCES

1. Matuhin D.L., Nizkodubov G.A. Kompetentnostnyj podhod v sisteme vysshego professional'nogo obrazovaniya [Competence approach in higher professional education]. Jazyk i kul'tura. 2013; 1 (21): 83-89 (in Russian).
2. Gel'man V.Ja., Hmel'nickaja N.M. Kompetentnostnyj podhod v prepodavanii fundamental'nyh disciplin v medicinskom vuze [Competence approach in teaching of basic science in medical University]. Obrazovanie i nauka. 2016; 4 (133): 33-45 (in Russian).
3. Fernandez N., Dory V., Ste-Marie L.G., Chaput M., Charlin B., Boucher A. Varying conceptions of competence: an analysis of how health sciences educators define competence. Medical Education. 2012; 46: 357-365. doi:10.1111/j.1365-2923.2011.04183.x.
4. Jolly B. Shining light on competence. Medical Education. 2012; 46 (4): 346-348. doi:10.1111/j.1365-2923.2011.04203.x.
5. Colbert C.Y., French J.C., Herring M.E., Dannefer E.F. Fairness: the hidden challenge for competency-based postgraduate medical education programs. Perspectives on Medical Education. 2017; 6 (5): 347-355. doi:10.1007/s40037-017-0359-8

УДК: 378.244.6-004.9+61-057.875  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).188

**А.Г. Джоджуа, М.Б. Первак, Р.В. Басий, С.М. Тетюра**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СРЕДА КАК СРЕДСТВО ПОДГОТОВКИ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ПЕРВОМУ ЭТАПУ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИТОГОВОЙ АТТЕСТАЦИИ – КОМПЛЕКСНОМУ ТЕСТОВОМУ ЭКЗАМЕНУ**

На современном этапе развития общества большее значение приобретает использование современных информационных технологий в формировании открытых образовательных систем для высших учебных заведений (ВУЗ) [3].

Информационная среда, созданная на базе высокотехнологических средств информатизации, видится как составная часть процесса профессионального обучения и саморазвития студентов в ВУЗе [1].

Исследования последних лет показывают, что автоматизированная система контроля знаний, внедренная в открытые образовательные системы учреждений высшего образования, приобретает заслуженную популярность, при этом она способна реалистично оценивать и корректировать учебную деятельность студентов на основе эффективной обратной связи, создавать оптимальные условия для формирования самооценки студентов, создавать диапазон различных видов стимулов для профессионального развития [2].

В современных условиях подготовка и проведение государственной итоговой аттестации (ГИА) выпускников зависит от ряда объективных и субъективных факторов, которые накладывают отпечаток на показатели успеваемости по основным профильным дисциплинам и определяют специфические подходы к реализации методов контроля знаний и умений выпускников.

### **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

В ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М Горького» на протяжении многих лет реализуется двухэтапная система государственной итоговой аттестации: на первом этапе проводится комплексный тестовый экзамен (КТЭ) по специальности, на втором - практически-ориентированный экзамен. В утвержденных программах ГИА по спе-

циальностям указаны компетенции, сформированность которых должны быть проверены с помощью тестовых заданий и/или у постели больного (или в другой профессионально-ориентированной ситуации).

Для подготовки студентов выпускных курсов всех факультетов к первому этапу ГИА разработана специальная комплексная программа с использованием информационно-образовательной среды «Moodle» (ИОС). Опыт ее реализации не только подтвердил необходимость такой программы, но и позволил активизировать внутренние резервы профильных выпускных кафедр, деканатов, учебно-методического отдела университета [4].

В структуру этой программы были включены следующие этапы: создание открытых баз данных с тестовыми заданиями (ТЗ) для комплексного тестового экзамена по профильным и смежным дисциплинам, организация и проведение промежуточного тестового контроля с использованием буклетов, индивидуальный тренинг на сайте ИОС и итоговое предварительное доэкзаменационное тестирование по ТЗ открытых баз [4].

Для осуществления вышеуказанной программы проведена подготовительная работа по созданию актуальных открытых баз тестов для студентов выпускных курсов. Для этих целей были привлечены эксперты - ведущие преподаватели кафедр университета, которые составили базы ТЗ по следующим специальностям: «лечебное дело», «стоматология», «педиатрия», «медико-профилактическое дело», «фармация». Параллельно были созданы необходимые технические условия и программные средства для тренинг-тестирования на сайте ИОС, тесты были адапти-

рованы к требованиям ИОС. Общее количество ТЗ в открытых базах составило:

- по специальности «стоматология» – 1114;
  - по специальности «лечебное дело» – 907;
  - по специальности «педиатрия» – 576;
  - по специальности «медико-профилактическое дело» – 618 ;
  - по специальности «фармация» – 1216 ;
- Всего: 4431.

Это позволило оптимизировать процесс индивидуальной подготовки каждого студента по профильным и смежным дисциплинам.

Первый этап подготовки студентов выпускных курсов к КТЭ был проведен в феврале 2017 г. с применением подготовленных буклетов тестовых вопросов на бумажных носителях. По результатам проведения этого этапа были зафиксированы следующие результаты: на медицинских факультетах №№ 1 и 2 средний процент правильных ответов составил 67,0% и 60,8%, соответственно. На медицинском факультете № 3 по специальности «педиатрия» и «медико-профилактическое дело» средний результат был несколько ниже и составлял 56,2% и 57,3%, соответственно. Студенты стоматологического и фармацевтического факультетов показали средний результат на уровне 57,3% и 51,7%, соответственно.

Второй этап подготовки к КТЭ заключался в 8-недельном тренинг-тестировании студентов на сайте информационно-образовательной среды. Для каждой специальности были представлены специализированные программные средства со всеми ТЗ открытых баз. Запланировано проведение ежедневного индивидуального тренинга из расчета тестирования с помощью 100 ТЗ, не менее 5 раз в неделю.

