

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

№ 1 (30), 2019

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)

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

№ 1 (30), 2019

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 01.03.2019

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Г. Гавриляк, Е.Н. Чеботарева, А.С. Дзюбан, Н.Ю. Паниева, Д.С. Паниев ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....	5	А.Н. Колесников, Л.И. Ахильгова, В.Д. Слепушкин, Е.А. Кучеренко, Е.И. Гридасова, Л.Г. Кварацхелия «СПОКОЙНЫЙ, СОЗНАТЕЛЬНЫЙ И СОТРУДНИЧАЮЩИЙ» ПАЦИЕНТ В РЕАНИМАЦИИ КАК СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	72
А.А. Оприщенко, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, А.А. Штутин, И.В. Коктышев ОСОБЕННОСТИ РАННИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ГОЛЕНИ.....	11	Ю.И. Коценко, Е.А. Статинова СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СИСТЕМНУЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ В ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА.....	80
В.Д. Слепушкин, А.Н. Колесников, Л.И. Ахильгова, Е.А. Кучеренко, Т.А. Мустафин ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	18	К.В. Поляков ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ ABEL AYERZA ДО НАШИХ ДНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	87
Е.В. Корж, Н.А. Подчос, А.Ф. Завгородний, М.В. Сергиенко, О.Е. Передерий ТОКСОПЛАЗМОЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ.....	26	В.В. Глинкин, И.В. Василенко, В.А. Клемин МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ КРЫСЫ ДЕКСАМЕТАЗОНА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ.....	94
Г.А. Городник, В.И. Черний, И.А. Андропова, К.В. Назаренко, М.А. Андропова, К.Г. Городник, И.А. Сидоренко, В.А. Марчук, И.И. Ребковец, С.П. Мирошник, Е.Б. Сердюк ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ В ОТВЕТ НА НЕЙРОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ.....	35	Е.А. Чебалина, В.Н. Жидких, А.И. Салоникиди, А.А. Соколова СЛУЧАЙ ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ.....	97
Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, И.А. Плахотников, Т.С. Игнатенко, С.В. Туманова, И.А. Мильнер, Я.Ю. Смирнова, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина СОДЕРЖАНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬЦИЙПРОТЕКТИНА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ.....	43	М.А. Андропова., Д.Ю. Сайко, Е.А. Статинова, Л.Г. Реруш БОЛЕЗнь ОЛБРАЙТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	102
А.А. Оприщенко, А.А. Штутин, И.В. Коктышев ТАКТИКА ПЛАСТИЧЕСКОГО ЗАКРЫТИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ.....	48	И.П. Вакуленко, М.Б. Первак, А.Л. Оборнев, Е.В. Котлубей, О.В. Губенко РЕАЛИЗАЦИЯ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	106
О.Н. Домашенко, В.А. Гридасов, О.О. Демкович, Е.А. Слюсарь, Ю.М. Смуток КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ 2018 ГОДА В ДОНЕЦКЕ.....	54	А.А. Потапов, М.И. Ежелева СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В СИСТЕМЕ ОБУЧЕНИЯ НА КАФЕДРАХ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....	110
Р.Ф. Махмутов, Е.В. Золото, В.Г. Воробьева, М.Ю. Бусурин, А.И. Бобровицкая, Л.А. Захарова КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЧАСТЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ.....	58	А.А. Васильев, Н.Л. Смирнов, И.К. Ельский ИНТЕРАКТИВНЫЕ СЕМИНАРЫ В ПРЕПОДАВАНИИ ХИРУРГИИ.....	115
А.Д. Зубов, А.А. Бережная, Л.Н. Антонова РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ШЕЙНОЙ РАДИКУЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	62	О.В. Швыдкий, Е.Н. Тарасенко, Н.П. Паниева ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА КАК ОСНОВНОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СОВРЕМЕННОГО СПЕЦИАЛИСТА.....	118
		ПРОФЕССОРУ КИРЬЯКУЛОВУ ГЕОРГИЮ СТЕПАНОВИЧУ 85 ЛЕТ!.....	122

УДК 616.611-002-036.12+616.24-007.271]-08-035-092
DOI: 10.26435/UC.V011(30).219

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, В.Г. Гавриляк³, Е.Н. Чеботарева²,
А.С. Дзюбан², Н.Ю. Паниева¹, Д.С. Паниев¹

¹ ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

² Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

³ ФГБУ «1472 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, Крым, Российская Федерация

ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Проблема коморбидности/мультиморбидности является доминирующей в современной клинической кардиологии [7]. Стабильная стенокардия (СС) и гипертоническая болезнь (ГБ) являются составляющими самой частой коморбидности у кардиологического контингента больных и по разным оценкам достигает 60–80% [5].

Однако на сегодняшний день большинство исследований носят преимущественно мононозо-логический характер, что не позволяет в полной мере проанализировать факторы риска, прогнозы развития какой-либо одной нозологии, эффективно решать вопросы их профилактики и лечения [1].

Продолжаются поиски новых направлений медикаментозного и немедикаментозного лечения такой патологии. Одним из компонентов комплексной лечебно-профилактической терапии является уже известная и хорошо зарекомендовавшая интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНБГТ), обладающая комплексом позитивных противоишемических свойств [2–3]. В последние годы дальнейшее ее развитие и совершенствование привело к созданию гипокси-гиперокситерапии (ГГТ), выгодно отличающейся от ИНБГТ [6–7].

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе влияния нескольких терапевтических направлений (традиционного медикаментозного, традиционного с метаболитопронными средствами в липосомальной форме, традиционного и липосомального с ИНБГТ и традиционного и липосомального с ГГТ) на клинические параметры ишемическо-гипертензивного синдрома у гипертензивных больных СС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 219 больных СС и ГБ, которые были ознакомлены с дизайном, целью, задачами, длительностью исследования, частотой визитов и после получения соответству-

ющих разъяснений и ответов на вопросы, добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. Исследование проводилось в рамках научно-исследовательских тем кафедры пропедевтической и внутренней медицины ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» «Применение интервальной нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении моноорганной и сочетанной терапевтической патологии», «Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении мононозологической и мультинозологической терапевтической патологии», а также комплексированной темы «Разработка и оптимизация методов органопротекции при заболеваниях сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы и их сочетании» с 2009 по 2018 годы.

Критерии включения: возраст больных и здоровых от 42 до 56 лет, эссенциальный характер гипертензивного синдрома, ГБ 1-2 стадии и 1-3 степени, СС 1-2 функциональных классов, хроническая сердечная недостаточность 1-2А стадии (по Василенко-Стражеско).

Верификацию СС и установление ее функционального класса осуществляли посредством холтеровского кардиомониторирования с лестничными пробами (кардиомониторы «Cardio Tens», «Meditech», Венгрия и «Кардиотехника»-04-АД-3(М), «Incart», Россия); велоэргометрии (велоэргометр «Ergometrics 900», «Jaeger», Германия), и/или (по показаниям) чреспищеводной электрокардиостимуляции (стимулятор «Servo-card SC 100 T-Hellige», Германия).

Методом случайной выборки больные были

рандомизированы в 4 статистически гомогенные группы наблюдения, которые не различались между собой по полу ($\chi^2=0,7$, $p=0,3$; $\chi^2=1,9$, $p=0,08$; $\chi^2=0,1$, $p=0,9$; $\chi^2=1,1$, $p=0,09$), возрасту ($t=0,7$, $p=0,2$; $t=1,1$, $p=0,13$; $t=1,3$, $p=0,09$; $t=0,5$, $p=1,8$), продолжительности ($t=1,8$, $p=0,06$; $t=0,3$, $p=0,6$; $t=0,5$, $p=0,4$; $t=0,1$, $p=0,8$) и клиническим проявлениям стенокардитического и гипертензивного синдромов ($\chi^2=1,4$, $p=0,08$; $\chi^2=0,9$, $p=0,2$; $\chi^2=0,5$, $p=0,2$; $\chi^2=1,8$, $p=0,06$).

В 1-ю группу наблюдения включены пациенты, которые получали только традиционное медикаментозное лечение гипертензивного и ишемического синдромов, предписанное действующими стандартами.

Пациенты 2-ой группы в дополнении к аналогичной терапии получали липосомальные препараты как компонент противоишемической/антигипоксической терапии. «Липин» (липосомальный фосфатидилхолин) по 0,5 г внутривенно капельно утром на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия. «Липофлакон» (27,5 мг липосомального лецитина-стандарта и 0,75 мг кверцетина вечером) внутривенно вече-

ром (производственное объединение «Биолек», Харьков, Украина). В дополнении 0,5 г «Липина» вводили ингаляционно при помощи ультразвукового небулайзера. Базовый курс лечения составил 10 дней. В последующем аналогичные курсы липосомального лечения проводились 4 раза в год по 10 дней каждый.

3-ей группе наблюдения проводилась как стандартная, так и липосомальная терапия, но в сопровождении с сеансами ИНБГТ в режиме 5x5x5 (универсальный гипокси-гипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия-США).

4-ой группе наблюдения проводилась как стандартная, так и липосомальная терапия, но в сопровождении с сеансами ГТТ (универсальный гипокси-гипероксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия-США). Использовали модифицированную методику Глазачева О.С. [2-3]. Процедуры ГТТ начинали с подачи через маску гипоксической смеси с 11% концентрацией кислорода (5-7 минут), затем 2-3 минуты подавали гипероксическую газовую смесь с 30% (до 40%) кислорода. Длительность гипоксического воздействия и последующей гипероксии зависела от индиви-

Таблица.

Динамика основных клинических показателей

Основные клинические показатели	Этапы	Группы больных			
		1-я группа (n=73)	2-я группа (n=72)	3-я группа (n=74)	4-я группа (n=71)
Частота приступов стенокардии за сутки	I	3,1±0,05	3,0±0,03	3,2±0,05	3,1±0,08
	II	2,9±0,09	2,6±0,07	2,1±0,06 ^{3,7}	1,5±0,04 ^{3,5,6,7}
Частота безболевого ишемии миокарда за сутки	I	6,7±0,07	6,8±0,06	6,9±0,07	6,7±0,07
	II	6,4±0,08	6,0±0,05	4,8±0,06 ^{2,4,7}	3,6±0,10 ^{3,5,6,7}
Частота желудочковой экстрасистолии, %	I	24(32,9%)	25(34,7%)	23(31,1%)	26(36,6%)
	II	17(23,3%) ⁷	13(18,1%) ^{1,7}	12(16,2%) ^{2,7}	7(9,9%) ^{3,5,6,7}
Частота неэффективности нитратов, %	I	12(16,4%)	15(20,8%)	12(16,2%)	13(18,3%)
	II	34(46,6%) ⁷	35(48,6%) ⁷	27(36,5%) ^{2,4,7}	20(28,2%) ^{3,5,6,7}
Частота достижения целевых значений АД, %	I	7(9,6%)	8(11,1%)	9(12,2%)	6(8,5%)
	II	29(39,7%) ⁷	30(41,7%) ⁷	37(50,0%) ^{2,4,7}	45(63,4%) ^{3,5,6,7}
Частота физиологических типов суточной вариабельности артериального давления, %	I	5(6,8%)	6(8,3%)	5(6,8%)	5(7,0%)
	II	19(20,0%) ⁷	20(27,8%) ⁷	28(37,8%) ^{2,4,7}	36(50,7%) ^{3,5,6,7}

Примечания: I – обследование до лечения, II – обследование через год; 1 – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически значимы; 2 – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически значимы; 3 – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически значимы; 4 – различия между аналогичными показателями во 2-ой и 3-ей группах статистически значимы; 5 – различия между аналогичными показателями во 2-ой и 4-ой группах статистически значимы; 6 – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 4-ой группах статистически значимы; 7 – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапах наблюдения статистически значимы.

дуальной гипоксической чувствительности пациента к гипоксии, а переключение между режимами гипоксии-гипероксии осуществлялось автоматически по специальным алгоритмам [8].

Клинико-лабораторные показатели оценивали до начала лечения и через год. В течение этого времени пациенты получали суммарно 4 курса ИНБГТ или ГГТ (1 раз в квартал) вместе с липосомальными препаратами.

Для измерения средних суточных значений систолического и диастолического артериального давления (АД) пользовались кардиомониторами «Кардиотехника» – 04-АД-3 фирмы «Incart», Россия и «CardioTens» фирмы «Meditect», Венгрия.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы Statistica v. 6 (StatSoft, США). Табличные данные представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). Нормальность распределения анализировали в тесте Колмогоров-Смирнова. Исследуемые параметры имели нормальное распределение, поэтому в расчетах использовали критерий t для зависимых/независимых выборок. Минимальный уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза, был < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализированы клинические параметры течения ишемическо-гипертензивного синдрома (см. табл.). Частота ежесуточных болевых приступов стенокардии в группах больных при исходном исследовании составила 3 приступа, однако частота безболевых состояний по данным холтеровского кардиомониторирования двукратно превосходила частоту болевых эпизодов (6,7/сутки). Таким образом, у больных СС и ГБ имеет место как болевые (классические), так и безболевые (неклассические) эпизоды, зарегистрированные по результатам кардиомониторирования [4]. Относительно влияния разных режимов лечения на частоту болевых и не болевых эпизодов, были получены разные результаты. Так, в 1-ой группе при использовании только традиционного лечения, их частота имела тенденцию к снижению. Аналогичная направленность имела место во 2-ой группе наблюдения. Только в 3-ей группе по результатам лечения через год были получены статистически значимые различия частоты приступов стенокардии с разницей 1,1, а в 4-ой группе – 1,6 за сутки. Относительно влияния лечения на частоту безболевой ишемии миокарда, то статистически достоверные различия зарегистрированы только в 3-ей и 4-ой группах, а различия до и после лечения в них же составили 2,1 и 3,1 соответственно. Различия между группами 3 и 4 были статистиче-

ски значимыми, а величина разницы на 2-м этапе составила 0,6 и 1,2 соответственно.

При использовании ГГТ эффективность ИНБГТ удалось повысить чередованием коротких гипоксических экспозиций гипероксическими «импульсами» [9]. В экспериментальных работах показано, что в курсе процедур комбинации периодов умеренной гипоксии и гипероксии, эффективность адаптации к миокардиальной ишемии повышается за счет повышения интенсивности редокс-сигнала без углубления гипоксии, а режим тренировки «гипоксия/гипероксия» более эффективно предупреждает развитие АФК-индуцированные, стрессорные нарушения и увеличивает физическую выносливость животных по сравнению с режимом «гипоксия/нормоксия» при ИНБГТ [11-12]. Причем тренирующие эффекты ГГТ в режиме «гипоксия/гипероксия» развиваются быстрее по сравнению с традиционной методикой ИНБГТ [13].

Основным механизмом позитивного влияния ГГТ является стимуляция опосредованной активацией гипоксия-индуцированного фактора 1 и других сигнальных молекул экспрессии генов, которые отвечают за синтез эритропоэтина, эндотелиального фактора роста, монооксида азота (важно с позиции системной и локальной вазодилатации, понижения системного давления) и других транскрипционных факторов, инициирующих множественные внутриклеточные, органые и системные эффекты [14, 18]. Наше внимание привлекла возможность повышения эффективности гипокситерапии чередованием коротких гипоксических экспозиций не нормоксическими, а гипероксическими интервалами в 4-ой группе наблюдения, подавая в эти периоды пациенту через маску газовую смесь с содержанием кислорода – 30, иногда 40%. Известно, что одним из ключевых механизмов запуска адаптивных ответов организма на гипоксию является индукция активных форм кислорода, инициирующие транскрипцию многих регуляторных факторов: процессы антиоксидантной защиты, противовоспалительный потенциал, эффективность утилизации кислорода митохондриями и пр. [15, 17]. Совмещение гипоксических и гипероксических (вместо нормоксических, как при ИНБГТ) эпизодов при тренировке позволит усилить синтез активных форм кислорода индуцируемый сигнал без углубления гипоксии. Применение такого режима в сравнении с традиционными ИНБГТ оказывает более выраженные мембраносохраняющие эффекты, более существенно и оперативно повышает стрессорную и гипоксическую устойчивость миокарда, почек и мозга, повышает мощность антиоксидантных защитных механизмов [16].

Желудочковые нарушения ритма в подавляющем числе случаев были представлены различной степенью тяжести желудочковой экстрасистолии. В подавляющем числе случаев желудочковая экстрасистолия была зависима от состояния коронарного кровотока, т.е. носила вторичный (ишемический) характер. Во всех группах были получены статистически достоверные различия до и после лечения (9,6; 16,6; 14,9 и 26,6%).

Нитратная толерантность является одним из краеугольных камней терапии СС и с течением времени ее частота только увеличивалась, практически пропорционально во всех группах – на 30,2; 27,8; 37,8 и 9,9; соответственно. Следует отметить, что при ГТТ состояние нитратной толерантности было статистически достоверно меньшим, чем при использовании других методик, в том числе и ИНБГТ.

Частота достижения целевых цифр давления в группах на 2-м этапе лечения составила 39,7; 41,7; 50,0 и 63,4%. При этом различия между 1-ой и 2-ой группами отсутствовали. Наблюдается существенный прирост данного показателя при использовании методик гипокситерапии с преобладанием ГТТ.

Частота физиологических колебаний артериального давления в группах больных составила 20,0; 27,8; 37,8 и 50,7% соответственно, а различия до и после лечения – 13,2; 19,5; 31,0 и 43,7% соответственно. Из приведенных данных следует, что адаптационные методики способствовали более выраженному приросту частоты физиологических суточных вариантов колебания давления.

Есть основания полагать, что в основе противоишемического влияния гипоксических методик (ИНБГТ и ГТТ) лежит комплекс механизмов, индуцируемых в первом случае тренировкой гипоксия-нормоксия, а во втором – гипоксия-гипероксия [3, 6, 9, 16, 18]. При использовании последней достигается двойной эффект, как за счет чередования состояния гипоксия-нормоксия, так и за счет дополнительной импрегнации кислорода в условиях повышенного парциального давления. По мнению представленных авторов, основной клинический эффект (противоишемический, антигипертензивный, противоритмический) реализуется при помощи активации синтеза оксида азота. Сказанное особенно явственно продемонстрировано на обратимости частоты безболевой ишемии миокарда, оптимальном снижении артериального давления и возвращении его суточных колебаний к физиологическим (типы *dirrer* или *pop dirrer*). Именно восстановление секреции/высвобождения/чувствительности NO является

главным физиологическим механизмом, противостоящим комплексу патофизиологических механизмов. Вполне понятно, что многие механизмы в этом случае потенциально обратимы. В тех же случаях, когда в основе лежат необратимые (органические) изменения (кальцинированная атеросклеротическая бляшка, фиброз, воспаление) такие методы во многом оказываются неэффективными как при использовании медикаментозных, так и гипоксических методик.

ВЫВОДЫ

1. У больных сочетанной кардиальной патологией установлен смешанный характер ишемических проявлений (классических приступов стенокардии и безболевой ишемии миокарда), с двукратным преобладанием безболевых эпизодов над болевыми приступами.

2. Традиционное лечение и аналогичное с липосомальными препаратами фосфатидилхолина/кверцетина практически не оказывало влияния на частоту безболевых эпизодов ишемии. Антиангинальный эффект «гипоксических» методик (ИНБГТ и ГТТ) проявлялся как существенным урежением стенокардитических приступов, так и частоты безболевой ишемии миокарда, что достигалось влиянием преимущественно на потенциально обратимые механизмы, лежащие в основе ангинального синдрома.

3. Желудочковая экстрасистолия в условиях кардиальной коморбидности встречалась у каждого 3-4 пациента и носила вторичный характер, зависимый от выраженности ишемии. Эффективность влияния лечения на частоту желудочковой экстрасистолии у представителей 2-ой и 3-ей группы были практически идентичными, в то время как в 4-ой группе она была максимальной среди всех режимов лечения.

4. Нитратная толерантность на фоне лечения с использованием традиционных медикаментозных методов и с добавлением липосомальных форм фосфатидилхолина/кверцетина возросла в 2 раза по сравнению с исходными значениями. Частота неэффективности нитратов у представителей 3-ей группы была статистически меньшей, чем в 1-ой и 2-ой. Частота нитратной толерантности была наименьшей на 2-м этапе лечения при использовании методик ГТТ.

5. Исходные показатели достижения целевого уровня давления в группах наблюдения не превышали 12%. Если на фоне годичного лечения в 1-ой и 2-ой группах частота достижения оптимального уровня давления составила всего 40%, то на фоне ИНБГТ больше – до 50%, а с использованием методики ГТТ – до 63,4%. Исполь-

зование гипоксических методик в комплексном лечении гипертензивного синдрома позволяет потенцировать антигипертензивный эффект базисной медикаментозной терапии.