За указанный 8-недельный период на сайте ИОС в тренинге фактически приняли участие 1196 студентов, что составило 53,7% от планируемого количества.

Наиболее выраженная активность студентов медицинских факультетов № 1 и № 2 была зафиксирована на 1 и 5 неделе тренинга, и составила 77,1% и 88,9%, соответственно.

На медицинском факультете № 3 (специальность «педиатрия») максимальное количество студентов, которые проходили тестирование, было выявлено на 5-й и 8-й неделе, что составило в среднем 41,5% и 50,9% от должного количества, соответственно.

По медицинскому факультету № 3 (специальность «медико-профилактическое дело») и фармацевтическому факультету наибольший процент участия в тренинге был зафиксирован на 4-й и 8-й неделе - 81,5% и 60,5%, соответственно.

Среди студентов стоматологического факультета максимальный уровень активности был отмечен с 1-й по 5-ю неделю тренинга и колебался от 56,5% до 72,6%.

В целом, за 8-недельный период тренинга на ИОС было зарегистрировано 3068 тестирований, что составило в среднем 11,0 тестирований на 1 студента-участника.

Динамика результатов тренинга студентов выпускных курсов представлена на рисунке 1 и рисунке 2, где отмечены результаты тестирования в начале (на 1-й неделе) и в конце (на 8-й неделе) тренинга.

Так, за 8-недельный период удельный вес студентов, которые дали правильные ответы на 80% и более предъявленных ТЗ увеличился в среднем по университету с 26,8% до 46,1% от общего числа участвующих в тренинге, в том числе:

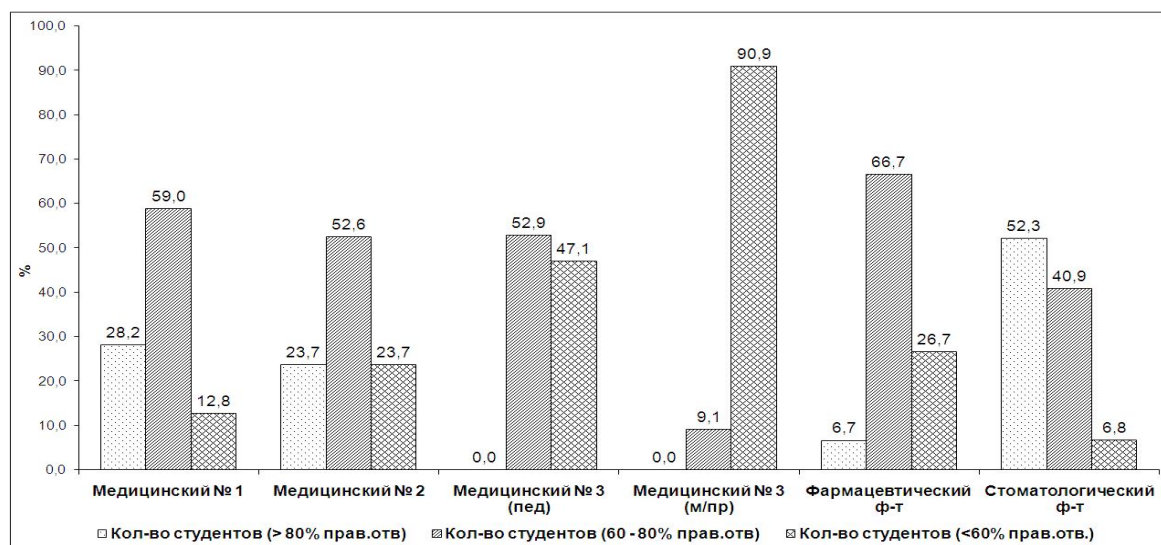
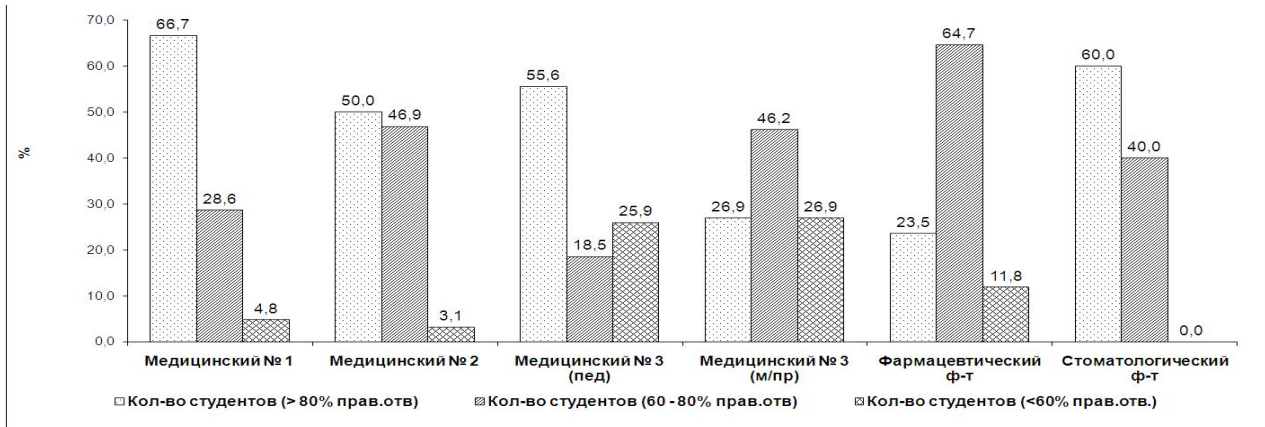


Рис. 1. Результаты тестирования студентов выпускных курсов за первую неделю тренинга.





**Рис. 2.** Результаты тестирования студентов выпускных курсов за восьмую неделю тренинга.

- на медицинском факультете № 1 - с 28,2% до 66,7%,
- на медицинском № 2 - с 23,7% до 50%,
- на медицинском № 3 (специальность «педиатрия») - с 0% до 55%,
- на медицинском № 3 (специальность «медико-профилактическое дело») - с 0% до 26,9%,
- на фармацевтическом - с 6,7% до 23,5%,
- на стоматологическом - с 52,3% до 60%.

Удельный вес студентов, которые по результатам тренинга правильно ответили не менее, чем на 60 % и не более, чем на 80% предъявленных тестовых заданий по университету в среднем составил 40,1% от общего количества прошедших тестирование. Количество студентов, давших менее 60% верных ответов, снизилось по университету в среднем с 23,8% до 14,1% от общего количества зарегистрированных на ИОС студентов.

Проведенные тренинги позволили на 3 этапе программы получить более высокие результаты, чем на первом этапе, когда были использованы печатные буклеты тестов.

Так, по результатам 3 этапа подготовки на медицинских факультетах № 1 и № 2 средний удельный вес правильных ответов составил 78,0% и 70,2%, соответственно.

На медицинском факультете № 3 (специальности «педиатрия» и «медико-профилактическое дело») средний результат был несколько ниже, чем на медицинских факультетах №№ 1 и 2, и составил 64,4% и 66,9%, соответственно. Студенты стоматологического и фармацевтического факультетов показали результаты тестирования на уровне 70,3% и 63,5%, соответственно.

Такие итоги, очевидно, обусловлены повы-

шением мотивации к успешной сдаче комплексного тестового экзамена в преддверии его проведения и результатами тренинга.

Анализ результатов проведенного комплексного тестового экзамена в рамках ГИА подтвердил высокий уровень подготовки выпускников 2017 года. Об этом свидетельствует достаточно высокий средний процент правильных ответов на предъявленные задания, рассчитанный по факультетам и специальностям:

- по медицинскому факультету № 1 - 82,1%;
- по медицинскому факультету № 2 - 77,2%;
- по медицинскому факультету № 3 (специальность «педиатрия») - 74,2%;
- по медицинскому факультету № 3 (специальность «медико-профилактическое дело») - 74,6%;
- по фармацевтическому факультету - 69,4%;
- по стоматологическому факультету - 77,9%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2016-2017 учебном году в ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» была успешно реализована программа целенаправленной индивидуальной подготовки студентов выпускных курсов к сдаче комплексного тестового экзамена с применением современных компьютерных технологий – информационно-образовательной среды. Использование последней позволило оптимизировать систему подготовки к ГИА, реализовать индивидуальные возможности и способности студентов, создать хорошую мотивацию для успешной сдачи государственного экзамена по специальности, свести экзаменационные риски получения плохих результатов ГИА к минимальным значениям.

А.Г. Джоджуа, М.Б. Первак, Р.В. Басий, С.М. Тетюра

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

### ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СРЕДА КАК СРЕДСТВО ПОДГОТОВКИ ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА К ПЕРВОМУ ЭТАПУ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИТОГОВОЙ АТТЕСТАЦИИ – КОМПЛЕКСНОМУ ТЕСТОВОМУ ЭКЗАМЕНУ

В статье описан опыт применения информационно-образовательной среды «Moodle» при подготовке студентов выпускных курсов медицинских, стоматологического и фармацевтического факультетов к комплексному тестовому экзамену как первому этапу государственной итоговой аттестации. Использование информационно-образовательной среды позволило оптимизировать систему подготовки к аттестации,

реализовать индивидуальные возможности и способности студентов, создать мотивацию для успешной сдачи государственного экзамена по специальности, свести экзаменационные риски плохих результатов к минимальным значениям.

**Ключевые слова:** информационно-образовательная среда, тестирование, государственная итоговая аттестация.

A.G. Jojua, M.B. Pervak, R.V. Basii, S.M. Tetyura

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

### INFORMATION EDUCATIONAL ENVIRONMENT AS A MEANS OF PREPARING MEDICAL UNIVERSITY GRADUATES TO THE FIRST STAGE OF STATE FINAL EXAMINATION – COMPLEX TEST EXAMINATION

The article describes the experience of using information educational environment “Moodle” in order to prepare graduate students of medical, dental and pharmaceutical departments for a complex test examination as the first stage of State Final Examination. Using information educational environment allowed to optimize the system of preparation for examination, to deliver indi-

vidual abilities and capacities of students, to create motivation for successful passing state professional examination, to reduce the examination risks of poor results to minimum values.

**Key words:** information educational environment, testing, State Final Examination.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Скибицкий Э.Г. Информационно-образовательная среда вуза: цель или средство в обеспечении качества образования [Электронный ресурс]. URL: [https://www.edit.muh.ru/content/mag/trudy/06\\_2009/06.pdf](https://www.edit.muh.ru/content/mag/trudy/06_2009/06.pdf) (дата обращения: 20.03.2018).
2. Остроумова Е.Н. Информационно-образовательная среда вуза как фактор профессионально-личностного саморазвития будущего специалиста. *Фундаментальные исследования*. 2011; 4: 37-40.
3. Гулякин Д.В. Роль информационно-коммуникационных технологий в формировании социально-информационной компетентности. *Современные информационные технологии*. 2009; 10: 121-123.
4. Богданов Б.А., Джоджуа А.Г., Казаков В.Н., Первак М.Б., Басий Р.В., Тетюра С.М. Особенности подготовки и проведения комплексного тестового экзамена при государственной аттестации выпускников в высшем учебном заведении медицинского профиля в условиях военного конфликта. *Медицина военного времени. Донбасс 2014-2015: сборник научных трудов, посвященных 85-летию Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького 29-30 октября 2015. Донецк; 2015; выпуск 2: 202-204.*