6. Частота оптимальных (физиологических) типов суточной вариабельности артериального

давления у представителей 3-ей группы статистически значимо превосходила результаты лечения в 1-ой и 2-ой группах, но максимальное значение показателя было достигнуто в 4-ой группе (50,7%) при использовании методики ГТТ.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, В.Г. Гавриляк³, Е.Н. Чеботарева², А.С. Дзюбан², Н.Ю. Паниева¹, Д.С. Паньев¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

³ФГБУ «1472 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, Крым, Российская Федерация

ГИПОКСИ-ГИПЕРОКСИТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ КОМОРБИДНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Применение гипоксии-гиперокситерапии в комплексе лечебных мероприятий при сочетанной кардиальной патологии у гипертензивных больных стенокардией напряжения позволяет получить дополнительный противоишемический эффект как по влиянию на болевые, так и в большей степени на безболевые эпизоды, значительно снизить частоту ишемия-зависимых желудочковых нарушений ритма, более

эффективно тормозить формирование нитратной толерантности и достичь более значимых показателей достижения целевых значений артериального давления и его физиологических суточных колебаний по сравнению с другими методами лечения.

Ключевые слова: гипоксии-гиперокситерапия, лечение, коморбидная кардиальная патология.

G.A. Ignatenko¹, I.V. Mukhi¹, V.G. Gavrilyak³, E.N. Chebotareva², A.S. Dzuban², N.Yu. Panieva¹, D.S. Paniev¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk clinical territorial medical association

³1472 Naval Clinical Hospital MD RF, Crimea, Russia

HYPOXIA HYPEROXITHERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COMORBID CARDIAC PATHOLOGY

The use of hypoxia hyperoxitherapy in complex of therapeutic measures in combined cardiac pathology in hypertensive patients with angina provides additional anti-ischemic effect as the effect on pain, and to greater extent on no pain episodes, reduce the frequency of ischemia-dependent ventricular arrhythmias, more effective-

ly inhibit the formation of nitrate tolerance and attain higher levels of achievement of target blood pressure values and physiological daily fluctuations.

Key words: hypoxia hyperoxitherapy, treatment, comorbid cardiac pathology.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митьковская Н.П., Патеюк И.В., Статкевич Т.В. и др. Безболевая ишемия миокарда у пациентов с метаболическим синдромом: стратификация кардиоваскулярного риска. *Новости медико-биологических наук.* 2015; 3: 39-42.
2. Глазачев О. С. Технологии коррекции психофизиологических функций и повышения резерва человека: реализация принципов адаптационной медицины. *Вестник международной академии наук.* 2013; 1: 45-54.
3. Глазачев О. С. Оптимизация применения интервальных гипоксических тренировок в клинической практике. *Медицинская техника.* 2013; 3(279): 21-24.
4. Лямина Н.П., Карпова Е.С., Котельникова Е.В. Маркеры ишемии миокарда: патофизиологическое обоснование клинического применения. *Патогенез.* 2018; 1: 17-26.
5. Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Пospelova Т.И. и др. Особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Бюллетень СО РАМН.* 2014; 2: 44-49.
6. Гогаева Е.К., Лазоришинец В.В., Дзахоева Л.С., Писарев

REFERENCES

1. Mit'kovskaya N.P., Pateyuk I.V., Statkevich T.V. i dr. Bezbolevaya ishemiya miokarda u pacientov s metabolicheskim sindromom: stratifikaciya kardiovaskulyarnogo riska. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2015; 3: 39-42. [in Russian]
2. Glazachev O. S. Tekhnologii korrrekcii psihofiziologicheskikh funkicii i povysheniya rezerva cheloveka: realizaciya principov adaptacionnoj mediciny. *Vestnik mezhdunarodnoj akademii nauk.* 2013; 1: 45-54. [in Russian]
3. Glazachev O. S. Optimizaciya primeneniya interval'nyh gipoksicheskikh trenirovok v klinicheskoy praktike. *Medicinskaya tekhnika.* 2013; 3(279): 21-24. [in Russian]
4. Lyamina N.P., Karpova E.S., Kotel'nikova E.V. Markery ishemii miokarda: patofiziologicheskoe obosnovanie klinicheskogo primeneniya. *Patogenez.* 2018; 1: 17-26. [in Russian]
5. Nikolaev YU.A., Mitrofanov I.M., Pospelova T.I. i dr. Osobennosti polimorbidnosti v sovremennoj klinike vnutrennih boleznej. *Byulleten' SO RAMN.* 2014; 2: 44-49. [in Russian]
6. Gogaeva E.K., Lazorishinec V.V., Dzahoeva L.S., Pisarev

- A.N. Pervyj opyt ispol'zovaniya gipoksigiperoksiterapii. *Visnik sercevo-sudinnoi khirurgii*. 2016; 3: 14-19.
7. Tarlovskaya E. I. Problema polimorbidnosti – vyzov sovremennoj medicine. *Terapiya*. 2017; 2: 4-14.
8. Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Юпатов Ю.Г. Применение технологий гипобароадаптации в клинике внутренних болезней (Обзор литературы). *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2013; 4: 7-18.
9. Syrkin A. L., Glazachev O. S., Kopylov F. Y. et al. Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life. *Kardiologiya*. 2017; 57(5): 10-16.
10. Bayer U., Glazachev O. S., Likar R. et al. Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia improves cognitive performance and exercise tolerance in elderly. *Adv. Gerontol*. 2017; 30(2): 255-261.
11. Basovich S. N. Trends in the use of preconditioning to hypoxia for early prevention of future life diseases. *Biosci. Trends*. 2013; 7(1): 23-32.
12. Bosco G., Verratti V., Fanò G. Performances in extreme environments: effects of hyper/hypobarism and hypogravity on skeletal muscle. *European Journal Translational Myology*. 2010; 1(3): 83-90.
13. Cardinale D.A., Ekblom B. Hyperoxia for performance and training. *J. Sports Sci*. 2018; 36(13): 1515-1522.
14. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. *Alzheimers Dement*. 2017; 3(1): 114-122.
15. Glazachev O.S., Zvenigorodskaja L.A., Dudnik E.N. et al. Interval hypoxic-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome. *Eksp. Klin. Gastroenterol*. 2010; 7: 51-56.
16. Glazachev O. Optimization of clinical application of interval hypoxic training. *Biomed. Eng*. 2013; 47(3): 134-137.
17. Mallette M.M., Stewart D.G., Cheung S.S. The Effects of Hyperoxia on Sea-Level Exercise Performance, Training, and Recovery: A Meta-Analysis. *Sports Med*. 2018; 48(1): 153-175.
18. Serebrovskaya T. V. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp. Biol. Med*. 2016; 241(15): 1708-1723.
- A.N. Pervyj opyt ispol'zovaniya gipoksigiperoksiterapii. *Visnik sercevo-sudinnoi hirurgii*. 2016; 3: 14-19. [in Russian]
7. Tarlovskaya E. I. Problema polimorbidnosti – vyzov sovremennoj medicine. *Terapiya*. 2017; 2: 4-14. [in Russian]
8. Yupatov G.I., Docenko E.H.A., YUpatov YU.G. Primenenie tekhnologij gipobaroadaptacii v klinike vnutrennih boleznej (Obzor literatury). *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2013; 4: 7-18. [in Russian]
9. Syrkin A. L., Glazachev O. S., Kopylov F. Y. et al. Adaptation to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia in the Rehabilitation of Patients With Ischemic Heart Disease: Exercise Tolerance and Quality of Life. *Kardiologiya*. 2017; 57(5): 10-16.
10. Bayer U., Glazachev O. S., Likar R. et al. Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia improves cognitive performance and exercise tolerance in elderly. *Adv. Gerontol*. 2017; 30(2): 255-261.
11. Basovich S. N. Trends in the use of preconditioning to hypoxia for early prevention of future life diseases. *Biosci. Trends*. 2013; 7(1): 23-32.
12. Bosco G., Verratti V., Fanò G. Performances in extreme environments: effects of hyper/hypobarism and hypogravity on skeletal muscle. *European Journal Translational Myology*. 2010; 1(3): 83-90.
13. Cardinale D.A., Ekblom B. Hyperoxia for performance and training. *J. Sports Sci*. 2018; 36(13): 1515-1522.
14. Bayer U., Likar R., Pinter G. et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. *Alzheimers Dement*. 2017; 3(1): 114-122.
15. Glazachev O.S., Zvenigorodskaja L.A., Dudnik E.N. et al. Interval hypoxic-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome. *Eksp. Klin. Gastroenterol*. 2010; 7: 51-56.
16. Glazachev O. Optimization of clinical application of interval hypoxic training. *Biomed. Eng*. 2013; 47(3): 134-137.
17. Mallette M.M., Stewart D.G., Cheung S.S. The Effects of Hyperoxia on Sea-Level Exercise Performance, Training, and Recovery: A Meta-Analysis. *Sports Med*. 2018; 48(1): 153-175.
18. Serebrovskaya T. V. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp. Biol. Med*. 2016; 241(15): 1708-1723.

УДК 616.718.5/.6-001.45-097
DOI: 10.26435/UC.V011(30).284

А.А. Оприщенко¹, С.Е. Золотухин¹, Н.Н. Шпаченко¹, А.А. Штутин¹, И.В. Коктышев²

¹Республиканский травматологический центр, Донецк

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ РАННИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ГОЛЕНИ

В современных локальных военных конфликтах частота боевых повреждений конечностей составляет 53-70% [1, 2]. Наибольшее число из них приходится на ранения нижних конечностей, в первую очередь голени. Они возникают преимущественно вследствие применения взрывных устройств и боеприпасов, характеризующихся значительным высокоэнергетическим разрушающим воздействием [1-4]. Боевые повреждения отличаются специфическими закономерностями общей реакции организма и локальными особенностями раневого процесса [1-7]. В патогенезе раннего периода травматической болезни расстройства иммунной системы играют важную роль, поскольку формируют различные осложнения, обусловленные инфекцией и недостаточной регенерацией поврежденных тканей [1, 5, 6]. Согласно современным представлениям выраженность и характер иммунного ответа при огнестрельных повреждениях может определять вероятность развития и тяжесть воспалительных осложнений, а также нарушений репаративной регенерации, в том числе торможение процессов остеогенеза [1, 6]. Вследствие этого указанные осложнения являются предпосылкой развития огнестрельного остеомиелита, замедленной консолидации переломов и формирования ложных суставов, ортопедических деформаций конечности, что в свою очередь приводит к стойкой инвалидизации пациентов [1-7]. Иммунный ответ зависит от большого числа разнообразных факторов, в том числе специфичных для каждого конкретного театра военных действий – экологических и климатических условий региона, демографических характеристик, преморбидного фона, медико-тактических условий и многих других [2, 3, 6]. Вследствие этого можно предполагать наличие ряда особенностей иммунной реакции раненых, присущих нынешнему конфликту в Донбассе. В доступной литературе данный вопрос не освещался.

Целью исследования являлось изучение некоторых особенностей иммунного ответа в

раннем периоде травматической болезни при осложненном течении огнестрельных переломов голени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-лабораторное обследование 83 раненых с огнестрельными переломами костей голени, находившихся на лечении в Республиканском травматологическом центре в период 2015-2017 гг. Согласно критериям включения в исследование отбирали раненых с огнестрельными переломами голени, являющимися доминирующим повреждением. При этом раненые, которым производились первичные ампутации, исключались, также в исследование не включали раненых, переведенных из других учреждений, срок более 24 ч от момента ранения. Все раненые были мужчины, средний возраст $34,7 \pm 4,3$ года (от 20 до 48 лет). Пулевые ранения имели место у 29 (34,9%) пострадавших, взрывная травма – у 54 (65,1%), в том числе осколочные – 47 (56,6%), минно-взрывные – 7 (8,4%). Изолированные повреждения сегментов опорно-двигательного аппарата установлены у 34 (40,9%) раненых, множественные – 31 (37,4%), сочетанные – 18 (21,7%). Шок 2-3 степени имел место у 18 (21,7%) раненых. Тяжесть повреждений конечностей оценивалась по шкале ВПХ-П (ОР) и составила $3,2 \pm 0,3$ баллов [8]. Общая тяжесть повреждений – $4,1 \pm 0,2$ баллов. Сопутствующая терапевтическая патология была зафиксирована у 5 (6,0%) человек – преимущественно хронические заболевания пищеварительного тракта и мочевыводящих путей. Средний срок доставки раненых в клинику составил $98,7 \pm 11,2$ мин. (от 50 до 190). Открытые переломы IIIa типа по классификации Gustilo-Andersen [9, 10] были диагностированы в 34 (41,0%) наблюдениях, IIIb – 46 (55,4%) случаях, IIIc – 3 (3,6%).

© А.А. Оприщенко, С.Е. Золотухин, Н.Н. Шпаченко, А.А. Штутин, И.В. Коктышев, 2019
© Университетская Клиника, 2019

При поступлении все раненые обследовались стандартными физикальными и рентгенографическими методами, выполнялись общие клинические лабораторные и инструментальные исследования. В течение первых 12 часов пребывания в клинике все раненые были оперированы – производили первичную хирургическую обработку (ПХО) повреждений, туалет поверхностных и мелких непроникающих ран, различные виды специализированных вмешательств при множественных и сочетанных повреждениях. Во всех наблюдениях выполняли первичный остеосинтез переломов голени аппаратами внешней фиксации спице-стержневого или стержневого типа. Гемотрансфузии использовали у 48 (57,8%) раненых.

На основании ретроспективного анализа результатов лечения материал историй болезни был разделен на две группы. У пострадавших первой группы (n=53) имел место неосложненный характер клинического течения и репаративного остеогенеза, у пострадавших второй (n=30) – осложненный (развитие ранних или поздних местных инфекционно-гнояных осложнений, нарушение консолидации переломов голени при технически правильном выполнении остеосинтеза). При этом следует отметить, что нарушение процесса остеогенеза ассоциировалось с наличием местных воспалительных осложнений. По возрасту, полу и характеру первичного повреждения пострадавшие в двух группах значимо не различались.

Методика иммунологического исследования. При изучении Т-клеточного звена иммунитета определяли общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3+ CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+ CD8+) и Т-киллеров (CD3+ CD16+) в мкл. Для изучения В-клеточного звена иммунитета определяли общее количество В-лимфоцитов (CD3+ CD20+) в мкл крови [2]. Об активации клеток Т- и В-лимфоцитов судили по антигенам, экспрессирующим молекулы активации: CD25+ (В-лимфоцитов); HLA-DR+ (Т-лимфоцитов), а также апоптоза (CD95+) [11, 12, 13]. Дополнительно вычисляли отношение $\text{abs CD4+} / \text{abs CD8+}$ (иммунорегуляторный индекс). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M определяли методом иммунопреципитации в агаровом геле [14]. Для изучения неспецифической защиты организма применяли методику оценки фагоцитарного звена иммунной системы. В работе определяли поглотительную активность фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов крови: фагоцитарный индекс (ФИ) – долю активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов, выраженную в %; фаго-

цитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним фагоцитирующим нейтрофилом. В качестве тест-системы использовали частицы латекса диаметром 3 мкм [12, 14]. Уровень цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (Elx 800, «Bio-tek instruments», США) с использованием тест-систем «ГосНИИ особо чистых биопрепаратов» (С.-Петербург) и «Протеиновый контур» (С.-Петербург). Исследования иммунологических показателей в раннем периоде проводили в первые сутки, на 3-й, 4-6-й, 7-14 дни травматической болезни (ТБ), а также через 3 месяца после ранения.

Результаты клинико-лабораторных исследований обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Сравнение количественных параметров, представленных в формате среднее \pm ошибка репрезентативности ($M \pm m$), проводили методом Вилкоксона для сопряженных групп.

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 и одобрено местной комиссией по биоэтической экспертизе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении особенностей иммунологических нарушений в раннем периоде травматической болезни у раненых с огнестрельными переломами костей голени были получены следующие результаты.

В таблице 1 представлено содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови в контроле, а также с нормальной и осложненной консолидацией переломов.

До выполнения оперативного вмешательства показатели иммунограммы у всех пострадавших кроме CD16+ лимфоцитов (NK-клеток) не отличались от показателей контрольной группы людей. Абсолютное содержание NK-клеток у пациентов было снижено на 42,9% ($p < 0,05$). Такой состав иммунокомпетентных клеток указывал на процесс восстановления иммунитета и на слабое звено в этом восстановлении, которое приходилось на NK-клетки, как известно, наиболее чувствительных к действию глюкокортикоидных гормонов [7, 10].

Через 3 дня после операции у пострадавших первой подгруппы (с неосложненным типом клинического течения и остеогенеза в отдаленном периоде травмы) показатели иммунограм-

Таблица 1.
Содержание антиген-положительных лимфоцитов периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед.	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	консолидация после операции			
			через 3 дня		через 3 месяца	
			нормальная	осложненная	нормальная	осложненная
CD3+, ×10 ⁹ /л	1,22±0,08	0,79±0,13	0,96±0,12	0,59±0,13*	1,13±0,08	0,90±0,15
CD4+, ×10 ⁹ /л	0,71±0,05	0,56±0,11	0,67±0,08	0,53±0,11	0,71±0,09	0,57±0,13
CD8+, ×10 ⁹ /л	0,39±0,06	0,28±0,04	0,31±0,09	0,14±0,08*	0,37±0,10	0,27±0,08
CD4+/CD8+, ×10 ⁹ /л	1,82±0,2	2,0±0,17	2,2±0,18	3,8±0,17	1,9±0,17	2,1±0,18
CD16+, ×10 ⁹ /л	0,28±0,03	0,16±0,05*	0,15±0,05*	0,13±0,04*	0,27±0,18	0,14±0,03*
CD20+, ×10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,18±0,04	0,25±0,04*	0,14±0,02	0,21±0,03	0,17±0,02

Примечание: * – обозначена статистическая значимость различий при сравнении с группой контроля (p<0,05).

Таблица 2.
Функциональная активность лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции (M±m)

Антиген-положительные клетки, ед.	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	консолидация после операции			
			через 3 дня		через 3 месяца	
			нормальная	осложненная	нормальная	осложненная
CD25+, ×10 ⁹ /л	0,15±0,03	0,08±0,03*	0,13±0,04	0,08±0,03*	0,15±0,03	0,10±0,02
CD95+, ×10 ⁹ /л	0,14±0,02	0,16±0,04	0,31±0,05*	0,32±0,05*	0,14±0,02	0,22±0,05*
HLA DR+, ×10 ⁹ /л	0,24±0,04	0,17±0,03	0,30±0,07	0,15±0,02*	0,21±0,04	0,22±0,03
ФИ, %	58,2±1,5	58,2±2,3	59,6±2,5	52,6±2,7	59,9±1,9	54,8±2,3
ФЧ, ед.	2,720,33	2,4±0,05	2,8±0,03	2,0±0,03*	2,7±0,2	2,3±0,04

Примечание: * – обозначена значимость различий по сравнению с контролем (p<0,05).

мы, за исключением CD16+ и CD20+-клеток, от данных контрольной группы людей не отличались. Показатели CD20+ (B-лимфоцитов) превышали значения контроля на 47,1% (p<0,05). Такое увеличение содержания B-лимфоцитов свидетельствовало об активации и начального процесса антителогенеза. У пациентов с осложненным типом консолидации переломов в этом периоде имело место снижение абсолютного количества CD3+-клеток (T-лимфоцитов), в том числе CD8+-клеток (цитотоксических лимфоцитов) и CD16+-клеток. Эти показатели были снижены на 51,6%, 64,1% и 53,6% соответственно.

Обращало внимание то, что абсолютное число B-лимфоцитов не увеличивалось, как у пострадавших первой группы.

Через 3 месяца после операции у пациентов с нормальной консолидацией переломов не было отклонений иммунологических показателей от показателей контрольной группы людей. У пациентов с осложненным типом также имела тенденция к восстановлению числа иммунокомпетентных клеток за исключением CD16+-клеток. Абсолютное содержание NK-клеток у пострадавших второй подгруппы оставалось сниженным на 50,0% (p<0,05), т.е. оно было таким

же, как во всех предыдущих случаях, когда исследовали кровь.

В таблице 2 представлены данные о функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови у пострадавших до операции и после операции в динамике.