## REFERENCES

1. Skibickij Je.G. Informacionno-obrazovatel'naja sreda vuza: cel' ili sredstvo v obespechenii kachestva obrazovaniya [Information and educational environment of the university: a goal or means in ensuring the quality of education] [Elektronnyj resurs]. Available at: [https://www.edit.muh.ru/content/mag/trudy/06\\_2009/06.pdf](https://www.edit.muh.ru/content/mag/trudy/06_2009/06.pdf) (accessed: 20.03.2018) (in Russian).
2. Ostroumova E.N. Informacionno-obrazovatel'naja sreda vuza kak faktor professional'no-lichnostnogo samorazvitija budushhego specialista [Information and educational environment of the university as a factor in the professional and personal self-development of the future specialist]. *Fundamental'nye issledovanija*. 2011; №4: 37-40 (in Russian).
3. Guljakin D. V. Rol' informacionno – kommunikacionnyh tehnologij v formirovanii social'no – informacionnoj kompetentnosti [The role of information and communication technologies in the formation of social and information competence]. *Sovremennye informacionnye tehnologii*. 2009; №10: 121-123 (in Russian).
4. Bogdanov B.A., Dzhodzhua A.G., Kazakov V.N., Pervak M.B., Basii R.V., Tetyura S.M. Osobennosti podgotovki i provedeniya kompleksnogo testovogo ekzamina pri gosudarstvennoj attestatsii vypusknikov v vysshem uchebnom zavedenii meditsinskogo profilya v usloviyakh voennogo konflikta. [Peculiarities of preparing and conducting a complex test exam at the state certification of graduates in a higher educational establishment of a medical profile in the conditions of a military conflict]. *Meditsina voennogo vremeni. Donbass 2014-2015 [Wartime medicine. Donbass 2014-2015]: sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennykh 85-letiyu Donetskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta im.M.Gor'kogo 29-30 oktyabrya 2015. Donetsk; 2015; vypusk 2: 202-204* (in Russian).

УДК 618.1/5-053.6  
DOI: 10.26435/UC.V013(28).229

Э.Б. Яковлева, С.В. Чермных, И.В. Бабенко-Сорокопуд, С.Г. Демишева, А.А. Корж

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

### ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

Ознакомить студентов мед вузов, врачей общего профиля с этиологией, патогенезом, клиникой, диагностикой гипоталамического синдрома пубертатного периода, стандартными и альтернативными схемами лечения и динамического наблюдения девочек-подростков с данной патологией.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – это патологический симптомокомплекс, выражающийся полигландулярной дисфункцией с нарушением обменных трофических процессов, менструального цикла, нарушениях сердечно-сосудистой, нервной системы и возникающий в результате дисфункции гипоталамуса и сопряженных с ним структур центральной нервной системы в период полового созревания [1].

Гипоталамус – относительно небольшая область в основании мозга, расположенная над гипофизом и несколько сзади него. Несмотря на малые размеры, гипоталамус – крайне сложная структура с многообразными функциями, в число которых входят регуляция полового поведения, контроль за температурой тела, течением вегетососудистых реакций и многие другие. Каждая из этих функций ассоциирована преимущественно с одним или несколькими зонами гипоталамуса.

Гипоталамус обладает половой специфичностью: в гипоталамусе мужского организма имеется только тонический центр регуляции гонадотропной функции, в женском – циклический центр, локализующийся в переднем гипоталамусе. Такая сложность строения делает гипоталамус женского организма более уязвимым к повреждающим факторам [7].

Некоторые анатомические особенности гипоталамуса делают его уязвимым при ряде патологических процессов в ЦНС. Гипоталамус имеет наиболее развитую сосудистую сеть, отличающуюся высокой проницаемостью для крупных белковых молекул. Это облегчает проник-

новение через сосудистую систему гипоталамуса токсических и нейротропных агентов (вирусов). Близость расположения ядер гипоталамуса к ликвороносным путям способствует получению химической информации из организма и облегчает удаление продуктов жизнедеятельности, но это делает гипоталамус чувствительным к колебаниям внутричерепного давления в желудочках мозга.

Распространенность ГСПП среди подростков 82,4 больных на 1000, у мальчиков 16,8, у девочек 131,3 на 1000, за последние 20 лет он возрос в 2 раза и зависит от экологической обстановки: чаще встречается в условиях промышленного города с многокомпонентным загрязнением среды – 99,3 на 1000 подростков [3, 5, 9].

Гипоталамическая недостаточность у детей 7-15 лет встречается в 5% случаев, причем 75% ее приходится на препубертатный и пубертатный период. Гипоталамус детей более чувствителен к регуляции по типу обратной связи со стороны половых желез, чем гипоталамус взрослых людей. У детей центр регуляции половой функции в гипофизотропной зоне гипоталамуса находится в тесной анатомической близости от центра регуляции жирового обмена, в процессе роста организма эти центры отдаляются.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К этиологическим факторам ГСПП относятся психотравмирующие ситуации, черепно-мозговые травмы (ГСПП может возникнуть через 6 и более месяцев после травмы), менингит, интоксикации, тяжелые или часто повторяющиеся вирусные заболевания (грипп, ОРВИ, корь, герпес), тонзиллярная инфекция и другие очаги латентной инфекции, чрезмерная умственная нагрузка, родовая травма (реализующаяся в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома). В литературе имеются указания на то, что главная роль в возникновении данной па-

тологии принадлежит систематическому переданию и наследственной предрасположенности к ожирению – гипоталамический синдром возникает вторично. Действительно, чрезмерное высококалорийное питание, неправильный пищевой режим могут приводить к дислипидемии у детей, к стойкому возбуждению центров гипоталамуса, первично контролирующих массу тела. Данные о генетической передаче ожирения во многом противоречивы. Вероятность развития ожирения у ребенка составляет 40-50% при наличии ожирения у одного из родителей, но частота возрастает до 70-80% при ожирении у обоих родителей [2, 3, 5, 7, 9]. Однако некоторые авторы считают, что для развития выраженного ожирения наличия только лишь экзогенно-конституциональных факторов недостаточно; ведущую роль играет патология гипоталамо-гипофизарной системы.

Избыточное питание в первые годы и месяцы жизни и даже в эмбриональном периоде способствует формированию в подкожном депо повышенного количества жировых клеток, в связи с чем у этих детей возникает гиперцеллюлярная форма ожирения.

Имеются указания на этиологическую связь между хронической фето-плацентарной недостаточностью, внутриутробными инфекциями, угрожающим прерыванием беременности, гестозом, и развитием в дальнейшем ГСПП. Осложненное течение беременности может привести к нарушению в становлении коррелятивных взаимоотношений в системе эндокринных желез [9].

Кроме того, пубертатный период сам по себе является предрасполагающим к развитию гипоталамической дисфункции, начинается созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, происходит развитие терминальных окончаний аксонов и аборизация отростков нейронов. Благодаря этому развиваются синаптические связи, и облегчается передача нервных импульсов в нейросекреторные нейроны, секретирующие люлиберины, которые поступают с током крови по портальной системе в аденогипофиз [3, 9].

В развитии ГСПП принимает участие система гипоталамус-гипофиз-яичники-надпочечники и жировая ткань. В ответ на этиологическое воздействие происходит увеличение синтеза и выброса в-эндорфинов, приводящее к уменьшению выделения дофамина, следствием чего является нарушение циклической (цирхоральной) секреции ЛГ. В результате нарушается процесс фолликулогенеза в яичниках и развивается кистозная атрезия фолликулов. В свою очередь в кистозно атрезии фолликулах нарушается синтез стероидов в сторону уменьшения образования конечного продукта – эстрогенов и накопле-

ния его предшественников – андрогенов. Уменьшение эстрогенов по механизму обратной связи вызывает увеличение выделения ЛГ и повышение его базального уровня в крови [7, 9].

На нарушение регуляции функции яичников оказывает большое влияние избыточная жировая ткань, в которой повышенное количество андрогенов яичникового происхождения интенсивно метаболизируются в эстрогены.

Повышенный уровень экстрагонадных эстрогенов приводит к нарушению чувствительности передней доли гипофиза к люлиберину, что усугубляет нарушение механизма обратной связи и является вторым фактором, определяющим хроническое повышенное выделение ЛГ. Экстрагонадные эстрогены ответственны за развитие гиперпластических процессов в эндометрии и, кроме того, способствуют гиперплазии самих адипоцитов [8].

В развитии метаболических нарушений важную роль играет нарушение функции надпочечников. Под влиянием повышенного образования в-эндорфинов увеличивается выделение АКТГ и пролактина, усиливается синтез кортизола, способствующего ожирению и определяющему характер распределения жира. Гиперкортицизм содействует формированию таких симптомов как гипергликемия, гипертензия, появление полос растяжения на коже. Воздействие повышенного уровня андрогенов на яичник проявляется увеличением числа атрезиирующихся фолликулов, утолщением и склерозом капсулы и стромы коркового слоя, т.е. формированием поликистозных яичников – морфологического субстрата нарушения менструального цикла и гиперандрогении, что влечет за собой значительные нарушения формирования репродуктивной системы, стойкую ановуляцию и увеличение риска бесплодия в будущем [3].

## КЛИНИКА

Клиническая картина ГСПП характеризуется наличием ряда синдромов одновременно. Это приводит к полисимптомности висцеральных нарушений, как правило, с наличием вегетативных дисфункций, эндокринной дисгармонии и нарушения метаболизма. Вначале поражение внутренних органов носит функциональный характер, с развитием в последующем дистрофических изменений.

Основные диагностические признаки ГСПП по степени их относительной значимости для скрининговых исследований: ожирение, стрии белые, стрии розовые, гирсутизм, увеличение щитовидной железы, головные боли, субфебрилитет, головокружение и обмороки, повышенная утомляемость, сонливость, потливость, ги-

перипигментация кожи, повышенный аппетит, колебания АД.

При всем этом подростки имеют абсолютно здоровый вид и часто выглядят старше своих лет и производят мнимое впечатление пышущих здоровьем. В большинстве случаев отличаются высоким ростом. Избыточная масса может достигать 40 кг. Конечности, и верхние, и нижние, отличаются полнотой.

У девочек может проявиться легкая вирилизация, появление растительности на лице и других частях тела по мужскому признаку, окрашивание сосков и малых половых губ в темно-коричневый цвет, чаще всего менструация становится нерегулярной.

Развитие симптоматики отмечается, как правило, в возрасте от 10 до 18 лет, причем чаще заболевание начинается в 11-13 лет. Изучение роста и массы тела свидетельствует о более раннем, чем в популяции, пубертатном скачке роста, причем если в 11-12 лет больные превышают своих здоровых сверстниц на 10-15 см, то к 17-18 годам эта разница уменьшается. Высокорослость, возникающая у части больных связана с повышенной секрецией гормона роста. Ускорение темпов роста подтверждается и опережением костного возраста на 2-4 года. Для девочек с ГСПП характерно ожирение, нарушение менструального цикла чаще по типу олигоменореи, различная вегетативная симптоматика, лабильность давления [1]. Постоянным симптомом ГСПП является наличие полос растяжения на коже живота, молочных железах, бедрах, ягодицах, боковых поверхностях туловища, в подмышечных, подколенных ямках, в поясничной области, причем их количество не зависит от степени ожирения, цвет стрий от белого до багрово-красного. У пациенток длительно (более 6 мес.) страдающих ГСПП одновременно встречаются бледные и более насыщенные полосы растяжения. Часто девушки с ГСПП имеют выраженное нарушение жирового обмена. Подкожный жировой слой распределен обычно равномерно, с несколько усиленным отложением в области молочных желез, живота и бедер.