Как видно из данных таблицы 2, у пострадавших до операции, а также при осложненном течении через 3 дня после операции имело место снижение функциональной активности Т-лимфоцитов на 47,0% ($p < 0,05$). Через 3 дня также у пострадавших с осложненным остеогенезом имело место снижение на 40,0% ($p < 0,05$) активности В-лимфоцитов и увеличение в 2,2 раза ($p < 0,05$) числа апоптотически измененных лимфоцитов.

У пострадавших с нормальным типом остеогенеза показатели Т- и В-клеточной активности были в пределах нормы. Уровень CD95+-клеток также был увеличен в 2,1 раза ($p < 0,05$).

Через 3 месяца после операции у пациентов с нормальной консолидацией переломов все показатели CD25+, CD95+ и HLA DR+ были в пределах нормы. У пациентов с осложненным типом остеогенеза уровень CD95+-клеток оставался повышенным, превышая уровень контрольной группы людей на 57,1% ($p < 0,05$).

Таким образом, в раннем периоде травматической болезни при нормальном типе осте-

огенеза изменения касались увеличения числа В-лимфоцитов при неизменной их активности, а при осложненном типе – снижения числа и активности Т-клеток, особенно CD8+ и CD16+, а также снижения активности Т- и В-лимфоцитов. Величина апоптоза не влияла на тип течения остеогенеза. К моменту развития осложнений остеогенеза (через 3 месяца после операции) большинство показателей иммунитета восстанавливались. Сниженным оставалось число НК-клеток и увеличенным число клеток с признаками апоптоза.

Как видно из данных этой таблицы, ФИ у пациентов двух подгрупп не изменялись ни относительно контроля, ни относительно друг друга. Показатель переваривающей способности нейтрофилов (ФЧ) у пациентов с осложненным течением был снижен по сравнению с контролем на 25,0% ($p < 0,05$). Этот же показатель у пациентов с нормальным типом остеогенеза был в пределах нормы. Через 3 месяца после операции все показатели фагоцитоза были в пределах нормы.

Показатели цитокинов и иммуноглобулинов класса А, G и M до операции и после представлены у пациентов 2-х групп в таблице 3.

До операции в крови сохранялся высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , а также концентрации Ig M. Это свиде-

Таблица 3.

Показатели гуморального иммунитета в периферической крови у пострадавших с нормальной и осложненной консолидацией переломов до и после операции ($M \pm m$)

Показатели, ед.	Контроль (n=15)	По отношению к операции				
		до операции	консолидация после операции			
			через 3 дня			
			нормальная	осложненная		
ИЛ-1, пг/мл	20,4±2,9	63,5±2,9*	44,9±1,8*	66,7±1,5*	30,4±1,8	39,9±1,2*
ИЛ-2, пг/мл	13,2±1,4	38,6±2,6*	41,6±2,0*	46,4±1,8*	18,6±0,2	22,1±0,5*
ИЛ-4, пг/мл	28,3±3,3	58,7±2,2*	63,7±1,8*	72,4±3,6*	29,4±0,7	25,9±1,6
ИЛ-6, пг/мл	14,9±3,4	82,3±2,2*	94,4±2,7*	108,3±3,9*	16,9±1,1	29,9±1,8*
ИЛ-8, пг/мл	20,3±2,7	63,9±1,7*	55,7±1,6*	88,9±2,3*	38,7±2,3*	40,5±2,2*
ИЛ-10, пг/мл	6,4±0,9	99,8±2,6*	79,6±2,4*	30,3±2,0*	8,1±0,99	38,5±1,9*
ФНО- α , пг/мл	26,5±2,7	64,6±2,0*	68,4±2,3*	110,7±3,4*	28,8±2,0	88,4±3,3
Ig A, г/л	2,8±0,6	2,3±0,1	2,1±0,2	2,6±0,3	2,2±0,3	2,6±0,3
Ig G, г/л	13,6±1,1	13,9±1,2	15,1±0,9	13,0±0,9	11,3±0,3	14,4±0,6
Ig M, г/л	1,9±0,13	2,7±0,15*	2,1±0,33	2,6±0,17*	1,8±0,11	2,0±0,17

Примечание: * – обозначена значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

тельствоvalo о напряженном иммунитете, воспалительной активации и о включении гуморального иммунитета в противомикробную защиту организма.

Через 3 дня после операции высокий уровень гиперцитокинемии сохранялся в обеих подгруппах пациентов, однако, у пострадавших с осложненным типом остеогенеза показатели провоспалительных цитокинов были больше, а противовоспалительных ИЛ-10 – ниже ($p < 0,05$). Это указывало на то, что воспалительная реакция при нормальном типе регенерации костной ткани имела небольшую активность и продолжительность.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства у пострадавших с нормальным типом остеогенеза все показатели цитокинов, за исключением ИЛ-8, снижались до уровня нормы. Это свидетельствовало о том, что репаративная регенерация кости завершилась, костная ткань сформировалась.

У пациентов с осложненным типом остеогенеза показатели цитокинов снижались по сравнению с предыдущими изменениями, но все-же уровень ИЛ-1 был на 95,6% выше, чем в контроле ($p < 0,05$), ИЛ-2 был выше на 67,7% ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в два раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 – на 99% ($p < 0,05$), ИЛ-10 – в 6 раз ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствовали о незакончившейся стадии воспаления и оссификации, высокой роли гиперцитокинемии в развитии нарушений остеогенеза, т.е. замедления регенерации костной ткани. Увеличение концентрации Ig M при осложненном типе консолидации переломов указывал на

наличие новых для организма видов инфекционных возбудителей. У пациентов с нормальной консолидацией переломов либо к этим возбудителям уже был сформирован иммунитет, либо в более быстром темпе происходила перестройка несовершенного типа иммунного ответа (ответ Ig M) на совершенный (Ig G) тип.

Для более подробного изучения особенностей иммунологических нарушений в двух группах в раннем периоде травматической болезни мы сравнили между собой иммунологические показатели, полученные через 3 дня после операции. Результаты сравнения (в %) представлены на рисунке.

Как видно из представленного рисунка, различались между собой 6 иммунологических показателей, два из которых относились к показателям клеточного иммунитета. Изменения иммунорегуляторного индекса указывали на нарушение соотношения двух субпопуляций лимфоцитов, т.е. более значимом снижении числа цитотоксических лимфоцитов, имеющих маркер CD8+. При таком снижении можно было ожидать, что в подгруппе пациентов с осложненным остеогенезом будет расти абсолютное число CD20+-лимфоцитов, поскольку CD8+-клетки способны подавлять продукцию В-лимфоцитов [6, 12]. Однако, вопреки ожиданиям, биосинтез В-лимфоцитов не увеличивался, а наоборот, имел тенденцию к снижению. Такая дивергенция указывала на другие механизмы подавления продукции В-лимфоцитов.

Возможно, что иммуносупрессию В-лимфоцитов вызывало чрезмерное количество гормонов стресса – глюкокортикоидов [6, 11].

Различие в показателях цитокинов указывало на селективное повреждение костной ткани, о чем свидетельствовало увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО- α , и в меньшей мере ИЛ-1, а также недостаточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

В пользу осложненного остеогенеза говорило увеличение иммунорегуляторного индекса $\geq 3,8$ ед., количества CD20+ $\leq 0,14 \times 10^9$ /л, увеличение концентрации ИЛ-1 $\geq 66,74$ пг/мл, ИЛ-8 $\geq 88,91$ пг/мл, ФНО- α $\geq 88,4$ пг/мл и снижение концентрации ИЛ-10 $\leq 60,32$ пг/мл.

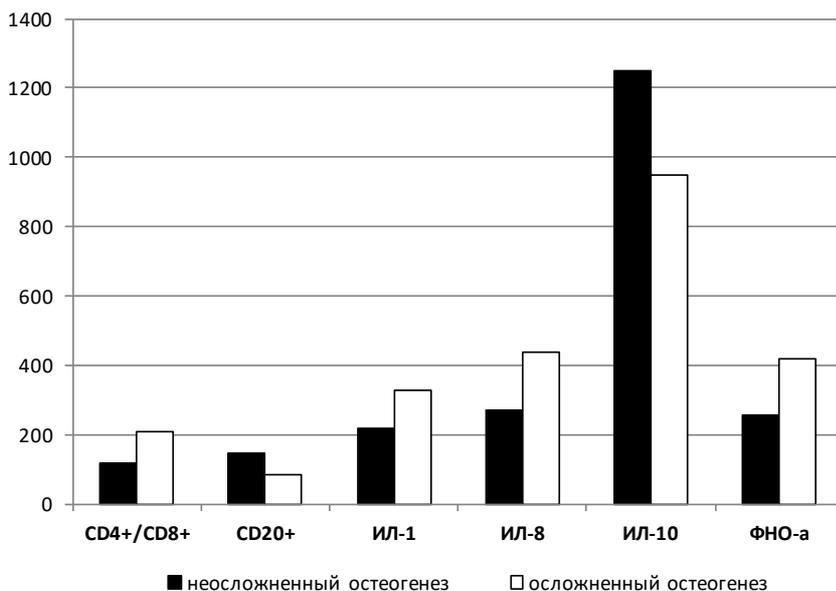


Рис. Показатели иммунологического статуса, достоверно различающиеся у пострадавших с неосложненным и осложненным остеогенезом в раннем периоде травматической болезни (%).

ВЫВОДЫ

1. Оценка изменений показателей клеточно-гуморального звена иммунитета и баланса цитокинов имеет существенное значение для понимания патогенеза раннего периода травматической болезни у раненых с огнестрельными переломами костей голени.

2. Для осложненного типа остеогенеза характерны выраженные нарушения функции иммунной системы уже в раннем периоде травматической болезни (через 3 дня после операции). Уровень CD3⁺-клеток был снижен на 51,6% (p<0,05),

CD8⁺-клеток – на 64,1% (p<0,05), CD16⁺-клеток – на – 53,6% (p<0,05). Активность Т-клеток была снижена на 47,0% (p<0,05), HLA DR⁺-клеток на 33,3% (p<0,05).

3. У пострадавших с нарушенным остеогенезом в раннем периоде травматической болезни значения ФЧ были снижены на 25,0% (p<0,05), а также были зарегистрированы наибольшие значения в уровнях цитокинов, характеризующих активность воспалительных изменений в организме.

А.А. Оприщенко¹, С.Е. Золотухин¹, Н.Н. Шпаченко¹, А.А. Штутин¹, И.В. Коктышев²

¹Республиканский травматологический центр, Донецк

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОСОБЕННОСТИ РАННИХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ГОЛЕНИ

Переломы голени преобладают в структуре огнестрельных переломов костей конечностей и характеризуются высоким уровнем осложнений.

Цель: изучение некоторых особенностей иммунного ответа в раннем периоде травматической болезни при осложненном течении огнестрельных переломов голени.

Материал и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 83 раненых с огнестрельными переломами костей голени. Все раненые были мужчины, средний возраст 34,7±4,3 года (20-48). Пулевые ранения имели место у 29 (34,9%) пострадавших, взрывная травма – у 54 (65,1%), в том числе осколочные – 47 (56,6%), минно-взрывные – 7 (8,4%). Изолированные повреждения – у 34 (40,9%) раненых, множественные – 31 (37,4%), сочетанные – 18 (21,69%). Открытые переломы IIIA типа (по классификации Gustilo-Andersen) – 34 (40,96%), IIIB – 46 (55,4%), IIIC – 3 (3,6%).

На основании ретроспективного анализа материал был разделен на две группы: первая группа (n=53) – неосложненный характер раневого процесса и репаративного остеогенеза, вторая (n=30) – осложненный (развитие ранних или поздних местных раневых осложнений, нарушение консолидации переломов голени).

Результаты. Нарушение процесса остеогенеза ассоциировалось с наличием местных воспалительных осложнений. У пациентов 2 группы в остром периоде имело место снижение абсолютного количества CD3⁺-клеток (Т-лимфоцитов) – на 51,6%, CD8⁺-клеток – 64,1% и CD16⁺-клеток – 64,1%. Абсолютное число В-лимфоцитов не увеличивалось. Через 3 месяца у пациентов 2 группы показатели цитокинов оставались повышенными: ИЛ-1 – на 95,6%, ИЛ-2 – 67,7%, ИЛ-6 – в 2 раза, ИЛ-8 – на 99%, ИЛ-10 – в 6 раз (p<0,05). В пользу осложненного остеогенеза говорило увеличение иммунорегуляторного индекса ≥ 3,8 ед., количества CD20⁺ ≤ 0,14×10⁹/л, увеличение концентрации ИЛ-1 ≥ 66,74 пг/мл, ИЛ-8 ≥ 88,91 пг/мл, ФНО-α ≥ 88,4 пг/мл и снижение концентрации ИЛ-10 ≤ 60,32 пг/мл.

Заключение. Установленные иммунологические изменения в раннем периоде травматической болезни являются предикторами осложнений огнестрельных переломов голени и могут быть использованы в качестве прогностических параметров и для коррекции лечебной тактики.

Ключевые слова: огнестрельные переломы голени, иммунные реакции, острый период, осложнения.

А.А. Oprishchenko¹, S.E. Zolotukhin¹, N.N. Shpachenko¹, A.A. Shutin¹, I.V. Koktyshv²

¹Republican Trauma Center, Donetsk

²SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

PECULIARITIES OF EARLY IMMUNOLOGICAL REACTIONS WITH COMPLICATED COURSE OF GUNSHOT SHIN FRACTURES

Fractures of the leg prevail in the structure of gunshot fractures of the bones of the extremities and are characterized by a high level of complications.

Purpose: to study some features of the immune re-

sponse in the early period of traumatic disease in complicated gunshot fractures of the leg.

Material and methods. Clinical and laboratory examination of 83 wounded with gunshot fractures of the low-

er leg bones was carried out. All the injured were men, average age was 34.7±4.3 years [20-48]. Bullet injuries occurred in 29 (34.9%) victims, explosive injuries – in 54 (65.1%), including fragmentation – 47 (56.6%), mine-explosive – 7 (8.4%). Isolated injuries – in 34 (40.9%) of the wounded, multiple – 31 (37.4%), combined – 18 (21.7%). Open fractures of type IIIA (according to the Gustilo-Andersen classification) – 34 (40.9%), IIIB – 46 (55.4%), IIIC – 3 (3.6%).

Based on a retrospective analysis, the material was divided into two groups: the first group (n=53) – the uncomplicated nature of the wound process and reparative osteogenesis, the second (n=30) – complicated (development of early or late local wound complications, violation of consolidation of leg fractures).

Results. Disruption of the process of osteogenesis was associated with the presence of local inflammatory complications. In patients of group 2 in the acute period there was a decrease in the absolute number of CD3+ cells (T-

lymphocytes) – by 51.6%, CD8+ cells – 64.1% and CD16+ cells – 64.1%. The absolute number of B-lymphocytes did not increase. After 3 months in patients of group 2, cytokine indices remained elevated: IL-1 – by 95.6%, IL-2 – 67.7%, IL-6 – 2 times, IL-8 – by 99%, IL-10 – 6 times (p <0.05). In favor of complicated osteogenesis there was an increase in the immunoregulatory index of ≥ 3.8 units, the number of CD20 + ≤ 0.14 10⁹ / l, an increase in the concentration of IL-1 ≥ 66.74 pg / ml, IL-8 ≥ 88.91 pg / ml, TNF-α ≥ 88.4 pg / ml and a decrease in the concentration of IL-10 ≤ 60.32 pg / ml.

Conclusion. The established immunological changes in the early period of a traumatic disease are predictors of complications of gunshot fractures of the leg and can be used as prognostic parameters for the correction of therapeutic tactics.

Key words: leg gunshot fractures, immune reactions, acute period, complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 672.
2. Belmont P.J., Owens B.D., Schoenfeld A.J. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24 (6): 341-348. doi:10.5435/JAAOS-D-15-00123
3. Dougherty P.J., Najibi S., Silvertown C., Vaidya R. Gunshot wounds: epidemiology, wound ballistics, and soft-tissue treatment. *Instr. Course Lect.* 2009; 58: 131-139.
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R., Strauss E. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8 (1): 21-36.
5. Rhee P.M., Moore E.E., Joseph B., Tang A., Pandit V., Ver-cruysse G. Gunshot wounds: A review of ballistics, bullets, weapons, and myths. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80 (6): 853-867. doi:10.1097/PMID: 26982703
6. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. Под ред. Гуманенко Е.К., Козлова В.К. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 608.
7. Manring M.M., Hawk A., Calhoun J.H., Andersen R.C. Treatment of war wounds: a historical review. *Clinical orthopaedics and related research.* 2009; 467 (8): 2168-2191.
8. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшедько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб.: Воен.-мед.акад.; 1999. 110.
9. Gustilo R.B., Anderson J.T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58: 453-458.
10. Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N. Problems in management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984; 24: 742-746. doi: 10.1097/00005373-198408000-00009
11. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология: пер. с англ., 3-е изд. М.: Бином; 2014. 320.
12. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометабономики. Новосибирск: Наука; 2012. 263.
13. Сарап П.В. Оптимизация иммуноотропной терапии при ургентной хирургической патологии с учетом кластерной организации иммунной системы. Дисс. на соиск. ученой степени доктора мед. наук. Новосибирск; 2014. 364.
14. Хайтов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 278.

REFERENCES

1. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M. Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh voyn i vooruzhennykh konfliktov: Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672.
2. Belmont P.J., Owens B.D., Schoenfeld A.J. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24 (6): 341-348. doi:10.5435/JAAOS-D-15-00123
3. Dougherty P.J., Najibi S., Silvertown C., Vaidya R. Gunshot wounds: epidemiology, wound ballistics, and soft-tissue treatment. *Instr. Course Lect.* 2009; 58: 131-139.
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R., Strauss E. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8 (1): 21-36.
5. Rhee P.M., Moore E.E., Joseph B., Tang A., Pandit V., Ver-cruysse G. Gunshot wounds: A review of ballistics, bullets, weapons, and myths. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80 (6): 853-867. doi:10.1097/PMID: 26982703
6. Politravma: travmaticheskaya bolezn', disfunktsiya immunnui sitemy, sovremennaya strategiya lecheniya. Pod red. Gumanenko E.K., Kozlova V.K. M.: GEOTAR-Media; 2008. 608.
7. Manring M.M., Hawk A., Calhoun J.H., Andersen R.C. Treatment of war wounds: a historical review. *Clinical orthopaedics and related research.* 2009; 467 (8): 2168-2191.
8. Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Suprun T.Yu., Lyashed'ko P.P. Ob»ektivnaya otsenka tyazhesti travm. SPb.: Voen.-med.akad.; 1999. 110.
9. Gustilo R.B., Anderson J.T. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am.* 1976; 58: 453-458.
10. Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N. Problems in management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984; 24: 742-746. doi: 10.1097/00005373-198408000-00009
11. Burmester G.R., Petsutto A. Naglyadnaya immunologiya: per. s angl., 3-e izd. M.: Binom; 2014. 320.
12. Savchenko A.A., Borisov A.G. Osnovy klinicheskoi immunometabolomiki. Novosibirsk: Nauka; 2012. 263.
13. Sarap P.V. Optimizatsiya immunotropnoi terapii pri urgentnoi khirurgicheskoi patologii s uchetom klasternoi organizatsii immunnui sitemy Diss. na soisk. uchenoi stepeni doktora med. Nauk. Novosibirsk; 2014. 364.
14. Khaitov R.M. Immunologiya: struktura i funktsii immunnui sitemy. M.: GEOTAR-Media; 2013. 278.