## ДИАГНОСТИКА

Гирсутизм нередко сопровождает ГСПП. Большую роль при гирсутизме играет периферический метаболизм андрогенов с повышенной реакцией волосяных фолликулов на нормальный уровень андрогенов [3, 4, 7]. Показан подсчет гирсутного числа.

Неврологический статус больных характеризуется неврозоподобными состояниями, что выражается в головной боли, общей слабости, головокружении, сонливости, плаксивости, раз-

дражительности и других вегетативных нарушениях таких как – асимметрия артериального давления, умеренная артериальной гипертензии, субфебрилитет и вегетососудистые кризы. Показана оценка психического, эмоционального состояния и качества сна, учет исходного вегетативного статуса.

Недостаточность периферической вегетативной системы связана с конституционально-приобретенными особенностями этой группы больных. В основе вегетососудистой дистонии лежат рассогласование между церебральными и периферическими механизмами вегетативной регуляции функций, а также эндокринная дисфункция и нарушения в соотношении специфических систем мозга. При изучении электроэнцефалограмм больных ГСПП выявляются общемозговые изменения различной степени выраженности до дезорганизованного типа и нарушения на уровне дизэнцефальных структур мозга с ослаблением функциональной активности коры. ГСПП нередко сопровождается психическими расстройствами, иногда носящими психогенный характер. Психические нарушения представлены преимущественно аффективными расстройствами. Показана электроэнцефалограмма с функциональными пробами; реоэнцефалография.

При рентгенологическом обследовании черепа и турецкого седла у большинства пациенток выявляются различные изменения. Обнаруживаются признаки повышенного внутричерепного давления, которые на рентгенограмме определяются в виде «пальцевых вдавлений» на внутренней поверхности костей свода черепа, признаки повышения давления внутри турецкого седла: истончение четырехугольной пластинки турецкого седла или псевдотрещина, нарушения процессов окостенения проявляется признаками краниостеноза и формированием «малого» турецкого седла. Также у части больных с ГСПП имеется тенденция к увеличению сагиттального размера гипофизарной ямки, уменьшению глубины турецкого седла [5, 7].

У половины пациентов с ГСПП определяются изменения на глазном дне: узкие извитые артерии, широкие полнокровные вены, бледность диска зрительного нерва. Неврологическая симптоматика скудная. Отмечается слабость конвергенции, анизокория, горизонтальный нистагм, девиация языка, асимметрия глазных щелей и носогубной складки, повышение или понижение возбудимости, асимметрия глазных рефлексов и т.д. состояние больных характеризуется эмоциональной лабильностью, головными болями, слабостью, раздражительностью, снижением памяти.

При гинекологическом осмотре обращает на себя внимание выраженность вторичных половых признаков у большинства пациенток. Половая формула по Таннеру: Ах3, Ма3, Р3. Наружные половые органы развиты правильно, по женскому типу, в ряде случаев отмечается их гиперпигментация. При бимануальном (ректально-абдоминальном) обследовании матка определяется по средней линии, подвижная, безболезненная, размеры чаще меньше возрастной нормы. Пальпация яичников затруднена из-за выраженного подкожного жирового слоя.

Размеры матки у пациенток с ГСПП с возрастом уменьшается относительно здоровых девочек. У 11 и 13 летних пациенток все размеры матки резко увеличены, в 13 лет матка увеличена в меньшей степени. У пациенток 14-16 лет ширина матки имеет близкую к показателям у здоровых, длина в пределах возрастных норм, передне-задний размер уменьшен. Для 17-летних пациенток характерно уменьшение матки, особенно в передне-заднем размере. Во всех возрастных группах среднее значение длины и ширины яичников, а также объем яичников оказались увеличены. УЗИ показывает наличие множественных мелкокистозных изменений в яичниках (диаметром 0,4-0,5 см) и утолщение капсулы, отсутствие зреющих фолликулов [7, 8]. Показана оценка меноциклограммы.

Изучению гормонального статуса больных ГСПП посвящены работы многих авторов. При ГСПП определяется нарушение нейротрансмиттерной регуляции тройных функций гипофиза, повышение уровня в-эндорфинов, не исключена первичная недостаточность дофаминергической системы гипоталамуса и чрезмерная активация серотонинергической, наблюдается гиперактивация системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, повышение АКТГ, кортизола, ДГА-С, альдостерона, вазопрессина, ангиотензина или содержания в суточной моче 17-КС, 17-ОКС. По некоторым данным при ГСПП имеет место снижение уровня трийодтиронина Т3, Т4св [6].

Острая стадия заболевания характеризуется следующими гормональными нарушениями: повышение уровня ЛГ, пролактина, АКТГ, ФСГ во 2 фазе цикла. Соответственно повышается содержание кортизола, альдостерона, тестостерона. Регистрируются резкие колебания соматотропного гормона, прогестерона, инсулина и тройных гормонов. Зависимость гормонального профиля от фаз менструального цикла в первые годы заболевания сохранена.

В хронической стадии ГСПП (примерно через 3 года от начала заболевания) снижается активность гипоталамуса и соподчиненных звеньев

репродуктивной системы. Снижается уровень АКТГ, кортизола, альдостерона, нарушается суточная секреция соматотропина, ФСГ, прогестерона, тестостерона, эстрадиола. Наблюдается гиперинсулизм. Показано биохимическое исследование крови (глюкоза крови, липидные фракции, триглицериды, общий белок, билирубин).

Функция яичников при ГСПП изменена. Нарушение образования и выделения нейротрансмиттеров в надгипоталамической области передних или медиобазальных структур гипоталамуса нарушает ритм выделения люлиберина и выброса ЛГ из клеток передней доли гипофиза. Следствием этого является ановуляторная дисфункция яичников с нарушением процесса фолликулогенеза. Функциональные нарушения яичников довольно часто сопровождаются анатомическими изменениями по типу поликистозного их перерождения. Как правило поликистозные изменения в яичниках определяются у девушек длительно страдающих ГСПП. Их развитие можно расценивать как вторичный процесс, проявляющийся в реакции овариальной ткани на нарушение функции гипоталамо-гипофизарной области [7,9].

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ГСПП

В литературе отсутствует единый взгляд на целесообразность лечения больных, страдающих ГСПП, считая его «пубертатным эпизодом», по истечению которого якобы наступает выздоровление. Другие авторы предлагают проводить лечение только при тяжело протекающей форме ГСПП, третьи считают лечение обязательным [7, 8].

Исходя из патогенеза ГСПП, а именно первичного нарушения функции гипоталамических структур, терапевтические мероприятия должны быть в первую очередь направлены на ликвидацию имеющихся изменений в подбугорье и улучшение трофики гипоталамуса. Целесообразно лечение проводить совместно с невропатологом. Учитывая, что ГСПП является полиэтиологическим заболеванием, каждую больную необходимо обследовать, при выявлении острых и хронических воспалительных очагов инфекции проводить санацию очага.

В настоящее время применяются различные методы терапии при ГСПП, включающие антибактериальную, дегидратационную, витаминотерапию, седативную и рассасывающую терапию, антиконвульсанты (препараты, улучшающие периферическое кровообращение и микроциркуляцию).

Рекомендовано устранение избыточной массы тела с применением мочегонных и анорек-

сических средств, физические методы лечения. Известен также метод комплексной немедикаментозной терапии с использованием дозированного голодания, психотерапии, направленной на формирование навыков правильного пищевого поведения. Обязательным условием является ограничение в пище количества поваренной соли. Если говорить о диете, то нужно ориентироваться на низкокалорийное ее направление, с понижением содержания углеводов и животных жиров. Противопоказано мучное и сладкое. Сахар следует заменить сахарозаменителями и продуктами с их содержанием. Следует использовать принцип пятиразового питания. Обязательны регулярные разгрузочные дни, но при этом исключают из рациона фрукты, богатые глюкозой. Не стоит полностью вычеркивать из рациона животные жиры, так как в обратном случае может возникнуть дефицит стероидов и витамина D, вследствие нехватки холестерина, необходимого для их синтеза. Применение только диеты и физической дозированной нагрузки не ликвидирует ожирения при ГСПП, голодание без патогенетической терапии даже приводит к ухудшению состояния.

По некоторым данным при отсутствии клинического эффекта от негормональной терапии при нарушении менструальной функции используют гормональное лечение (низкодозированные КОК, гестагены), а в случае неэффективности консервативного лечения – клиновидная резекция при вторичной дисфункции яичников и стойких вегетативных расстройствах [7, 8].

Применение гормонов для лечения нарушений менструальной функции у девочек-под-

ростков не оправдано, т.к. причина кроется в нарушении церебральной функции, а дисфункция органов – мишеней и яичников вторична. Терапия кломифеном не показана из-за способности этого препарата повышать уровень ЛГ. Клиновидная резекция при поликистозе яичников центрального генеза неэффективна [7, 9].

Периодичность повторных осмотров врачом (детским-подростковым гинекологом): во время лечения 1 раз в месяц. В период ремиссии и наблюдения 1 раз в 3-6 месяцев. Критерии снятия с учета (у детского гинеколога): стойкая ремиссия в течение двух лет; возраст 18 лет; беременность.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, ГСПП – это сложная патология, основным патогенетическим фактором которого является дисбаланс нейротрансмиттеров. Нарушения в системе регуляции менструальной функции у больных с ГСПП приводят к поликистозному изменению яичников. Применяемая терапия не всегда является патогенетической, что побуждает продолжать поиск оптимального лечения данного синдрома. Учитывая неблагоприятные отдаленные последствия ГСПП, все девочки и девушки, страдающие этим заболеванием, должны до 18 лет находиться на диспансерном учете в кабинетах детской и подростковой гинекологии; им должна проводиться соответствующая терапия, по достижению 18 лет передавать их гинекологу-эндокринологу репродуктивного периода для активного наблюдения, а при необходимости и лечения совместно с невропатологом.

*Э.Б. Яковлева, С.В. Чермных, И.В. Бабенко-Сорокопуд, С.Г. Демешева, А.А. Корж*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

## ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Цель лекции – ознакомить с материалом (этиология, патогенез, клиника, диагностика гипоталамического синдрома пубертатного периода, стандартные и альтернативные схемы лечения и динамического наблюдения девочек-подростков с данной патологией), который может быть использован при проведении циклов очной и последипломной подготовки студентов мед вузов, врачей общего профиля, врачей-акушеров-гинекологов, оказывающих специализированную помощь девочкам, детских-подростковых гинекологов.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) – это патологический симптомокомплекс, возникающий в результате дисфункции гипоталамуса и сопряженных с ним структур центральной нерв-

ной системы в период полового созревания.