УДК 616-001-031.14:612.826.33]-085
DOI: 10.26435/UC.V011(30).301

В.Д. Слепушкин¹, А.Н. Колесников², Л.И. Ахильгова³, Е.А. Кучеренко², Т.А. Мустафин²

¹ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

³ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Практически каждому пациенту, который нуждается в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, показана управляемая седативная терапия, поскольку для отделения интенсивной терапии (ОИТ) в целом характерно негативное воздействие окружающей среды на пациентов [1, 2]. Адекватная седация должна уменьшать выраженность стрессорных реакций и дискомфорта, обеспечивать защиту пациента во время инвазивных диагностических и лечебных мероприятий и, в конечном итоге – улучшать прогноз заболевания [3]. При анализе литературных источников обращает на себя внимание, что дозы применяемых гипнотиков, используемых для седации больных, находящихся в критическом состоянии, могут отличаться в разы от минимальной до максимальной, рекомендуемых авторами [4, 5]. Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. [6, 7] предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ. С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [8]. Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна [9]. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов [10]. В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии [11], в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии [12-15]. Гастроэнтеральный путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями, меньшим количеством побочных кардиореспираторных эффектов и, что немаловажно,

энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные [16], с меньшей вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [17]. В исследовании [18] было доказано, что гастроэнтеральный протокол введения седативных препаратов может позволять достичь и поддерживать поверхностную и одновременно эффективную седацию, по сравнению с более распространенной внутривенной непрерывной инфузией. В работе [19] было показано, что назначение мелатонина 8 мг/сут, в 20:00 каждый день перорально или через назогастральный зонд в течение первых 48 часов госпитализации, приводит к тенденции по сокращению длительности пребывания в ОИТ, а также статистически значимому снижению частоты и продолжительности делирия. Другой эндогенный гормон – серотонин – является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта [20], что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии. Однако систематизированных данных по данному вопросу мы не обнаружили.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить изменения концентрации гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время у пациентов с политравмой и применить фармакологическую коррекцию выявленных нарушений препаратами мелатонина и серотонина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в отделении

реанимации и интенсивной терапии клиники Северо-Осетинской государственной медицинской академии (СОГМА). Всего обследован 116 пациент в возрасте от 20 до 50 лет ($34,4 \pm 2,1$ год), из них мужчин – 83, женщин – 33. Обследовались больные в послеоперационном периоде с сочетанной травмой (грудь, живот, конечности) или с множественными травмами конечностей. Травмы в результате дорожно-транспортных происшествий получили 84 больных (72,4%), минно-взрывную травму в результате террористических актов – 32 пациента (27,6%). Тяжесть состояния больных, оцениваемая по шкале APACHE II, колебалась в пределах от 25 до 32 баллов, в среднем составляя $26,4 \pm 2,3$ балла. В зависимости от вида травмы пациенты имели следующее разделение: травма грудной клетки с повреждением конечностей 22 пациента (19,0%), травма брюшной полости с повреждением конечностей 33 пациента (28,4%) и множественные повреждения конечностей 61 (52,6%).

При поступлении в клинику все больные после минимального обследования, параллельно с проведением противошоковой терапии, были оперированы под общим наркозом по типу ТВВА с интубацией трахеи. По необходимости проводилась торакотомия, лапаротомия или их сочетания. Оперативные вмешательства были направлены на остановку кровотечения, а также на стабилизацию отломков конечностей. В послеоперационном периоде все больные получали интенсивную терапию, включающую анальгезию, антибиотикотерапию, инфузионно-трансфузионную терапию, респираторную поддержку, при необходимости – гемодинамическую поддержку. Нутритивная поддержка осуществлялась с третьих суток с учетом биологических ритмов: полное парентеральное питание смесями типа «три в одном», введение ограничивали «дневным ритмом» с 08:00 до 20:00. Искусственная вентиляция легких у больных, получавших седативную терапию, проводилась в режиме ВІРАР (вентиляция с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях (Biphasic Positive Airway Pressure) при помощи вентилятора SAVINA. Обязательным компонентом являлась анальгезия, которая осуществлялась у всех больных путем инфузии раствора фентанила через шприцевой дозатор в дозировке $4,27 \pm 0,66$ мкг/ч – $3,11 \pm 0,43$ мкг/ч.

Вид исследования – продольное, проспективное, рандомизированное. Критерии включения больных в исследование: возраст от 20 до 50 лет; тяжесть состояния по шкале APACHE II не ниже 25 баллов. Критерии исключения из исследования: повреждение головного или спинного мозга; наличие в анамнезе сопутствующей тяжелой

патологии сердечно-сосудистой, почечной или эндокринной систем; возраст старше 55 лет.

В данной статье представлены результаты обследования 70 пациентов, разделенных случайным методом по виду выбора препарата для проведения седативной терапии:

1 группа (24 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы (с 22:00 до 23:00 часов) пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток и одновременно проводили седативную терапию тиопенталом-натрия;

2 группа (22 пациента) – при наличии исходного минимального уровня мелатонина в ночные часы пациенту дополнительно через назогастральный зонд вводили 6 мг измельченного мелатонина в виде препарата «Мелаксен» в течение 5 суток (с 22:00 до 23:00) и одновременно проводили седативную терапию пропофолом. Седация проводилась до достижения тех же целевых значений, что и у пациентов группы 1.

3 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию тиопенталом-натрия, в утренние часы (8:00-9:00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену. Первоначально болюсно вводилась внутривенно доза серотонина адипината 10 мг, которые разводились в 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия [21]. Если больной в течение 3-5 мин не выходил на уровень сознания до возможности словесного контакта, вводилась повторная доза серотонина в дозе 10 мг, которые разводились в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия, которая, как правило, была эффективной у всех больных;

4 группа (12 пациентов) – пациенты получали седативную терапию пропофолом (применялся «Диприван» фирмы Astra Zeneca), в утренние часы (8:00-9:00), им вводили серотонина адипинат в центральную вену по схеме, аналогичной в группе 3.

«Мелаксен» (действующее вещество – мелатонин) – Код АТХ: N05CH01. «Серотонина адипинат» – инструкция по применению препарата, утвержденная 24 февраля 2004 г. руководителем Департамента государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники.

Исследование в группах 1 и 2 было разделено на этапы: 1 этап – 24-48 часов послеоперационного периода (седации), 2 этап – 72 часа и 3 этап – 120 часов.

Глубину седативной терапии больных, находящихся в ОРИТ, оценивали субъективным методом с использованием шкалы Ramsay [22] и объективным методом путем использования

BIS -спектрального анализа деятельности головного мозга при помощи монитора BIS VISTA (COVIDIEN, USA) с авторской методикой модификации оценки глубины седации до 55-60 Ед. [23]. В группах 3 и 4, оценивали динамику неврологического статуса под влиянием введения серотонина адипината у пациентов. Оценивали реакцию на голосовой раздражитель, открывание глаз по команде, реакцию на интубационную трубку, общую двигательную реакцию, показатели BIS-монитора в динамике через 15, 30, 45 и 60 минут.

С целью определение референтных значений серотонина и мелатонина в сыворотке, дополнительно были обследованы 18 добровольцев (10 женщин и 8 мужчин), в возрасте 24-50 лет. Пробы набирались в 12:00 и 24:00, для выявления особенностей экскреции гормонов в ночное и дневное время. В пробах венозной крови, которые забирались как у здоровых лиц, так и у больных в 12:00 и в 24:00 определялась концентрация мелатонина и серотонина спектрофлуориметрически при помощи наборов ELISA (Spectro-fluorometer JASCO, FP-770, Япония). При этом были определены референтные значения (группа нормы) серотонина и мелатонина для дневного и ночного времени. Полученные данные о содержании мелатонина и серотонина в пробах венозной крови у здоровых лиц соответствовали опубликованным нормам [24].

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы STATISTICA 6.0. Оценку количественных показателей на нормальность распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое значение, а sd – стандартное отклонение. Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот и долей в двух выборках использовались критерий χ^2 Пирсона. Для оценки ста-

стистически значимого различия средних величин использовали критерии Манна-Уитни (при сравнении групп между собой) и Вилкоксона (при изменении в динамике) [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза (табл. 1.) в виде альтернирующего характера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме крови здоровых добровольцев.

В дневные часы уровень серотонина был выше, чем в ночные ($1051,3 \pm 15,5$ нмоль/л vs $399,6 \pm 16,6$ нмоль/л), а уровень мелатонина имел обратные показатели: днем ниже, чем ночью ($37,4 \pm 3,1$ нмоль/л vs $110,4 \pm 4,4$ нмоль/л). У пациентов, перенесших критическое состояние в виде политравмы и находящихся в послеоперационном периоде в ОИТ (табл. 1.), функциональная активность эпифиза была снижена, в целом сохраняя альтернирующий характер изменений. При сравнении уровней концентрации серотонина и мелатонина с группой здоровых добровольцев было выявлено, что в первые 24-48 часов средние значения концентрации серотонина в плазме крови у пациентов с политравмой в дневное время суток снижены на 6,2% по сравнению с концентрациями, регистрируемыми у здоровых добровольцев в дневное время суток ($p < 0,05$). Также в дневное время суток снижена концентрация мелатонина в крови у пациентов с политравмой на 40% по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Концентрация мелатонина в плазме крови повышается в ночное время в 4 раза, но все же остается ниже, чем у здоровых добровольцев. Концентрация серотонина, наоборот, снижается в ночное время почти в 3 раза по сравнению с дневными часами, но все же она ниже, чем у здоровых добровольцев.

На следующем этапе исследования, в началь-

Таблица 1.

Содержание серотонина и мелатонина в плазме крови у здоровых добровольцев и пациентов исследуемых групп в дневные и ночные часы

Гормон	Группы сравнения	Время суток	
		Дневные часы (12:00)	Ночные часы (00:00)
Серотонин, нмоль/л	Здоровые добровольцы	$1051,3 \pm 15,5$	$399,6 \pm 16,6^{\#}$
	Пациенты	$985,6 \pm 13,9^*$	$335,4 \pm 15,1^{\#}$
Мелатонин, нмоль/л	Здоровые добровольцы	$37,4 \pm 3,1$	$110,4 \pm 4,4^{\#}$
	Пациенты	$22,5 \pm 2,9^*$	$91,7 \pm 5,1^{\#}$

Примечания: 1) * – статистически значимые различия по отношению к здоровым добровольцам; 2) # – статистически значимые различия по отношению к дневным часам.

ные 24-48 часов пребывания пациентов в ОИТ, по данным оценки полученных анализов были отобраны пациенты с низким содержанием концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время. Учитывая, что выбор препарата для седации проводился слепым методом, то затем дополнительно разделили пациентов на 2 группы – седация тиопенталом-натрия (24 пациента) и пропофолом (22 пациента) (табл. 2.). Учитывая циркадный ритм, этим пациентам в период с 22:00 до 23:00 гастроэнтерально вводился «Мелаксен» 6 мг (2 таблетки). По данным, приведенным в таблице 2 видно, что как в группе 1, так и в группе 2 на фоне приема перорального мелатонина к 5-м суткам достоверно увеличилась концентрация мелатонина в плазме крови у пациентов с политравмой. Если взять исходные данные за 100%, то прирост произошел на 13,39 и 15,92 % соответственно, без достоверной разницы от вида препарата, применяемого для седативной терапии (тиопентал-натрия или пропофол).

Интересные с практической точки зрения данные были получены при оценке дозы вводимых препаратов для седации (табл. 2.) в динамике за 5 суток проводимой терапии на фоне коррекции уровня эндогенного мелатонина экзогенным. Так, в группе 1 на 3-и сутки проводимой терапии, под контролем глубины седации по показаниям BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД, возникла необходимость в снижении дозы тиопентала-натрия на 4,7% (с 679,9±12,1 мкг/кг/час до 648,1±10,1 мкг/кг/час), данные показатели статистически значимо не отличались и соответствовали приросту эндогенного мелатонина на 3,6% (табл. 2.). Необходимость в достоверном снижении дозы тиопентала-натрия возникла на 5-е сутки седативной терапии, когда пона-

добилось снижение дозы на 8,2% от исходной (до 624,2±9,2 мкг/кг/час, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 13,4% (до 68,0±3,1 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования). Хотя данный показатель и оставался достоверно ниже показателей у здоровых добровольцев в ночное время (110,4±4,4 нмоль/л).

В отличие от группы 1, у пациентов группы 2 (табл. 2) необходимость в достоверном снижении дозы пропофола возникла уже на 3-е сутки проводимой терапии. Руководствуясь тем же уровнем глубины седации (показания BIS-монитора на уровне 55-60 ЕД), дозу пропофола необходимо было уменьшать на 13,76% (до 1421,2±13,1 мкг/кг/час, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 1). Данному снижению соответствовало повышение уровня эндогенного мелатонина на 5,7% (до 63,0±3,4 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 1). На 5-е сутки пропофол необходимо было снижать на 20,8% (p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования и с группой 1), что соответствовало повышению уровня эндогенного мелатонина на 15,9% (до 69,1±3,2 нмоль/л, p<0,05, по сравнению с 1-м этапом исследования, без отличия от группы 1).

Таким образом, применение экзогенного мелатонина в дозе 6 мг у пациентов с политравмой приводило к достоверному повышению уровня эндогенного мелатонина к 5-м суткам проводимой терапии. На фоне приема мелатонина создавались условия для снижения дозы препаратов, используемых для седации: пропофола уже с 3-х суток на 13,8% до 20,8% к 5-м суткам, тиопентала-натрия с 5-х суток на 13,4%, что по-

Таблица 2.

Изменение концентрации мелатонина в плазме крови в ночное время, доз препаратов для седативной терапии на фоне назначения мелатонина 6 мг на этапах исследования

Группы сравнения	Доза препаратов для седации, мкг/кг/ч			Концентрация мелатонина в плазме крови, нмоль/л		
	до назначения мелатонина 6 мг (22:00-23:00)	72 часа	120 часов	до назначения мелатонина 6 мг (22:00-23:00)	72 часа	120 часов
Группа 1, n=24	679,9±12,1	648,1±10,1	624,2±9,2	59,9±3,1	62,1±3,3	68,0±3,1*
Группа 2, n=22	1648,0±18,1	1421,2±13,1*	1305,1±13,1	59,6±3,2	63,0±3,4	69,1±3,2*
Динамика показателей в группе 1, в %	100,0	95,3	91,8*	100,0	103,6	113,4*
Динамика показателей в группе 2, в %	100,0	86,2**	79,2**	100,0	105,7	115,9*

Примечания: 1) * – статистически значимое различие дозы препаратов для седации и концентрацией мелатонина на начальном этапе; 2) # – статистически значимое различие показателей между группами 1 и 2.

Таблица 3.

Динамика изменения в течение часа неврологического статуса у пациентов 3, 4 групп на фоне введения серотонина адипината 10 мг (введение с 9:00 до 10:00 часов)

Группы сравнения	Реакция на голосовой раздражитель, в %				Открытие глаз по команде, в %				Реакция на интубационную трубку, в %			
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Группа 3 (n=12)	9,1	27,3	36,4	54,6	9,1	18,2	36,4	45,5	18,2	36,4	45,5	54,6
Группа 4 (n=12)	25,0*	58,3*	83,3*	100,0*	25,0*	41,7*	83,3*	100,0*	41,7*	83,3*	100,0*	100,0*

Группы сравнения	Общая двигательная реакция, в %				Показатели BIS-монитора, в Ед			
	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.	15 мин.	30 мин.	45 мин.	60 мин.
Группа 3 (n=12)	9,1	18,2	27,3	36,4	50,3±3,1	59,4±3,3	64,4±3,8	67,8±4,1
Группа 4 (n=12)	25,0*	58,3*	91,7*	100,0*	56,3±3,8	65,4±4,3	84,4±5,8*	87,9±6,5*

Примечани:* – статистически значимое различие показателей между группами 3 и 4.

звляло избежать истощения серотонинэргической системы как на фоне исходной политравмы, так и проводимой терапии.

Исходя из клинических потребностей (пробуждение пациента, восстановление системных показателей для экстубации и т.д.) с целью «пробуждения» пациентов и нивелирования выявленной недостаточности уровня серотонина у пациентов с политравмой (табл. 1), как правило, на 5-е сутки проводимой терапии, с целью создания «неврологического окна» введение седативного препарата прекращали в 09.00. При показателях BIS-монитора 48,0±3,1 начинали внутривенное введение серотонина адипината в дозе 10 мг в утренние часы – с 09:00 до 10:00.

Для сравнения были отобраны по 12 пациентов из каждой группы, у которых проводилась седация тиопенталом-натрия или пропофолом (табл. 3.). При оценке полученных данных был сделан вывод о том, что серотонин адипинат, который вводится в утренние часы, может обладать пробуждающим действием у седатированных пациентов, которым необходимо создание так называемого «неврологического» окна. При этом у 100% пациентов 4 группы, через 60 минут после введения серотонина адипината отмечалось восстановление неврологических и когнитивных функций, что соответствовало оценке по BIS-монитору 87,9±6,5 Ед. У пациентов 3 группы, через 60 минут положительная реакция отмечалась примерно у 50%, при этом средняя оценка по BIS-монитору составляла 67,8±4,1 Ед. Для данной группы требовалось повторное введение 10 мг серотонина адипината, которое приводило к восстановлению неврологических

и когнитивных функций, необходимых для экстубации через 45 минут у 100%.

В качестве резюме и обсуждения необходимо указать, что вряд ли целесообразно проводить длительную седативную терапию с глубокой утратой сознания, так как в последнее время появились данные о том, что каждый час продолжительной глубокой анестезии (BIS<45) увеличивает риск смерти в течение ближайшего года на 24,4% [26], а также увеличивает риск нарушения памяти, удлиняет время пребывания пациента в реанимации [27]. Полученные результаты указывают на необходимость уменьшения доз препаратов для седации в динамике проведения длительной седативной терапии. Снижение доз тиопентала натрия и пропофола в процессе проведения седативной терапии важно с той точки зрения, что при инфузии постоянных дозировок в течение нескольких суток у пациентов регистрируется самопроизвольное углубление сознания, которое может сопровождаться гипоксией мозга [23]. Нами показано, что назначение экзогенного мелатонина может способствовать уменьшению доз гипнотических препаратов (тиопентал натрия и пропофола) при проведении длительной седативной терапии, а назначение экзогенного серотонина оказывает быстрый пробуждающий эффект. Следует отметить, что у всех пациентов, которым назначали уже первую дозу серотонина, через 5-10 минут регистрируется бурная перистальтика кишечника, нередко заканчивающаяся актом дефекации. Усиление перистальтики кишечника под влиянием серотонина адипината было продемонстрировано как на изолированной кишке, так и у больных в послеоперационном периоде [21].

ВЫВОДЫ

Таким образом, функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижена у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму). Назначение боль-

ным дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку гипнотиков для достижения конечных значений уровня седации. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината позволяет создавать у пациентов «неврологическое» окно через 60 минут.

В.Д. Слепушкин¹, А.Н. Колесников², Л.И. Ахильгова³, Е.А. Кучеренко², Т.А. Мустафин²

¹ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

³ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭПИФИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИТРАВМОЙ КАК СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ СТРАТЕГИИ СЕДАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Целью исследования является выявление изменения концентрации гормонов эпифиза (серотонин и мелатонин) в плазме крови в дневное и ночное время у пациентов с политравмой с применением фармакологической коррекции выявленных нарушений препаратами мелатонина и серотонина. Вид исследования – продольное, проспективное, рандомизированное. Критерии включения больных в исследование: возраст от 20 до 50 лет; тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II не ниже 25 баллов. Представлены результаты обследования 70 пациентов, разделенных по виду выбора препарата для проведения седативной терапии. Была выявлена физиологическая закономерность, характеризующая функциональную активность эпифиза в виде альтернирующего харак-

тера изменения уровней серотонина и мелатонина в плазме крови здоровых добровольцев. Доказано, что функциональная активность эпифиза по уровню секреции гормонов мелатонина и серотонина снижена у пациентов, находящихся в критическом состоянии вследствие политравмы различного генеза (исключая черепно-мозговую травму). Назначение больным дополнительно мелатонина по 6 мг перорально в ночные часы в течение 5 суток позволяет снизить дозировку гипнотиков для достижения конечных значений уровня седации. Болюсное внутривенное введение серотонина адипината позволяет создавать у пациентов «неврологическое» окно через 60 минут.

Ключевые слова: мелатонин, серотонин, политравма, седация.

V.D. Slepushkin¹, A.N. Kolesnikov², L.I. Ahil'gova³, E.A. Kucherenko², T.A. Mustafin²

¹FSFEIHE North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

²SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

³SBI A.O. Akhushkov Ingush Republican Clinical Hospital, Nazran, Russia

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE FUNCTIONAL INSUFFICIENCY OF EPIPHYSIS IN PATIENTS WITH POLYTRAUMABLE AS A COMPOSITION OF SEDATIVE THERAPY STRATEGY

The aim of the study is to identify changes in the concentration of hormones of the pineal gland (serotonin and melatonin) in the blood plasma during the day and at night in patients with polytrauma with the use of pharmacological correction of the revealed violations with the drugs melatonin and serotonin. The type of research is longitudinal, prospective and randomized. The criteria for the inclusion of patients in the study: age from 20 to 50 years; the severity of the condition on the scale of APACHE II is not lower than 25 points. The results of the examination of 70 patients, divided by the type of drug choice for sedative therapy, are presented. A physiological pattern was found characterizing the functional activity of the pineal gland in the form of an alternating

pattern of changes in serotonin and melatonin levels in the blood plasma of healthy volunteers. It is proved that the functional activity of the pineal gland in terms of the secretion of the hormones melatonin and serotonin is reduced in patients who are in critical condition due to polytrauma of various origins (excluding traumatic brain injury). Assigning patients additional melatonin 6 mg orally at night for 5 days reduces the dosage of hypnotics to achieve final values of the level of sedation. The bolus intravenous administration of serotonin adipinate allows the creation of a “neurological” window in patients after 60 minutes.