Пубертатный период сам по себе является предрасполагающим к развитию гипоталамической дисфункции, когда начинается созревание нейронов и аксонов гипоталамуса, происходит развитие терминальных окончаний аксонов и аборизация отростков нейронов.

В литературе отсутствует единый взгляд на целесообразность лечения больных с данной патологией. В настоящее время применяются различные методы терапии при ГСПП, включающие антибактериальную, дегидратационную, витаминотерапию, седативную и рассасывающую терапию, антиконвульсанты (препараты, улучшающие периферическое кровообращение и микроциркуляцию), психотерапию, направлен-

ную на формирование навыков правильного пищевого поведения, восстановление менструальной функции. Применяемая терапия не всегда является патогенетической.

**Ключевые слова:** гипоталамический синдром, пубертатный период, дисфункция гипоталамуса, девочки-подростки, менструальная функция.

*E.B. Yakovleva, S.V. Chermnykh, I.V. Babenko-Sorokopud, S.G. Demisheva, A.A. Korzh*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### **HYPOTHALAMIC SYNDROME OF THE PUBERTAL PERIOD**

The purpose of the lecture is to introduce the material (etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis of hypothalamic syndrome of the pubertal period, standard and alternative schemes of treatment and case follow-up of tween girls with this pathology), which can be used in carrying out cycles of internal and postgraduate training of medical students, general practitioners, obstetrics and gynecology doctors, providing specialized assistance to girls, pediatric adolescent gynecologists.

Hypothalamic syndrome of the pubertal period (GSPP) is a pathological symptom complex that occurs as a result of hypothalamic dysfunction and associated structures of the central nervous system during puberty.

Pubertal period itself is predisposing to the development of hypothalamic dysfunction, when the maturation

of neurons and axons of the hypothalamus begins, the development of terminal endings of axons and neuronal processes abonzation.

In the literature, there is no single view on the advisability of treating patients with this pathology. Currently, various methods of therapy for GSPP are used, including antibacterial, dehydration, vitamin therapy, sedative and resorption therapy, anticonvulsants (drugs that improve peripheral blood circulation and microcirculation), psychotherapy aimed at forming proper eating habits, menstrual function restoration. The therapy used is not always pathogenetic.

**Key words:** hypothalamic syndrome, pubertal period, hypothalamic dysfunction, tween girls, menstrual function.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гончаров Н.П., Дедов И.И., Колесникова Г.С. Клинико-диагностические аспекты макропролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2008; 4: 24-28.
2. Кравцова О.В., Храмова Е.Е., Пигарева Л.Н. Влияние ожирения на репродуктивное и соматическое здоровье девушек. Актуальные проблемы педиатрии: Сб. матер. IV Конгр. педиатров России. 2010: 439.
3. Уварова Е.В., Хашченко Е.П. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010.; 1: 67-76.
4. Бармина И.И. Макропролактинемия: клинические проявления, диагностика и тактика ведения: Автореф. дис. ... канд мед. наук: 14.00.03 эндокринология. М.; 2009. 15.
5. Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. М., 2006: 568-580.
6. В.В. Долгих, Е.Е. Храмова, Е.И. Макеева [и др.] Репродуктивное здоровье девочек и девушек: метод. пособие. Иркутск; 2009. 41.
7. Хашченко Е.П., Уварова Е.В. Гипоталамическая дисфункция у девочек пубертатного периода. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; 4: 35-47.
8. Коваренко М.А., Рюаткина Л.А. Гипоталамический синдром пубертатного периода или пубертатный метаболический синдром? Ожирение и метаболизм. 2006; 3: 21-24.
9. Макеева Е.И. Нарушения состояния репродуктивной системы у девушек с т-микропролактинемиями гипопиза и их коррекция агонистами дофамина: дис. .канд. мед. наук. Иркутск; 2007. 100.

#### **REFERENCES**

1. Goncharov N.P., Dedov I.I., Kolesnikova G.S. Kliniko-diagnosticheskie aspekty makroprolaktinemii. Problemy endokrinologii. 2008; 4: 24-28 (in Russian).
2. Kravtsova O.V., Khramova E.E., Pigareva L.N. Vliyanie ozhireniya na reproduktivnoe i somaticheskoe zdorov'e devushek. Aktual'nye problemy pediatrii: Sb. mater. IV Kongr. pediatrov Rossii. 2010: 439 (in Russian).
3. Uvarova E.V., Khashchenko E.P. Gipotalamicheskaya disfunktsiya: etiopatogenez i klinika (obzor literatury). Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2010.; 1: 67-76 (in Russian).
4. Barmina I.I. Makroprolaktinemiya: klinicheskie proyavleniya, diagnostika i taktika vedeniya: Avtoref. dis. ... kand med. nauk: 14.00.03 endokrinologiya. M.; 2009. 15 (in Russian).
5. Kokolina V.F. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya. M., 2006: 568-580 (in Russian).
6. V.V. Dolgikh, E.E. Khramova, E.I. Makeeva [i dr.] Reproduktivnoe zdorov'e devochek i devushek: metod. posobie. Irkutsk; 2009. 41 (in Russian).
7. Khashchenko E.P., Uvarova E.V. Gipotalamicheskaya disfunktsiya u devochek pubertatnogo perioda. Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2010; 4: 35-47 (in Russian).
8. Kovarenko M.A., Ruyatkina L.A. Gipotalamicheskii sindrom pubertatnogo perioda ili pubertatnyi metabolicheskiy sindrom? Ozhirenie i metabolismm. 2006; 3: 21-24 (in Russian).
9. Makeeva E.I. Narusheniya sostoyaniya reproduktivnoi sistemy u devushek s t-mikroprolaktinomami gipofiza i ikh korrektsiya agonistami dofamina: dis. .kand. med. nauk. Irkutsk; 2007. 100 (in Russian).