Key words: melatonin, serotonin, polytrauma, sedation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотских И.Б., Песняк Е.В. Седация в интенсивной терапии. Петрозаводск: ООО «ИнтелТек»; 2007. 80.
2. Ramelet A.S. Communication of sedation in the intensive care unit : is the real issue? *Crit. Care Med.* 2011; 38 (8): 1748-1749.
3. Овечкин А.М. Анальгезия и седация в интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии.* 2009; 1: 21-26.
4. Lobo F., Beiras A. Propofol and remifentanyl effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery. *J. Neurosurg. Anesth.* 2007; 19: 183-189.
5. Martorano P., Falzetti G., Pelaia P. BIS and spectral entropy in neuroanesthesia. *J. Neurosurg. Anesth.* 2006; 18: 205-210.
6. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. *Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version.* *Ger. Med. Sci.* 2015. 13: 1-22. doi: 10.3205/000223
7. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int.* 2013; 37(8): 519-574.
8. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
9. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
10. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001520. doi: 10.1002/14651858.cd001520
11. Mo Y., Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J. Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
12. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. et al. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
13. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit. Care.* 2008; 12: R52. doi: 10.1186/cc6871.
14. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. et al. Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J. Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
15. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol. Intenzivni. Med.* 2015; 26: 319-327.
16. Umbrello M., Mistraletti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2012; 27(6): 662-672.
17. Cigada M., Corbella D., Mistraletti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J. Crit. Care.* 2008; 23(3): 349-353.
18. Mistraletti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. et al. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial. *Critical Care.* 2019; 23: 3 doi.org/10.1186/s13054-018-2280-x
19. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. et al. Effect of Administration of Ramelteon, a

REFERENCES

1. Zabolotskih I.B., Pesnjak E.V. Sedacija v intensivnoj terapii [Sedation in intensive care]. Petrozavodsk: ООО «ИнтелТек»; 2007. 80 (in Russian).
2. Ramelet A.S. Communication of sedation in the intensive care unit : is the real issue? *Crit. Care Med.* 2011; 38 (8): 1748-1749.
3. Ovechkin A.M. Anal'gezija i sedacija v intensivnoj terapii [Analgesia and sedation in intensive care]. *Intensive care bulletin.* 2009; 1: 21-26 (in Russian).
4. Lobo F., Beiras A. Propofol and remifentanyl effect-side concentrations estimated by pharmacokinetic simulation and BIS monitoring during craniotomy with intraoperative awakening for brain tumor surgery. *J. Neurosurg. Anesth.* 2007; 19: 183-189.
5. Martorano P., Falzetti G., Pelaia P. BIS and spectral entropy in neuroanesthesia. *J. Neurosurg. Anesth.* 2006; 18: 205-210.
6. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. *Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version.* *Ger. Med. Sci.* 2015. 13: 1-22. doi: 10.3205/000223
7. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int.* 2013; 37(8): 519-574.
8. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
9. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
10. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001520. doi: 10.1002/14651858.cd001520
11. Mo Y., Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J. Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
12. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. et al. A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit. Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
13. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit. Care.* 2008; 12: R52. doi: 10.1186/cc6871.
14. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. et al. Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J. Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
15. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative delirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol. Intenzivni. Med.* 2015; 26: 319-327.
16. Umbrello M., Mistraletti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2012; 27(6): 662-672.
17. Cigada M., Corbella D., Mistraletti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J. Crit. Care.* 2008; 23(3): 349-353.
18. Mistraletti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. et al. Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial. *Critical Care.* 2019; 23: 3 doi.org/10.1186/s13054-018-2280-x

- Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2018; 46 (7): 1099- 1105.
20. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Томск: Издательство Томского университета; 1982. 210.
 21. Симоненков А.П., Федоров В.Д., Ключев В.М., Ардашев В.Н. Применение серотонианадипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных. *Вестник интенсивной терапии*. 2005; 1: 53-57.
 22. Ramsay M.A., Savege T.M., Simpson B.R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med.J.*1974; 2: 657-659.
 23. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ–Ростов-на-Дону–Назрань; 2014. 202.
 24. Литвинова А.В. Норма в медицинской практике (справочное пособие). М.: «МЕДпресс-информ»; 2005. 143.
 25. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.: Практика и медицина; 2016. 480.
 26. Грицук С.Ф., Мороз В.В., Порошенко Г.Г. Анестезия и механизмы защиты мозга. *Вестник интенсивной терапии*. 2011; 1: 59-67.
 27. Samuelson K., Landberg D., Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2006; 35 (5): 660-667.
 19. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. et al. Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Critical Care Medicine*. 2018; 46 (7): 1099- 1105.
 20. Slepushkin V.D., Pashinskij V.G. Jepifiz i adaptacija organizma [Epiphysis and adaptation of the organism]. Tomsk: Tomsk University Press; 1982. 210 (in Russian).
 21. Simonenkov A.P., Fedorov V.D., Kljuzhev V.M., Ardashev V.N. Primenenie serotoninadipinata dlja vosstanovlenija narushennoj funkcii gladkoj muskulatury u hirurgicheskikh i terapevticheskikh bol'nyh [The use of serotonin adipinate to restore impaired smooth muscle function in surgical and therapeutic patients]. *Intensive care bulletin*. 2005; 1: 53-57 (in Russian).
 22. Ramsay M.A., Savege T.M., Simpson B.R., Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med.J.*1974; 2: 657-659.
 23. Slepushkin V.D., Zhenilo V.M., Oskanova M.Ju., Zhenilo M.V. Monitoring cerebral'nyh funkcij v anesteziologii i intensivnoj terapii [Monitoring of cerebral functions in anesthesiology and intensive care]. *Vladikavkaz–Rostov-na-Donu–Nazran'*; 2014. 202 (in Russian).
 24. Litvinova A.V. Norma v medicinskoj praktike (spravochnoe posobie) [The norm in medical practice (reference book)]. М.: «MEDpress-inform»; 2005. 143 (in Russian).
 25. Lang T., Sesik M. Kak opisyyvat' statistiku v medicine [How to describe statistics in medicine]. М.: Practice and medicine; 2016. 480 (in Russian).
 26. Gricuk S.F., Moroz V.V., Poroshenko G.G. Anestezija i mehanizmy zashhity mozga [Anesthesia and brain protection mechanisms.]. *Intensive care bulletin*. 2011; 1: 59-67 (in Russian).
 27. Samuelson K., Landberg D., Fridlund B. Memory in relation to depth of sedation in adult mechanically ventilated intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2006; 35 (5): 660-667.

УДК 612.831+616.993.192.1:616-002.5+616.98:578.82НIV
DOI: 10.26435/UC.V0I1(30).214

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос², А.Ф. Завгородний², М.В. Сергиенко², О.Е. Передерий²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР, Донецк

ТОКСОПЛАЗМОЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

Токсоплазмоз головного мозга является одним из наиболее часто встречающихся оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц с глубокой иммуносупрессией [1]. Для диагностики и дифференциальной диагностики токсоплазмоза применяют комплекс исследований, включающий определение уровня сывороточных специфических антител класса IgG к *T. Gondii*, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, изучение состава спинномозговой жидкости [2]. В условиях противотуберкулезного стационара церебральный токсоплазмоз чаще всего приходится дифференцировать с туберкулезным менингитом, прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией, первичной лимфомой ЦНС. Нередки случаи сочетания нескольких инфекций у одного и того же пациента, развитие (обострение) токсоплазмоза головного мозга как проявление синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) после присоединения антиретровирусной терапии (АРТ). Подобные наблюдения были отражены нами в изданных ранее публикациях [3-5], при этом для изучения и анализа особенностей клинико-лучевой картины церебрального токсоплазмоза использовали, в основном, данные литературы [2, 6, 7]. В последние годы в связи с неуклонным ростом удельного веса населения, инфицированного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка накопился большой опыт диагностики и лечения токсоплазмоза головного мозга у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ. Верификация диагноза у данного контингента представляет значительные трудности в связи с частым отсутствием возможности полноценного обследования. Такие необходимые исследования биологического материала, как определение антител к *T. Gondii* методом иммуноферментного анализа, микобактериальной ДНК методом ПЦР, МРТ головного мозга проводятся в платных лабораториях, поэтому не до-

ступны для большинства наших пациентов. Не отрицая необходимости применения современных методов исследования, мы считаем, что поиск путей улучшения диагностики церебрального токсоплазмоза больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ является актуальным.

Лечение церебрального токсоплазмоза длительное, залогом успеха является своевременное присоединение антиретровирусной терапии (АРТ), хорошая переносимость препаратов, высокая приверженность больного к лечению. В литературе имеются противоречивые данные относительно эффективности лечения токсоплазмоза, что связано, очевидно, с различиями по срокам диагностики, преморбидному фону, распространенности процесса, объемам лечения, назначаемого при наличии той или иной оппортунистической инфекции или их сочетаний [2, 8]. Ведение таких больных по понятным причинам, является крайне сложным, стабилизация состояния достигается путем применения большого количества этиотропных препаратов и средств патогенетической терапии, что, к сожалению, не всегда помогает добиться успеха. В этой связи более перспективным направлением представляется профилактика токсоплазмоза, равно как и других оппортунистических инфекций, у населения, инфицированного ВИЧ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности диагностики и лечения токсоплазмоза головного мозга у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе стационарного отделения Республиканской клинической туберкулезной больницы г. Донецка были обследованы 20 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, у которых также

был установлен диагноз токсоплазмоза головного мозга. Средний возраст пациентов составлял (38,6±2,1) лет, половину составляли мужчины (10 человек). Диагноз подтверждали путем неврологического осмотра, изучения состава спинномозговой жидкости (СМЖ), проведения лучевого обследования головы (СКТ, МРТ), определения антител класса IgG к T. Gondii, оценки динамики процесса на фоне лечения токсоплазмоза. У 12 больных диагноз церебрального токсоплазмоза был подтвержден на вскрытии. У всех пациентов клинико-рентгенологически был диагностирован активный туберкулезный процесс в легких, в том числе у 6 лиц – подтвержденный бактериологическим исследованием мокроты.

Все больные получали противотуберкулезную химиотерапию, лечение токсоплазмоза проводили бисептолом в сочетании с макролидами (klarитромицин, азитромицин) или клиндамицином [9]. При необходимости назначали противоотечную (дексаметазон, лизин, манит, фуросемид) и дезинтоксикационную терапию.

Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием пакета MedStat (лицензионная копия № MS 000029) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что церебральный токсоплазмоз развивался на стадии глубокого угнетения иммунитета – из 17 определений в 16 случаях показатели содержания CD4-лимфоцитов не превышали 78 кл/мкл (медиана – 34,0 кл/мкл), и у одного больного количество CD4 составляло 166 кл/мкл. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы и еще раз свидетельствуют о необходимости тщательного мониторинга состояния иммунной системы у ВИЧ-инфицированных лиц для предотвращения раз-

вития СПИД/ассоциированных состояний. Последнее подтверждается данными обследования наших пациентов на наличие других оппортунистических инфекций (ОИ). Так, у всех лиц выявляли признаки кандидоза полости рта, у 5 – онихомикоза, у 4 – пневмоцистной пневмонии, у 3 – Herpes Zoster, по 2 случая – контактного моллюска и себорейного дерматита. Таким образом, с учетом наличия активного туберкулеза, более двух ОИ диагностировали у всех пациентов.

У подавляющего большинства больных ВИЧ-инфицирование было выявлено при появлении первых признаков расстройства здоровья, связанных как с туберкулезом, так и с другими ОИ: 8 человек состояли на учете в центрах СПИД-Да менее 1 года, и у 6 больных антитела к ВИЧ были обнаружены в нашем отделении. Срок наблюдения оставшихся пациентов составлял 2-8 лет. На догоспитальном этапе АРТ начали только 4 больных, все они на момент госпитализации противовирусное лечение прервали.

Выраженное угнетение иммунитета способствовало генерализации туберкулезной инфекции, что сопровождалось тяжелыми распространенными процессами в легких и множественными поражениями других органов. Так, у 16 пациентов из 20 диагностировали диссеминированный туберкулез легких, у такого же количества лиц поражаются лимфатические узлы (внутригрудные, внутрибрюшные, периферические), экссудативный туберкулезный плеврит диагностировали у 2 лиц. У всех умерших пациентов на вскрытии обнаруживали также специфические изменения в печени, селезенке, почках. Туберкулезный менингит (менингоэнцефалит) не диагностировали ни в одном случае. Таким образом, у всех обследованных пациентов невроло-

Таблица 1.

Частота клинических проявлений церебрального токсоплазмоза у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ (n=20)

Жалобы	Количество случаев
Онемение и слабость в конечностях	9
Головная боль	7
Судороги	5
Нарушения походки	5
Головокружение	4
Сонливость	2
Эпизоды потери сознания	2
Тошнота, рвота	2
Нарушение зрения	2

гическая симптоматика при поступлении в отделения была обусловлена токсоплазменным поражением ЦНС.

При поступлении ясное сознание сохранялось у 7 человек, у остальных больных диагностировали нарушения от заторможенности до глубокого сопора, жалобы и анамнез были собраны со слов больных и/или родственников, из медицинской сопроводительной документации (табл. 1.). При анализе жалоб мы не принимали во внимание наличие интоксикационного синдрома, поскольку его симптомы могли быть обусловлены как сопутствующим туберкулезом, так и другими ОИ.

Как видно из таблицы, чаще всего пациенты жаловались на онемение и слабость в конечностях, как проявление парезов и параличей центрального генеза. Другим по частоте признаком была головная боль, связанная, очевидно, с явлениями отека головного мозга. Головокружения, нарушения походки, судороги встречались у каждого четвертого пациента. Намного реже регистрировали ухудшение зрения, сонливость, приступы потери сознания, тошноту и рвоту. Из анализа жалоб можно сделать вывод, что такие симптомы, характерные для специфического менингита, как головная боль, тошнота и рвота [11], при церебральном токсоплазмозе встречались намного реже, что, очевидно, можно учитывать при дифференциальной диагностике.

При изучении неврологического статуса установлено, что наиболее частым проявлением церебрального токсоплазмоза были симптомы раздражения черепно-мозговых нервов (табл. 2.).

Поражались преимущественно 3-я, 6-я, 7-я

и 8-я пары (асимметрия глазных щелей и носогубных складок, анизокория, нарушения конвергенции, прозопарез, нистагм, головокружение). Подобные симптомы нередко сопровождают специфический менингит, однако, по нашему мнению, имеются существенные различия в механизмах их развития: при туберкулезном поражении нервной системы основной причиной подобной симптоматики становятся специфические изменения на мягких оболочках основания мозга (базиллярный менингит) в виде прозоидных высыпаний, мелких очагов казеозного некроза, фибринозно-гнойных наложений [12]. При токсоплазмозе головного мозга можно говорить, скорее, о раздражении ядер черепно-мозговых нервов вследствие выраженного отека головного мозга, клинические проявления которого наблюдались практически у всех наших больных, а у 12 лиц были подтверждены на аутопсии.

У половины пациентов определялись менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига), что было заметно чаще, чем в работах [13], где соответствующие цифры не превышали 18,4%. Наличие ригидности мышц затылка мы объясняли возможным проявлением симптомокомплекса экстрапирамидной недостаточности, которая в виде шаткости походки, тремора, нарушения координации встречалась у каждого третьего пациента. Частота различных нарушений сознания и функции тазовых органов, дезориентации, дизартрии колебалась в пределах 20,0-40,0%, частично совпадая с данными литературы [2, 7, 13]. Указанные нарушения свидетельствовали в пользу тяжелого органического поражения

Таблица 2.

Результаты неврологического обследования больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ и токсоплазмозом головного мозга (n=20)

Характеристики	Абсолютное количество случаев
Симптомы раздражения ч/мозговых нервов	16
Ригидность мышц затылка	10
Положительные симптомы натяжения	10
Парезы (параличи)	9
Заторможенность	8
Нарушения речи	6
Непроизвольное мочеиспускание	6
Дезориентация	4
Сопор	4
Кома	1

нервной системы, но не имели существенного значения в дифференциальной диагностике с туберкулезным менингоэнцефалитом.

Диагноз церебрального токсоплазмоза верифицировали прижизненно 17 больным, диагностику проводили, в основном, по данным неврологического обследования и СКТ (МРТ) головного мозга, у 4 лиц подтверждающим фактором было наличие в крови высоких титров антител класса IgG к T. Gondii. У 12 человек диагноз был подтвержден на аутопсии, при этом у 3 пациентов токсоплазмоз стал патологоанатомической находкой, а наличие выраженной неврологической симптоматики у данных лиц расценивалась как проявление туберкулезного менингоэнцефалита. По результатам лучевого и патологоанатомического исследований множественные двусторонние токсоплазменные абсцессы обнаруживали у 17 человек, у 3 пациентов изменения носили одиночный характер, но были крупных размеров – от 45 мм до 65 мм.

Определенное дифференциально-диагностическое значение имели результаты исследования ликвора, которое проводили 11 больным. При анализе полученных результатов обращали на себя внимание незначительные отклонения показателей от физиологической нормы. Так, у двух пациентов изменений в составе СМЖ не обнаружили, у 8 человек определялось нормальное содержание белка (медиана – 0,12 г/л), у 7 человек – нормальный уровень глюкозы (медиана – 2,5 ммоль/л), у 8 человек в пределах нормы находилось количество клеточных элементов (медиана – 2 кл/мл), во всех случаях превалировали лимфоциты. Практически у всех пациентов определялась положительная проба Панди – у 9 лиц, тогда как проба Нонне-Апельта, являющаяся маркером хронического воспалительного процесса, была отрицательной у 10 больных. Отсутствие выраженных изменений в составе ликвора и отрицательная проба Нонне-Апельта позволяют предположить, что клинические проявления церебрального токсоплазмоза обусловлены не только воспалительными изменениями в ткани мозга и мягких мозговых оболочек, но и в значительной степени – ликвородинамическими нарушениями. Таким образом, отсутствие воспалительных изменений в ликворе, особенно повышения белка и увеличения клеточных элементов, ставит под сомнение диагноз туберкулезного менингита, но не исключает наличие церебрального токсоплазмоза.

Всем больным с установленным диагнозом токсоплазмоза проводили лечение туберкулеза в интенсивной фазе и лечение токсоплазмоза на фоне патогенетической терапии. После стабилизации состояния и достижения хо-

рошей переносимости препаратов 9 пациентам присоединяли АРТ, медиана продолжительности лечения перед ее началом составляла 43 дня. У одного пациента на момент начала АРТ диагноз токсоплазмоза установлен не был, и соответствующее лечение он не получал. АРТ назначали по стандартной трехкомпонентной схеме (2 нуклеотидных/нуклеозидных и один нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы). После начала АРТ зафиксировали 2 случая развития СВИС, что повлекло смерть пациентов. В первом случае произошло обострение успешно пролеченных в течение 43 дней туберкулеза и токсоплазмоза, при этом на контрольной МРТ была зафиксирована положительная динамика уменьшения токсоплазменного абсцесса. Во втором случае наблюдали острое развитие неврологической симптоматики, принятое за СВИС-ассоциированный туберкулезный менингоэнцефалит, на аутопсии в обоих полушариях были обнаружены множественные токсоплазменные абсцессы. Остальные пациенты продолжили лечение туберкулеза и токсоплазмоза на фоне АРТ, что, в конечном итоге, привело к частичной регрессии клинической симптоматики и уменьшению размеров (количества) изменений в головном мозге. Пациенты были выписаны из отделения и продолжили лечение в амбулаторных условиях.

Лечение церебрального токсоплазмоза и инфекции туберкулез/ВИЧ представляет значительные трудности ввиду наличия у пациентов глубокой иммуносупрессии, что требует одновременной терапии нескольких оппортунистических заболеваний и раннего начала АРТ. Это повышает медикаментозную нагрузку на организм, приводит к развитию побочных реакций, снижает приверженность больного к лечению. Из 20 наших пациентов в различные сроки пребывания в стационаре умерло 12 человек. Медиана продолжительности лечения до наступления смерти составила 37 к/дней, у 5 больных летальный исход наступил через 5-12 дней после поступления, что свидетельствует о поздней диагностике. На аутопсии установлено, что у всех лиц имелись признаки генерализованного туберкулеза с множественным поражением внутренних органов (легкие, печень, селезенка, почки), однако смерть наступила в результате отека головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, то есть основным заболеванием, приведшим к смерти, был церебральный токсоплазмоз. Существенных различий по клинико-лабораторной картине и результатам лучевого обследования между умершими и выжившими пациентами не было.

Вместе с тем, правильно подобранное этио-

тропное лечение с применением средств патогенетической и дезинтоксикационной терапии позволяет добиться успеха несмотря на крайне тяжелое состояние пациента. В качестве примера приводим следующий клинический случай.

Больная К., 39 лет, поступила в отделение 15.09.2017 г. в состоянии глубокого сопора, продуктивному контакту доступна не была. Жалобы и анамнез собраны со слов дочери.

Туберкулезом ранее не болела, тубконтакт не установлен. С 2016 г. состоит на учете как ВИЧ-инфицированная, АРТ не принимает. Количество CD4 на 30.08.2017 г. – 21 кл/мкл (3,42%). Проживает с сыном 8 лет и дочерью 18 лет. Вредных привычек нет. На диспансерном учете по поводу хронических заболеваний не состоит, в сентябре 2017 г. лечилась по поводу Herpes zoster.

Заболела в середине июля 2017 г., когда появился сухой кашель, стала повышаться температура тела до 39°C по вечерам. При обращении к врачу выполнена рентгенография органов грудной клетки (ОГК), результат расценен как норма (снимок высокой жесткости). В течение 8 дней принимала ципрофлоксацин, на этом фоне температура снизилась до малой субфебрильной, кашель сохранялся. В середине августа стала отмечать снижение зрения, появились судороги в левой половине лица. За медицинской помощью не обращалась, 29.08.2017 г. сообщила дочери по телефону что чувствует себя очень плохо (резкая слабость, нарушение походки). Родственниками доставлена к поликлинику по месту жительства, где выполнена повторная рентгенография и выявлена диссеминация в легких. После консультации инфекциониста Республиканского центра СПИДа госпитализирована в РКТБ.

При поступлении общее состояние крайне тяжелое, глубокий сопор, продуктивному контакту не доступна. Больная резко истощена, кожа чистая, бледная, пальпируются единичные мелкие шейные и подмышечные лимфоузлы. Птоз с обеих сторон. Зрачки S>D, на свет не реагируют. Асимметрия носогубных складок. Определяется ригидность мышц затылка, симптом Кернига отрицательный с обеих сторон. Частота дыхания – 17 в минуту. Над легкими при перкуссии – легочный звук, при аускультации – жесткое дыхание, хрипов нет. Границы сердца не изменены, тоны приглушены, ритм правильный. АД – 100/60 mmHg, пульс – 96 в минуту, слабого наполнения. Живот вздут за счет пневматизированных петель кишечника, на пальпацию не реагирует. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Мочевой пузырь за лобком. Мочеиспускание произвольное.

В отделении обследована. В крови: гемоглобин – 123,0 г/л, эритроциты – 4,1 Т/л, ц.п. – 0,90,

лейкоцитов – 3,6 Г/л, п – 2%, с – 87%, э – 0% лимф. – 7%, м – 5%, СОЭ – 39 мм\час, абсолютное число лимфоцитов 250 кл/мкл. Содержание общего белка – 66,4 г/л, мочевины – 4,3 ммоль/л, креатинина – 78,0 мкмоль/л, глюкозы – 4,1 ммоль/л, общего билирубина – 17,4 ммоль/л, активность АлТ – 0,51 Ед, АсТ – 0,36 Ед, тимоловая проба – 24,7 Ед. В моче: удельный вес 1070, реакция кислая, содержание белка – 0,11 г/л, лейкоц. – 8-12 в п/зр, эр. 1-2 в п/зр, бактерии. ЭКГ: синусовая брадикардия, ЧСС 52 уд/мин. Вертикальное положение ЭОС. Нарушение реполяризации в верхушечно-септальном отделе и передней стенке левого желудочка.

При поступлении в мокроте микроскопическим методом КУБ не обнаружены, в дальнейшем роста туберкулезных микобактерий на питательных средах не получено. На рентгенограмме легких определялось наличие тотальной мелкоочаговой диссеминации, увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

Из-за тяжести состояния и клинических признаков отека мозга люмбальную пункцию не выполняли. Для уточнения диагноза сразу после поступления в отделение была выполнена спиральная компьютерная томография головного мозга. На томограмме слева в области таламуса определялась обширная зона гетерогенной плотности 52x61x55 мм с компрессией левого бокового желудочка, смещением срединных структур вправо и расширением желудочков мозга (рис. 1.).

С учетом позитивного ВИЧ-статуса, глубокой иммуносупрессии, анамнеза и клинической картины заболевания изменения на рентгенограмме ОГК были расценены как проявление генерализованного туберкулеза, патология в головном мозге – как токсоплазменное поражение с правосторонним гемипарезом, левосторонним прозопарезом, нарушением функции тазовых органов.

Больной начата противотуберкулезная химиотерапия 4-мя препаратами 1 ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид), лечение токсоплазмоза (бисептол, азитромицин), противоотечная и патогенетическая терапия. Проводимые мероприятия позволили добиться улучшения состояния, на 4-е сутки больная пришла в сознание, стала отвечать на простые вопросы. Лечение было продолжено, на этом фоне наблюдалось дальнейшее восстановление сознания, исчезновение менингеальных знаков, расширение двигательной активности. С учетом стойкой стабилизации состояния и хорошей переносимости препаратов по жизненным показаниям через 18 дней от начала лечения присоединена АРТ (тенофовир, эмтрицитабин, эфави-

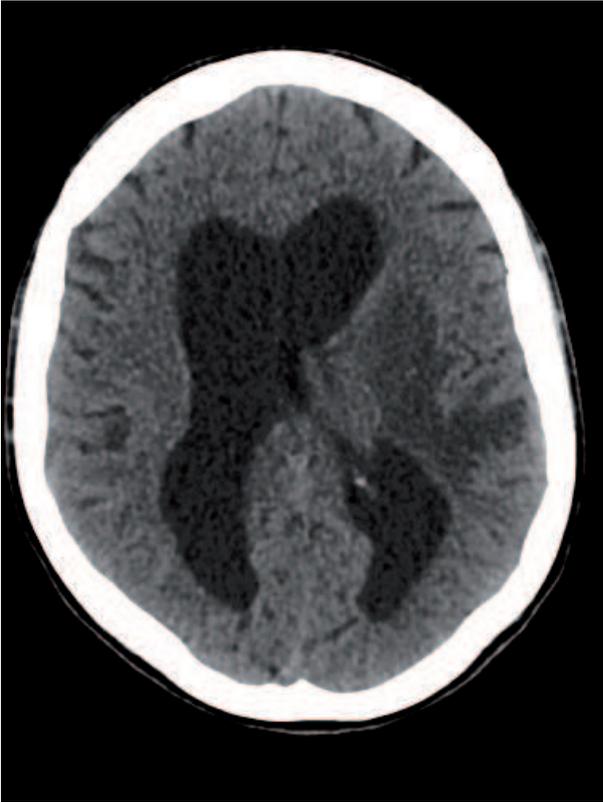


Рис. 1. Данные СКТ головного мозга больной К. при поступлении в отделение



Рис. 2. Данные СКТ головного мозга больной К. после 50 дней лечения токсоплазмоза

ренз). Начало противовирусного лечения больная перенесла хорошо, симптомов развития СВИС не зафиксировано. На фоне сочетанной терапии состояние пациентки продолжало медленно улучшаться, и через 50 дней лечения токсоплазмоза была выполнена контрольная СКТ головного мозга. На контрольной томограмме определялась выраженная положительная динамика полного рассасывания зоны патологической плотности в области таламуса слева, сохранялось симметричное расширение желудочков головного мозга (рис. 2.). При объективном осмотре отмечалось значительное улучшение неврологического статуса: сознание восстановилось полностью, больная контролирует функции тазовых органов и обслуживает себя самостоятельно. Продолжали определяться явления левостороннего прозопареза, правостороннего гемипареза (легкий в ноге, умеренный в руке), поражение III пары черепно-мозговых нервов слева, умеренные когнитивные нарушения.

Лечение туберкулеза в интенсивной фазе и токсоплазмоза на фоне АРТ продолжали в течение 180 дней. На серии контрольных рентгенограмм ОГК отмечалось постепенное исчезновение интерстициальных изменений, частичное рассасывание очагов диссеминации в легких, уменьшение размеров внутригрудных лим-

фатических узлов. К концу стационарного этапа лечения произошло выраженное восстановление нарушенных функций: больная в сознании, правильно ориентирована, менингеальные знаки отрицательные, функции тазовых органов контролирует, самостоятельно передвигается в пределах отделения, выходит на улицу. Несмотря на значительное уменьшение в головном мозге размеров токсоплазменного абсцесса клинически сохранялись остаточные резидуальные явления в виде неустойчивости в позе Ромберга, правостороннего гемипареза, птоза слева, анизокории, вялой фотореакции. В дальнейшем больная была выписана из стационара с рекомендацией продлить лечение туберкулеза и токсоплазмоза в амбулаторных условиях по месту жительства, продолжать прием АРТ.

ВЫВОДЫ

1. Токсоплазмоз головного мозга у подавляющего большинства больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ развивался при снижении содержания CD4-лимфоцитов ниже 100 кл/мкл, у 16 человек из 20 протекал на фоне диссеминированного туберкулеза легких с множественным поражением внутренних органов и развитием других оппортунистических инфекций, из кото-

рых в 100% случаев присутствовало кандидозное поражение полости рта.

2. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на слабость в конечностях (9 человек) и головную боль (7 человек), каждого четвертого пациента беспокоили судороги и нарушения походки. У 16 пациентов наблюдались симптомы раздражения черепно-мозговых нервов, у половины – ригидность мышц затылка и положительный симптом Кернига. Указанные изменения свидетельствуют о тяжелом органическом поражении нервной системы, но не имеют особого значения для дифференциальной диагностики с туберкулезным менингитом.

3. Изменения ликвора при токсоплазмозе головного мозга у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ носили невыраженный характер: из 11 исследований нормальные показатели уровня белка выявляли в 8 случаях, глюкозы – 7 случаях, количества клеточных элементов – 8 случаях. У 10 пациентов была отрицательной проба Нонне-Апельта. У двух пациентов наблюда-

ли нормальный состав СМЖ. Такие особенности не характерны для туберкулезного менингита, что следует учитывать при уточнении причины неврологических расстройств у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

4. Лечение токсоплазмоза у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ является крайне сложной задачей, из 20 пациентов за период нахождения в стационаре умерло 12 человек. Залогом успеха является своевременная диагностика, активное ведение больного с применением этиологических и патогенетических средств, ранее присоединение антиретровирусной терапии. Для уменьшения количества запущенных случаев ВИЧ/СПИД-ассоциированной патологии следует более активно проводить скрининговые исследования населения на наличие антител к ВИЧ, полноценно обследовать выявленные контингенты, в том числе с применением современных методов иммунологической и лучевой диагностики, своевременно начинать АРТ до развития глубокой иммуносупрессии.

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос², А.Ф. Завгородний², М.В. Сергиенко², О.Е. Передерий²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР, Донецк

ТОКСОПЛАЗМОЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ

На сегодняшний день проблема церебрального токсоплазмоза у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ остается малоизученной.

Цель исследования. Выявить особенности диагностики и лечения токсоплазмоза головного мозга у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

Материал и методы. Обследованы 20 больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ с церебральным токсоплазмозом. У всех пациентов диагностирован активный туберкулез, они получали противотуберкулезную химиотерапию. Лечение токсоплазмоза проводили бисептолом в сочетании с макролидами (кларитромицин, азитромицин) или клиндамицином.

Результаты и обсуждение. Из 17 иммунологически обследованных больных у 16 содержание CD4 не превышало 78 кл/мкл (медиана 34,0 кл/мкл), у 16 из 20 пациентов диагностировали диссеминированный туберкулез легких и лимфатических узлов. Пациенты жаловались на слабость в конечностях, (9 человек), головную боль (7 человек), судороги и нарушения походки (по 5 человек). При неврологическом осмотре у 16 выявляли симптомы раздражения черепно-мозговых нервов, у половины – ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Из 11 исследований ликвора нормальные показатели уровня белка выявляли в 8 случаях, глюкозы – 7 случаях, количества клеточных элементов – 8 случаях. У 10 пациентов была отрицательной проба Нонне-Апельта. Нормальный состав наблюдали у двух пациентов. Двусторонние токсоплазменные абсцессы находили у 17 больных, у остальных изменения были одиночными, крупных размеров (45-65 мм). Диагноз церебрального токсоплазмоза прижизненно верифициро-

ван у 17 больных, у остальных стал патологоанатомической находкой. В стационаре умерло 12 из 20 больных, на аутопсии обнаруживали генерализованный туберкулез, признаков туберкулезного менингоэнцефалита не было. Антиретровирусную терапию присоединяли 9 больным, медиана продолжительности лечения перед этим составляла 43 дня. Зафиксировано два случая развития синдрома восстановления иммунной системы, повлекших смерть пациентов, остальные больные продолжили лечение, что привело к частичной регрессии клинической симптоматики и изменений в головном мозге. Приведен случай успешного лечения диссеминированного туберкулеза и токсоплазмоза головного мозга.

Выводы. Церебральный токсоплазмоз у большинства больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ развивался при содержании CD4 ниже 100 кл/мкл и протекал на фоне диссеминированного туберкулеза легких с поражением лимфоузлов. Больные предъявляли жалобы на слабость в конечностях и головную боль (9 и 7 человек), каждого четвертого беспокоили судороги и шаткость походки. У 16 определяли симптомы раздражения черепно-мозговых нервов, у половины – менингеальные знаки. В ликворе большинства пациентов выявляли нормальное содержание белка, глюкозы, клеточных элементов. Лечение токсоплазмоза и ко-инфекции туберкулез/ВИЧ является сложной задачей, залогом успеха является своевременная диагностика и присоединение антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, церебральный токсоплазмоз

E.V. Korzh¹, N.A. Podchos², A.F. Zavgorodniy², M.V. Sergienko², O.E. Perederiy²

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

CEREBRAL TOXOPLASMOSIS IN TUBERCULOSIS/HIV CO-INFECTED PATIENTS

The problem of cerebral toxoplasmosis in tuberculosis/HIV co-infected patients remains poorly understood.

Purpose of the study. To reveal of diagnostics and treatment features in tuberculosis/HIV co-infected patients with cerebral toxoplasmosis.

Material and methods. Twenty tuberculosis/HIV co-infected patients with cerebral toxoplasmosis were examined. All patients were diagnosed with active tuberculosis, they received anti-tuberculosis chemotherapy. Treatment of toxoplasmosis was performed with biseptol in combination with macrolides (clarithromycin, azithromycin) or clindamycin.

Results and discussion. Most patients had CD4 content less than 78 cells/mm³ (median 34.0 cells/mm³). Disseminated pulmonary tuberculosis with damage of lymph nodes was diagnosed in 16 persons. Patients complained of extremities weakness (9 persons), headache (7 persons), convulsions and gait disorders (5 persons). At a neurologic examination 16 had symptoms of cranial nerves irritation, 10 persons – rigidity of the occipital muscles and a positive Kernig symptom. From 11 studies of the cerebrospinal fluid normal protein content were determined in 8 persons, glucose – in 7, cellular elements – in 8 persons, 10 patients had negative Nonne-Apelta test. The normal composition was observed in 2 patients. Two-sided toxoplasmic abscesses were found in 17 patients, the others were single, in size 45-65 mm. Diagno-

sis of cerebral toxoplasmosis was verified in vivo in 17 patients, the rest was an autopsy finding. 12 of 20 patients died in hospital, generalized tuberculosis was found on an autopsy, there were no signs of tuberculous meningoencephalitis. 9 patients were on antiretroviral therapy, the median of treatment before this was 43 days. Two cases of immune reconstitution inflammatory syndrome, leading to the death of patients, were recorded, the remaining patients continued treatment, which led to a partial regression of symptoms and changes in the brain. The case of successful treatment of disseminated tuberculosis and cerebral toxoplasmosis is presented.

Conclusions. Most of tuberculosis/HIV co-infected patients developed the cerebral toxoplasmosis having CD4 content less 78 cells/mm³, the pulmonary tuberculosis with damage of lymph nodes was diagnosed. Patients complained of extremities weakness and headache (9 and 7 persons), every fourth was disturbed by convulsions and unsteady gait. In 16 the symptoms of cranial nerves irritation were determined, in 10 – meningeal signs. The normal content of protein, glucose, and cellular elements was detected in the majority of patients. Treatment of toxoplasmosis and tuberculosis/HIV co-infection is a complex task, the key to success is timely diagnosis and antiretroviral therapy.

Key words: tuberculosis/HIV co-infection, cerebral toxoplasmosis

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермак Н.Т., Перегудова Б.А., Шахгильдян И.В., Гончаров Б.Д. Церебральный токсоплазмоз в структуре вторичных поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Клинико-диагностические особенности. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2013. 1: 7-12.
2. Хрянин А.А., Решетников В.О., Кувшинова Н.И. Токсоплазмоз: этиология, диагностика и лечение. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60: 5-6.
3. Корж Е.В., Сергиенко В.М.. Клиническая картина токсоплазмоза головного мозга у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ. Университетская клиника. 2016; 12 (4): 46-48.
4. Корж В.Е. Дифференциальная диагностика токсоплазмоза головного мозга и туберкулезного менингоэнцефалита. Университетская клиника. 2016; 12 (3): 15-18.
5. Корж В.Е. Е.В., Подчос А.Н., Дзеджеа В.Т. Поражение нервной системы, ассоциированное с синдромом восстановления иммунной системы (клиническое наблюдение). Университетская клиника. 2016. – 24(3): 101-104.
6. Перегудова Б.А., Ермак Н.Т. Локализация очагов токсоплазмоза и его сочетание с другими вторичными поражениями у больных ВИЧ-инфекцией. Материалы V Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. 25-27 марта 2013. Москва. Инфекционные болезни. 2013; 11 (Приложение 1): 310.
7. Михайлова Р.Н., Калинина Н.Т., Тучков Ю.Д., Лосин И.Е., Абакумов Г.Г.. Токсоплазмоз головного мозга у больных ВИЧ-инфекцией в городе Оренбурге. Вестник Оренбургского государственного университета. 2015. 1:138-144.
8. Бельтикова А.А., Кашуба Э.А., Крючков М.Я., Моро-

REFERENCES

1. Ermak N.T., Peregodova B.A., Shakhgil'dyan I.V., Goncharov B.D. Tserebral'nyi toksoplazmoz v strukture vtorychnykh porazhenii TsNS u bol'nykh VICH-infektsiei v Rossiiskoi Federatsii. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti [Cerebral toxoplasmosis in structure of secondary defeats of CNS in patients with HIV infection in the Russian Federation. Clinical and diagnostic peculiarities]. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2013. 1: 7-12 (in Russian).
2. Khryanin A.A., Reshetnikov V.O., Kuvshinova N.I. Tokso-plazmoz: etiologiya, diagnostika i lechenie [Toxoplasmosis: etiology, diagnostics and treatment]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2015; 60: 5-6 (in Russian).
3. Korzh E.V., Sergienko M.V. Klinicheskaya kartina toksoplazmoza golovno mozga u bol'nykh ko-infektsiei tuberkulez/VICH [A clinical picture of cerebral toxoplasmosis in patients coinfecting tuberculosis/HIV A clinical picture of cerebral toxoplasmosis in patients coinfecting tuberculosis/HIV]. Universitetskaya klinika. 2016; 12 (4): 46-48 (in Russian).
4. Korzh V.E. Differentsial'naya diagnostika toksoplazmoza golovno mozga i tuberkuleznogo meningoentsefalita [Differential diagnosis of cerebral toxoplasmosis and tuberculous meningoencephalitis]. Universitetskaya klinika. 2016; 12 (3): 15-18 (in Russian).
5. Korzh E.V., Podchos A.N., Dzhezheia V.T.. Porazhenie nervnoi sistemy, assotsiirovannoe s sindromom voss-tanovleniya immunnoi sistemy (klinicheskoe nablyudenie). [The damage of nervous system associated with immune reconstitution inflammatory syndrome (clinical observation)] Universitetskaya klinika. 2016. – 24(3): 101-104 (in Russian).
6. Peregodova B.A., Ermak N.T. Lokalizatsiya ochagov tok-

- зов Н.А., Юшкова И.Ю., Антонюк Н.В., Антонова М.В., Гвоздева Д.Д., Кугатова А.А., Смертина Токсоплазмоз А.Т. головного мозга у ВИЧ-позитивных пациентов, тактика терапии и исходы. Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 16-17 сентября 2015. Иркутск. Журнал инфектологии. 2015; 7 (3):18-19.
9. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Туберкулез». – Утвержден МЗ ДНР от 13.10.2016 № 1191. – Донецк; 2016. 86.
 10. Лях Е.Ю., Гурьянов Г.В., Хоменко Н.В., О.А. Панченко. Основы компьютерной биostatистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк, 2006. 214.
 11. Корж В.О., Тлустова В.Т. Особливості клінічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2013; (3): 55-60.
 12. Корж В.О., Тлустова В.Т., Дзеджеїа Т.В., Садовник Є.Є. Особливості морфологічної картини туберкульозного менингоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014; (1): 13-17.
 13. Перегудова А.Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией. Особенности клиники и диагностики: автореф. дис. ... канд.мед.наук. Москва; 2013. 23.
 - soplazmoza i ego sochetanie s drugimi vtorichnymi porazheniyami u bol'nykh VICH-infektsiei [Localization of the toxoplasmosis foci and its combination with other secondary affections in HIV-infected patients]. Materialy V Ezhegodnogo Vserossiiskogo kongressa po infektsionnym boleznyam. 25-27 marta 2013. Moskva. Infektsionnye bolezni. 2013; 11 (Prilozhenie 1): 310 (in Russian).
 7. Mikhailova R.N., Kalinina N.T., Tuchkov D.Yu., Losin I.E., Abakumov G.G.. Toksoplazmoz golovnogo mozga u bol'nykh VICH-infektsiei v gorode Orenburge [Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients in Orenburg-city]. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015. 1:138-144 (in Russian).
 8. Bel'tikova A.A., Kashuba E.A., Kryuchkov M.Ya., Morozov N.A., Yushkova I.Yu., Antonyuk N.V., Antonova M.V., Gvozdeva D.D., Kugatova A.A., Smertina A.T. Toksoplazmoz golovnogo mozga u VICH-pozitivnykh patsientov, taktika terapii i iskhody [Cerebral toxoplasmosis in HIV-positive patients, tactics of therapy and outcomes.]. Prirodno-ochagovye i drugie aktual'nye infektsii Sibiri i Dal'nego Vostoka: materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. 16-17 sentyabrya 2015. Irkutsk. Zhurnal infektologii. 2015; 7 (3):18-19 (in Russian).
 9. Unifitsirovannyi klinicheskii protokol meditsinskoi pomoshchi «Tuberkulez» [The unified clinical protocol of medical care “Tuberculosis”]. – Uverzhden MZ DNR ot 13.10.2016 № 1191. – Donetsk; 2016. 86 (in Russian).
 10. Lyakh Yu.E., Gur'yanov G.V., Khomenko N.V., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuternoї biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat [Fundamentals of computer biostatistics. The analysis of information in biology, medicine and pharmacy with statistical MedStat package]. Donetsk, 2006. 214 (in Russian).
 11. Korzh O.V., Tlustova V.T.. Osoblivosti klinichnoi kartini tuberkul'oznogo meningoentsefalitu u VIL-infikovanih [Clinical features of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected patients]. Tuberkul'oz. Legenevi khvorobi. VIL-infektsiya. 2013; 3: 55-60 (in Ukrainian).
 12. Korzh V.O., Tlustova V.T., Dzhezheia V.T., Sadovnik E.E. Osoblivosti morfologichnoi kartini tuberkul'oznogo meningoentsefalitu u VIL-infikovanih [Morphological features of tuberculous meningoencephalitis in HIV-infected patients]. Tuberkul'oz. Legenevi khvorobi. VIL-infektsiya. 2014; 1: 13-17 (in Ukrainian).
 13. Peregudova B.A.. Toksoplazmoz u bol'nykh VICH-infektsiei. Osobennosti kliniki i diagnostiki [Toxoplasmosis in patients with HIV infection. Clinic and diagnostics features]: avtoref. Dis. ... kand.med.nauk. Moskva; 2013. 23 (in Russian).

УДК 616.839-008.6-009+615.21
DOI: 10.26435/UC.V011(30).277

Г.А. Городник¹, В.И. Черний², И.А. Андропова¹, К.В. Назаренко³,
М.А. Андропова¹, К.Г. Городник¹, И.А. Сидоренко¹, В.А. Марчук¹,
И.И. Ребковец⁴, С.П. Мирошник⁴, Е.Б. Сердюк¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Научно-практический центр профилактической и клинической медицины, Киев, Украин

³Центральная городская клиническая больница № 6, Донецк

⁴Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ В ОТВЕТ НА НЕЙРОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ

Патогенетически обоснованная терапия пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС), к которым относят вегетативное состояние (ВС) и состояние минимального сознания (СМС), является актуальной проблемой в медицине критических состояний на стыке двух дисциплин: нейрореаниматологии и нейрореабилитации [4, 9, 11].

ВС – это тотальное расстройство познавательной деятельности пациента за счет нарушения функций коры головного мозга при сохранении чередования бодрствования и сна, функций сердечнососудистой системы и дыхания [8].

Согласно мировому опыту, в 15-43% диагнозов ХНС устанавливается ошибочно. Объективные данные об отечественном опыте определения частоты ХНС отсутствуют.

По данным литературы в основе вегетативного состояния лежит полное разобщение между реакцией пробуждения и всеми остальными компонентами сознания. Варианты первичного повреждения ЦНС, приводящие к вегетативному состоянию разнообразны [6]. В работе Adams, Grahaman, Jennet [6, 19] отмечено, что диффузные аксональные повреждения (ДАП) при ЧМТ ведут к развитию ВС в 71% наблюдений, повреждения таламуса в 80%, обширная ишемия коры в 37%, интракраниальные гематомы в 26%. При нетравматических повреждениях с исходом в ВС таламус был поврежден во всех случаях [4]. По данным А.Г. Нарышкина и соавт. наблюдаемые у больных в ВС фрагментарные поведенческие паттерны в виде гримас, некоординированных движений, нечленораздельных звуков и т.п. могут быть обусловлены деятельностью лимбических или стволовых механизмов, которые неадекватно воздействуют на кортикоталамическую систему [12].

По данным И.С. Добронравовой [4] в основу

возможного нейрофизиологического механизма ВС положена недостаточная для восстановления сознания и психической деятельности активации функциональной связи диэнцефальных структур с правым полушарием.

При множестве этиологических факторов патогенез данной формы дисфункции ЦНС наиболее продуктивно может быть описан через сформулированную Г.Н. Крыжановским (1997) концепцию формирования устойчивых патологических систем в ЦНС [7, 10, 11].

В результате недостаточности функциональной активности тормозных механизмов (из-за гипоксического повреждения (очаговая ишемия) или механического перерыва структурных связей ЦНС с выпадением функций определенных нейронных ансамблей) формируются устойчивые циркулирующие системы «гиперактивных нейронов», продуцирующие усиленный, неконтролируемый поток импульсов. Это образует очаг, патологическую детерминанту, которая устанавливает новую систему интеграций между структурами ЦНС. Так формируется устойчивая патологическая система, которая определяет появление психопатологических синдромов, в данном случае – ВС [3, 10]. При этом могут образовываться несколько устойчивых патологических систем, способных развивать самоподдерживающуюся активность [7].

Доказано, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности любого генеза лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетил-

© Г.А. Городник, В.И. Черний, И.А. Андропова, К.В. Назаренко, М.А. Андропова, К.Г. Городник, И.А. Сидоренко, В.А. Марчук, И.И. Ребковец, С.П. Мирошник, Е.Б. Сердюк, 2019
© Университетская Клиника, 2019

холина, потерей холинергических нейронов. Ретикулярную формацию ствола и переднего мозга, медиальный таламус, лимбическую систему, первичные и ассоциативные зоны коры, миндалину, гиппокамп можно с уверенностью отнести к «холинергичным структурам». Каждая из этих структур имеет свое значение в обеспечении процессов пробуждения и поддержания уровня бодрствования [3, 14].

Экспериментальные исследования показали, что препарат холина альфосцерат (ХА) в организме под действием ферментов расщепляется на холин и глицерофосфат: холин участвует в биосинтезе ацетилхолина (АХ) – одного из основных медиаторов нервного возбуждения; глицерофосфат является предшественником фосфолипидов (ФЛ) нейронной мембраны. Являясь донором холина, ХА увеличивает синтез АХ, что в свою очередь имеет положительное воздействие на нейротрансмиссию, с другой – глицерофосфат участвует в синтезе фосфатидилхолина (мембранного ФЛ) [14]. Оба фармакоэффекта оказывают положительное воздействие на мембранную стабильность и на функции рецепторов, улучшая синаптическую трансмиссию [5, 13, 14], необходимую для восстановления сознания.

Классическим методом исследования функции головного мозга является количественная электроэнцефалография (кЭЭГ) в покое и при стимуляции [8, 11, 15]. ЭЭГ исследования помогают и в определении патофизиологии повреждения головного мозга при ВС. Так, диффузное снижение амплитуды фонового ритма наблюдается, прежде всего, у пациентов, перенесших остановку сердца [21, 22, 24]; преобладание тета- и дельта активности с при отсутствии альфа часто, отсутствие реактивности по ЭЭГ связаны с неблагоприятными прогнозами [8, 11, 26]; реактивность ЭЭГ на внешние стимулы связано с благоприятными прогнозами [23]. Определенные вариальности сердечного ритма (ВСР) может служить дополнительным объективным количественным методом оценки степени вегетативного влияния головного мозга на сердечную деятельность [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза с исходом в вегетативное состояние изучить особенности цереброброкардиальных взаимодействий с помощью параметров количественной электроэнцефалографии и вариальности сердечного ритма, исследовать эффективность применения холина альфосцерата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль» проводили в течение 2011-2018 годов на базе отделения интенсивной терапии (ОИТ) и нейрохирургического отделения интенсивной терапии (НХОИТ) Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО). В качестве контрольной группы (КГ) представлены результаты исследования 20 здоровых добровольцев. Группу исследования (ГИ) составили 11 пациентов с ОЦН в результате тяжелой ЧМТ (5 пациентов), мозгового инсульта (МИ) (3 больных), после «постасистолического синдрома» (ПАС) (3 пациента). Диагноз вегетативного состояния у пациентов ГИ был выставлен в динамике наблюдения на основании принятых международных критериев [25]. В динамике терапии проводили анализ уровня сознания по шкалам ком Глазго (ШКГ), Глазго-Питсбургской шкалы ком (ГПШК), Скандинавской шкалы инсультов (СШИ) и исходов Глазго (ШИГ), параметров компьютерной томографии (Philips Brilliance CT), количественной ЭЭГ (кЭЭГ) (система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), вариальности сердечного ритма (ВСР) (Ютас ЮМ 200). Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы MedStat [9].

Больные с ВС, вследствие постасистолического синдрома (ПАС) поступили на 2-10 сутки от момента асистолии и развития мозговой катастрофы. Больные с тяжелой ЧМТ и мозговым инсультом поступили в остром периоде заболевания и «вышли» из коматозного состояния в вегетативный статус. У всех пациентов с ТЧМТ на момент поступления уровень сознания по шкале ком Глазго оценивался как кома I-II, у пациентов с ОНМК – преимущественно кома I. После окончания периода комы состояние всех пациентов соответствовало критериям вегетативного состояния, утвержденным Американской академией неврологии, которые в настоящее время являются общепринятыми [25]. Длительность наблюдения пациентов от 2 до 8 месяцев.

Регистрацию ЭЭГ производили на 8 канальном цифровом компьютерном энцефалографе НЕЙРОН-СПЕКТР-1 и NIHON-KONDEN EEG-1200. Обработка биосигналов производилась в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW [12]. Спектральный анализ биосигналов производится с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ) [28]. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта – 0,5-3,9 Гц, тета – 4-7,9 Гц, аль-

фа1 – 9,5-11 Гц, альфа суммарно – 8-12,9 Гц, бета1 – 13-20 Гц, бета2 – 20,5-35 Гц. Изучали показатели кЭЭГ: абсолютную (АСМ) и относительную (ОСМ) спектральную мощность всех диапазонов, уровни межполушарной и внутриполушарной когерентности (КГ). Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. «узкие» диапазоны, отражающие их активность [30, 31].

Во время проведения фармакологических проб с препаратом холина альфосцерата (2000 мг в 100 мл физраствора внутривенно капельно медленно) запись производилась до и на 40 минуте после введения полной дозы препарата.

Исследование состояло из 4-х этапов: I этап – исследование фоновых показателей при поступлении пациентов в отделение интенсивной терапии. II этап – 1-3 суток проведения интенсивной терапии (ИТ). III этап – 4-7 суток проведения ИТ. IV этап – срок наблюдения, превышающий 7 суток (до восьми месяцев).

Результаты лечения и исходы: трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у 5 больных, состояние без изменений – у 3 пациентов, трое больных умерло.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во все исследуемые периоды статистически значимых изменений уровня неврологического дефицита (баллы по ШКГ и ГПШ) у исследуемых пациентов с вегетативным состоянием выявлено не было.

Фоновая ЭЭГ покоя у больных с острой церебральной недостаточностью (ОЦН) с последующим исходом в ВС имела ряд характерных особенностей по сравнению с показателями в КГ:

значительное снижение амплитуды ЭЭГ покоя до 30-50 мкВ, без четко выраженных зональных различий, доминирование дельта-активности при субдоминировании тета-ритма, максимальное падение АСМ альфа1 (9-10 Гц) и альфа S-диапазонов, снижение АСМ бета2 и тенденция к снижению мощности бета1-диапазонов, максимальное снижение межполушарной когерентности (МК) в симметричных лобных (Fp1-Fp2), центральных (C3-C4) и затылочных (O1-O2) отведениях, падение сопряженности или тенденция к снижению МК в так называемых «диагональных отведениях» (Fp1-T4, Fp1-T4, C3-O2, C4-O1) [2, 11, 16, 20]. Все вышеперечисленные изменения кЭЭГ связаны как с ишемическим поражением коры головного мозга, так и ишемией глубинных отделов мозга, что приводит к нарушению связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга, получившему название «феномен разобщения».

В ответ на введение препарата холина альфосцерата, который оказывает центральное холиномиметическое действие, субстратно обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, стимулирует холинергическую нейротрансмиссию, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов, максимально выраженные изменения были выявлены в показателях кЭЭГ. Интересны статистически значимые ($p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса, множественные сравнения – критерий Данна (при сравнении с КГ)) увеличения параметром ОСМ в диапазоне бета1 (максимально в правой гемисфере) (рис. 1.), в диапазоне бета2-ритма (максимально в правой лобно-височной области), в диапазоне альфа-

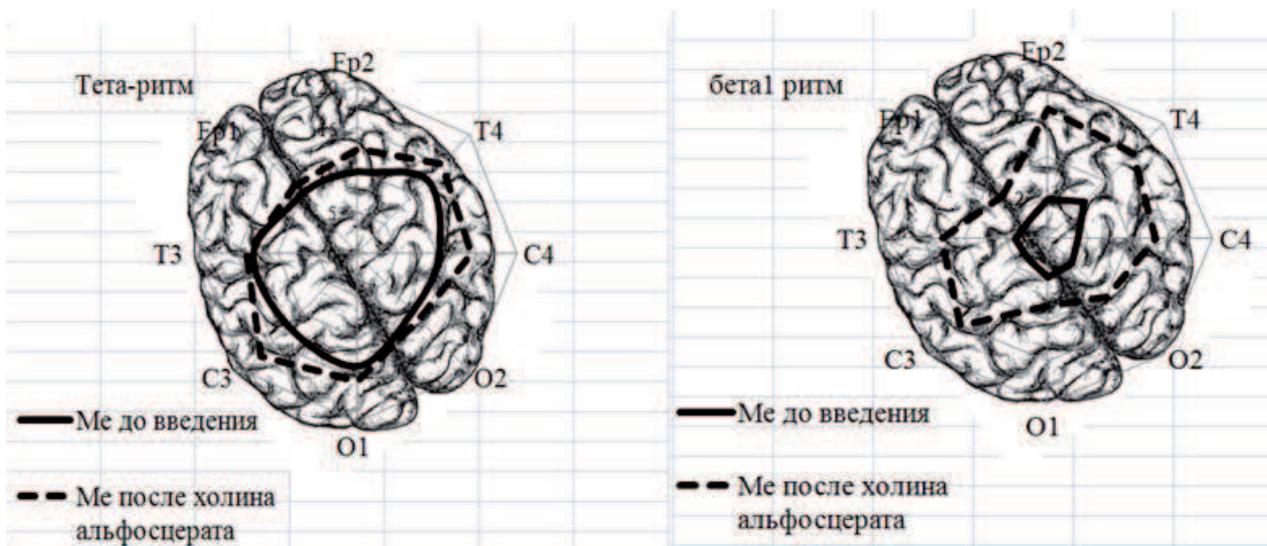


Рис. 1. Зональные изменения спектр-мощности тета- и бета1-диапазонов (медиана) в ответ на введение холина альфосцерата.

активности (максимально в проекции РФ ствола и среднего мозга – в области центральных и окципитальных отведений билатерально). Значимо снижалась ($p < 0,05$) ОСМ дельта-ритма, максимально в правом полушарии. Статистически значимых изменений уровня АСМ и ОСМ в диапазоне тета-активности (рис. 1.) выявлено не было ($p > 0,05$), что укладывается в характеристику тета-ритма у пациентов в ВС как «ареактивного» [8, 11, 26].

Существует гипотеза о том, что при дезинтеграции ГАМК-ергической и холинергической систем происходит функциональное разобщение стволовых структур с диэнцефальными отделами. Это является одним из механизмов формирования устойчивой патологической системы в исходе коматозного периода [3].

Ретикулярную формацию ствола и переднего мозга, медиальный таламус, лимбическую систему, первичные и ассоциативные зоны коры, миндалину, гиппокамп можно отнести к «холинергическим структурам». Каждая из этих структур имеет свое значение в обеспечении процессов пробуждения и поддержания уровня бодрствования. Основными структурами, которые активируются при снижении уровня бодрствования, т.н. «структуры сна», являются передний гипоталамус (вентролатеральное преоптическое ядро и медиальная преоптическая область) и основание переднего мозга. В качестве нейромедиатора они используют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [1]. ЭЭГ диапазон 6-7,5 Гц связывают с активностью холинергической нейромедиаторной системы ЦНС [2, 11, 13, 17], к «холинергическим» структурам относят ретикулярную формацию ствола и переднего мозга, медиальный таламус, лимбическую си-

стему, первичные и ассоциативные зоны коры, миндалину, гиппокамп. Все вышеперечисленные структуры принимают активное участие в обеспечении бодрствования головного мозга. В то же время как диапазон 14-16 Гц связывают с деятельностью ГАМК-ергической системы [3]. В норме холинергические механизмы обеспечивают процессы десинхронизации биоэлектрической активности головного мозга и доминируют над ГАМК-ергическими механизмами [3, 13, 14, 17]. Интересно, что при введении холина альфосцерата пациентам в ВС (рис. 2.), тенденции к увеличению были выявлены в проекциях центрально-окципитальной области левой гемисфере и височно-центральной области правого полушария.

Напротив, применение центрального холиномиметика холина альфосцерата вызывало у данной категории пациентов значимую активацию ГАМК-ергических систем (рост ОСМ в диапазоне от 14 до 20 Гц – диапазона низкочастотного бета-1-ритма), причем в проекциях височно-центральных отделов коры билатерально (рис. 1.), что свидетельствует о росте напряженности в системе ретикулярной формации среднего мозга и медиальных ядер перегородки [17]. Одновременно введение ХА привело к активации в диапазоне 11-12 Гц (рис. 2.), что отражало рост активности дофаминергических нейромедиаторных систем ЦНС, максимально в проекции ствола (окципитальные отведения).

В отличие от «здорового мозга» КГ в условиях ОЦН с последующим исходом в ВС роль «центрального контура» регуляции ВСР не выполнял единый центр ЦНС. Выявлено несколько одновременно функционирующих патологических систем (ПС), одна из которых вклю-

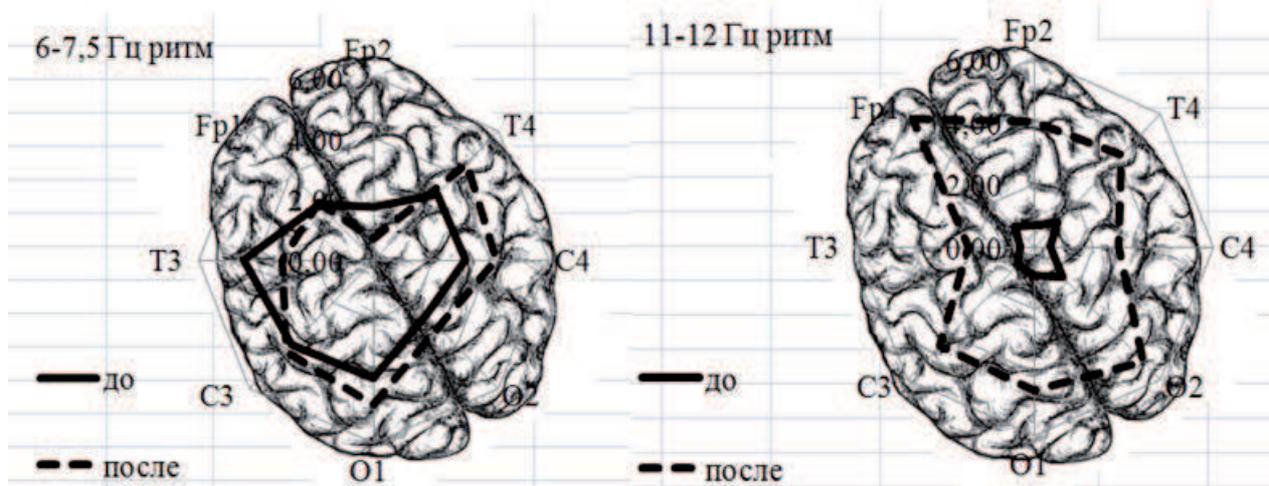


Рис. 2. Зональные изменения спектр-мощности холин- (6-7,5 Гц) и дофаминергических (11-12 Гц) диапазонов в ответ на введение холина альфосцерата.

чает в себя образования правой гемисферы и структуры диэнцефального уровня, оказывает прямые и реципрокные воздействия на активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга (high frequency – HF) и функцию центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции (very low frequency – VLF) ритма сердца. Об этом свидетельствует наличие корреляционных связей (КС) между параметрами ВСП и кЭЭГ. Так, показатель VLF и уровни спектральной мощности (СМ) тета-ритма, бета2-активности и СМ в узких диапазонах, связанных с активацией серотонинергической нейромедиаторной системы (НС) ЦНС в правой гемисфере – в лобной и височной областях (Fp_2, T_4) – связывали сильные прямые КС. VLF и АСМ и ОСМ дельта-диапазона и спектральная мощность в диапазоне до 1 Гц, отражающая активность нейроглиального пула ЦНС в правом полушарии, связывали сильные обратные КС. Показатель HF и правополушарные уровни 1-го интегрального коэффициента ((дельта+тета+бета1)/(альфа+бета2)) и спектральная мощность в диапазоне до 1 Гц связывали сильные прямые КС. HF и спектральная мощность в диапазонах альфа-, альфа1-, бета-ритмов и в диапазонах, отражающих активность серотонин- и дофаминергической НС ЦНС, в проекции правой лобно-височной области (Fp_2, T_4) коры связывали сильные обратные КС. В ответ на введение ХА было зафиксировано значительное увеличение плотности с изменением характера корреляционных связей. Интересны следующие трансформации: обратные КС между уровнем VLF (гуморально-метаболические механизмы регуляции) и СМ тета-, бета1- и бета2- активности правой гемис-

феры и прямые КС между уровнем HF (активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга) и СМ дельта-, альфа1- и альфа-диапазонов правой гемисферы.

Выводы

Для оценки и прогноза исхода комы в вегетативный статус целесообразно использовать комплекс по изучению церебро-кардиальных взаимодействий с использованием возможностей методов кЭЭГ и ВСП. Особенности ЦКВ у пациентов с ОЦН, у которых кома трансформировалась в вегетативное состояние (ВС), свидетельствовали о формировании нескольких патологических систем в ЦНС. Это связано с межполушарным разобщением и снижением уровня взаимодействий между ретикулярной формацией верхнестебельного уровня и системой неспецифической регуляции ЦНС на диэнцефальном уровне. Изучение особенностей ЦКВ позволяет выявить нейромедиаторные (холин-, ГАМК-, дофамин- и серотонинергические) предикторы в формировании ВС. Применение центрального холиномиметика холина альфосцерата уже на первом этапе исследования (острейший период ОЦН) позволяло выявить нетипичные изменения в т.н. «холинергический» нейромедиаторных структурах, связанные с формированием патологических систем. Следует рассмотреть возможность использования введения холина альфосцерата в качестве специфической пробы на формирование патологической системы при ВС, если применение этого центрального холиномиметика не вызывает активации в специфическом «узком» «холинергическом» ЭЭГ-диапазоне 6-7,5 Гц.

Г.А. Городник¹, В.И. Черный², И.А. Андропова¹, К.В. Назаренко³, М.А. Андропова¹, К.Г. Городник¹, И.А. Сидоренко¹, В.А. Марчук¹, И.И. Ребковец⁴, С.П. Мирошник⁴, Е.Б. Сердюк¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Научно-практический центр профилактической и клинической медицины, Киев, Украина

³Центральная городская клиническая больница № 6, Донецк

⁴Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕРЕБРО-КАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ВЕГЕТАТИВНОМ СОСТОЯНИИ В ОТВЕТ НА НЕЙРОТРОПНУЮ ТЕРАПИЮ

Целью исследования было изучение особенностей цереброкардиальных взаимодействий у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза с исходом в вегетативное состояние, исследование эффективности холина альфосцерата у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В статье использованы данные открытого проспективного исследования по типу «случай-контроль» в 2011-2018 годах на базе Донец-

кого клинического территориального медицинского объединения. Группу исследования составили 11 пациентов с острой церебральной недостаточностью в результате тяжелой черепно-мозговой травмы (5 пациентов), мозгового инсульта (3 больных), после «постасистолического синдрома» (3 пациента). Диагноз вегетативного состояния у пациентов ГИ был выставлен на основании принятых международных критериев (Vegetative State and Minimally Conscious State,

2010). Проводили анализ уровня сознания по шкалам ком Глазго, Глазго-Питсбургской шкалы ком, Скандинавской шкалы инсультов и исходов Глазго, количественной ЭЭГ (система Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), вариабельности сердечного ритма (Ютас ЮМ 200). Церебро-кардиальные взаимодействия исследовали на фоне фармакологических проб с препаратом холина альфосцерата. Длительность наблюдения пациентов от 2 до 8 месяцев. Статистическая обработка данных включала исследование плотности корреляционной связи (программа MedStat).

Результаты и обсуждения. В результате лечения была зафиксирована трансформация вегетативного состояния в «состояние малого сознания» у 5 больных. Состояние без изменений – у 3 пациентов. Трое больных умерло.

В ответ на введение препарата холина альфосцерата были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) увеличения параметров относительной спектральной мощности в ЭЭГ-диапазоне бета1-, бета2-ритма (максимально в правой гемисфере), в диапазоне альфа- активности (максимально в области центральных и окципитальных отведений билатерально), в «узких» диапазонах 14-16 Гц и 11-12 Гц, что отражало значимую активацию ГАМК-ергических и дофаминергических нейромедиаторных систем ЦНС. Не было выявлено статистически значимых измене-

ний ($p > 0,05$) относительной спектральной мощности в ЭЭГ-диапазоне тета- ритма, в диапазоне 6-7,5 Гц, связанном с активацией холинергической нейромедиаторных структур. В ответ на введение холина альфосцерата было зафиксировано значительное увеличение плотности с изменением характера корреляционных связей между параметрами вариабельности сердечного ритма и количественной ЭЭГ.

Выводы. Особенности церебро-кардиальных взаимодействий у пациентов, у которых кома трансформировалась в вегетативное состояние, свидетельствовали о формировании нескольких патологических систем в ЦНС, связано с межполушарным разобщением и отсутствием взаимодействий между ретикулярной формацией верхнестевового и диэнцефального уровня. Изучение церебро-кардиальных взаимодействий позволяет выявить нейромедиаторные (холин-, ГАМК-, дофамин- и серотонинергические) предикторы в формировании вегетативного состояния. Применение центрального холиномиметика холина альфосцерата уже на первом этапе исследования позволяло выявить нетипичные изменения в т.н. «холинергический» нейромедиаторных структурах, связанные с формированием патологических систем.

Ключевые слова: вегетативное состояние, количественная ЭЭГ, спектральный анализ, вариабельность сердечного ритма, холина альфосцерат.

G.A. Gorodnik¹, V.I. Cherniy², I.A. Andronova¹, K.B. Nazarenko³, M.A. Andronova¹, K.G. Gorodnik¹, I.A. Sidorenko¹, V.A. Marchuk¹, I.I. Rebkovets⁴, S.P. Miroshnik⁴, E.B. Serdyuk¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²The scientific and practical center of preventive and clinical medicine, Kiev, Ukraine

³Central Municipal Clinical Hospital № 6, Donetsk

⁴Donetsk clinical territorial medical association, Donetsk

CHANGES OF CEREBRO-CARDIAC INTERACTIONS IN VEGETATIVE CONDITION IN RESPONSE TO NEUROTROPIC THERAPY

The purpose of our study was to find out the characteristics of cerebro-cardiac interactions in patients with acute cerebral insufficiency of different genesis with the outcome in the vegetative state, the study of the effectiveness of alpha glycerol phosphoryl choline in this category of patients.

Materials and methods. The article uses the data of the open prospective case-control study in 2011-2018 on the basis of Donetsk clinical territorial medical association. The study group consisted of 11 patients with acute cerebral insufficiency as a result of severe craniocerebral trauma (5 patients), cerebral stroke (3 patients), after «post-systolic syndrome» (3 patients). The diagnosis of vegetative state in patients with GI was made on the basis of accepted international criteria (Vegetative State and Minimal Conscious State, 2010). We analyzed the level of consciousness by the scales of Glasgow coma, Glasgow-Pittsburgh coma scale, Scandinavian stroke scale and Glasgow outcomes, quantitative EEG (Nihon Kohden Corporation EEG-1200K), heart rate variability (Yutas YUM 200). Cerebro-cardiac interactions were investigated on the background of pharmacological tests with alpha glycerol phosphoryl choline. The duration of observation of patients from 2 to 8 months. Statistical data processing included the study of correlation density (MedStat program).

Results and discussions. The transformation of the

vegetative state into a «state of small consciousness» as a result of the treatment was recorded in 5 patients. The condition is unchanged in 3 patients. Three patients had died.

In response to the administration of alpha glycerol phosphoryl choline, statistically significant ($p < 0,05$) increases in the parameter of relative spectral power in the EEG-range of beta1, beta2-rhythm (maximum in the right hemisphere), in the range of alpha activity (maximum in the region of Central and occipital leads bilaterally), in the «narrow» ranges of 14-16 Hz and 11-12 Hz were revealed, which reflected the significant activation of GABA – ergic and dopaminergic neurotransmitter systems CNS. There were no statistically significant changes ($p > 0,05$) in the relative spectral power in the EEG range of Theta rhythm, in the range of 6-7.5 Hz, associated with the activation of cholinergic neurotransmitter structures. In response to the introduction of alpha glycerol phosphoryl choline, there was a significant increase in density with a change in the nature of the correlation between the parameters of heart rate variability and quantitative EEG.

Conclusions. Features of cerebro-cardiac interactions in patients whose coma was transformed into a vegetative state, testified to the formation of several pathological systems in the central nervous system, due to inter-hemispheric dissociation and the lack of interactions between the reticular formation of the superior and dien-

cephalic level. The study of cerebro-cardiac interactions reveals neurotransmitter (choline, GABA, dopamine and serotonergic) predictors in the formation of vegetative state. The use of the Central cholinomimetics of alpha glycerol phosphoryl choline at the first stage of the study allowed to identify unusual changes in the so-called «cho-

linergic» neurotransmitter structures associated with the formation of pathological systems.

Key words: vegetative status, quantitative EEG, spectral analysis, heart rate variability, alpha glycerol phosphoryl choline.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Нейромедиаторные основы сознания и бессознательных состояний. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014; 78 (1): 26-32.
2. Андронova И.А., Черний Т.В., Назаренко К.В., Черний В.И. Андронova М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности. Материалы всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга». 24-26 июня 2014. Санкт-Петербург-Колтуши; 2014: 17.
3. Арутюнян А.В. Роль взаимодействий холинергической и ГАМК-ергической систем в патогенезе длительных бессознательных состояний при тяжелых отравлениях нейротоксикантами: дис. ... канд. мед. Санкт-Петербург; 2016. 127.
4. Болдырева Г.Н. Атипичные формы церебральной альфа-активности при поражении регуляторных структур мозга человека. Физиология человека. 2018, 44 (3): 14-26.
5. Виноградов О.И., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113 (1): 43-45.
6. Кондратьева Е.А., Яковенко И.В. Вегетативное состояние: этиология, патогенез, диагностика и лечение. М.: Медицина; 2014. 361.
7. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Александрин В.В. [и др.] Дизрегуляторная патология: рук. для врачей и биологов. М.: Медицина; 2002. 630.
8. Легостаева Л.А. Диагностика хронических нарушений сознания: клиническо-нейрофизиологическое и нейровизуализационное исследование автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2018. 31.
9. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папакица Е.К.; 2006. 214.
10. Медведев С.В., Коротков А.Д., Катаева Г.В. [и др.] Вегетативное состояние (длительная кома) как проявление устойчивого патологического состояния. Физиология человека. 2010; 1: 138-141.
11. Назаренко К.В., Черний В.И., Городник Г.А., Андронova И.А. Динаміка показників цереброкардіальних взаємодіюнь у хворих з апалічним синдромом на фоні нейрофармакотерапії. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2016; 8 (2): 28-37.
12. Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Скоромец Т.А., Егоров А.Ю., Второв А.В., Мартынов И.В. О возможностях частичного восстановления интегративной деятельности мозга у больных в вегетативном состоянии. Физиология человека. 2014; 40 (5): 69-79.
13. Черний В.И., Андронova И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В., Андронova М.А. Исследование ЭЭГ-предикторов у больных с острой церебральной недостаточностью, осложненной вегетативным состоянием на фоне нейрометаболической терапии. Медицина неотложных состояний. 2016, 7 (78): 33-45.
14. Черний В.И., Андронova И.А., Черний Т.В. Острая и хроническая ишемия мозга. Постишемические когни-

REFERENCES

1. Aleksandrova E.V., Zaitsev O.S., Potapov A.A. Neuromediatory osnovy soznaniya i bessoznatel'nykh sostoyanii. Zhurnal «Voprosy neurokhirurgii» imeni N.N. Burdenko. 2014; 78 (1): 26-32 (in Russian).
2. Andronova I.A., Chernii T.V., Nazarenko K.V., Chernii V.I. Andronova M.A. Vozmozhnosti kolichestvennoi EEG v issledovanii neiromediatornykh sistem TsNS pri ostroi i khronicheskoi tserebral'noi nedostatochnosti. Materialy vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Neirokhimicheskie mekhanizmy formirovaniya adaptivnykh i patologicheskikh sostoyanii mozga». 24-26 iyunya 2014. Sankt-Peterburg-Koltushi; 2014: 17 (in Russian).
3. Arutyunyan A.V. Rol' vzaimodeistvii kholinergicheskoi i GAMK-ergicheskoi sistem v patogeneze dlitel'nykh bessoznatel'nykh sostoyanii pri tyazhelykh otravleniyakh neirotoksikantami: dis. ... kand. med. Sankt-Peterburg; 2016. 127 (in Russian).
4. Boldyreva G.N. Atipichnye formy tserebral'noi al'fa-aktivnosti pri porazhenii regulatorynykh struktur mozga cheloveka. Fiziologiya cheloveka. 2018, 44 (3): 14-26 (in Russian).
5. Vinogradov O.I., Daminov V.D., Rybalko N.V. Primenenie kholina al'fostserata (gliatilin) u patsientov s ishemicheskim insul'tom. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113 (1): 43-45 (in Russian).
6. Kondrat'eva E.A., Yakovenko I.V. Vegetativnoe sostoyanie: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie. M.: Meditsina; 2014. 361 (in Russian).
7. Kryzhanovskii G.N., Akmaev I.G., Aleksandrinn V.V. [i dr.] Dizregulyatsionnaya patologiya: ruk. dlya vrachei i biologov. M.: Meditsina; 2002. 630 (in Russian).
8. Legostaeva L.A. Diagnostika khronicheskikh narushenii soznaniya: klinicheskoi-neirofizyologicheskoe i neirovzualizatsionnoe issledovanie avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2018. 31 (in Russian).
9. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuternoi biostatistiki: analikh informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk: Papakitsa E.K.; 2006. 214 (in Russian).
10. Medvedev S.V., Korotkov A.D., Kataeva G.V. [i dr.] Vegetativnoe sostoyanie (dlitel'naya koma) kak proyavlenie ustoychivogo patologicheskogo sostoyaniya. Fiziologiya cheloveka. 2010; 1: 138-141 (in Russian).
11. Nazarenko K.V., Chernii V.I., Gorodnik G.A., Andronova I.A. Dinamika pokaznykh tserebrokardial'nykh vzayemodnyoshen' u khvorikh z apalichnim sindromom na foni neirofarmakoterapii. Klinichna anesteziologiya ta intensivna terapiya. 2016; 8 (2): 28-37 (in Ukrainian).
12. Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Skoromets T.A., Egorov A.Yu., Vtorov A.V., Martynov I.V. O vozmozhnostyakh chastichnogo vosstanovleniya integrativnoi deyatelnosti mozga u bol'nykh v vegetativnom sostoyanii. Fiziologiya cheloveka. 2014; 40 (5): 69-79 (in Russian).
13. Chernii V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernii T.V., Andronova M.A. Issledovanie EEG-prediktorov u bol'nykh s ostroi tserebral'noi nedostatochnost'yu, oslozhnennoi vegetativnym sostoyaniem na fone neirometabolicheskoi terapii. Meditsina neotlozhnykh sostoyanii. 2016, 7 (78): 33-45 (in Russian).
14. Chernii V.I., Andronova I.A., Chernii T.V. Ostraya i khronicheskaya ishemiya mozga. Postishemicheskie kognitivnye

- тивные нарушения. Концепция нейропластичности. Киев: ООО «Олфа»; 2018. 52.
15. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А. [и др.] Острая церебральная недостаточность. Донецк: Заславский А.Ю.; 2008. 440.
 16. Черний В.И., Андронova И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2015; 3 (3): 15-27.
 17. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга. Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2009; 5 (1-2): 49-58.
 18. Шупенина Е.Ю. Вариабельность сердечного ритма и качество жизни как показатели эффективности противовоспалительной и метаболической терапии хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. 25.
 19. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. Brain. 2000; 123: 1327-1338.
 20. Cherniy V., Andronova I., Gorodnik G., Cherniy T., Nazarenko K. The study of EEG predictors in patients with acute cerebral insufficiency, complications of vegetative state. European Journal of Anaesthesiology Euroanaesthesia. 2017; 33, e-Supp.54: 166.
 21. Cloostermans M.C., van Meulen F.B., Eertman C.J., Hom H.W., van Putten M.J.A.M. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. Crit. Care Med. 2012; 40 (10): 2867-2875.
 22. Hofmeijer J., Beernink T.M.J., Bosch F.H., Beishuizen A., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten M.J.A.M. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. Neurology. 2015; 85 (2):137-143.
 23. Rossetti A.O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. Neurology. 2012; 78 (11): 796-802.
 24. Sadaka F., Doerr D., Hindia J., Lee K.P., Logan W. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. J. Intensive Care Med. 2015; 30 (5): 292-296.
 25. Georgiopoulos M., Katsakiori P., Kefalopoulou Z., Ellul J., Chroni E., Constantoyannis C. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions. Stereotact Funct Neurosurg. 2010; 88 (4): 199-207 DOI: 10.1159/000314354
 26. Westhall E., Rossetti A.O., van Rootselaar A.-F., Kjaer T.W., Horn J., Ullén S., Friberg H., Nielsen N., Rosén I., Åneman A. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. Neurology. 2016; 86 (16): 1482-1490.
 - narusheniya. Kontseptsiya neuroplastichnosti. Kiev: ООО «Olfa»; 2018. 52 (in Russian).
 15. Chernii V.I., El'skii V.N., Gorodnik G.A. [i dr.] Ostraya tserebral'naya nedostatochnost'. Donetsk: Zaslavskii A.Yu.; 2008. 440 (in Russian).
 16. Chernii V.I., Andronova I.A., Gorodnik G.A., Nazarenko K.V., Chernii T.V. Rol' i mesto preparata Tsitoflavin v kompleksnom lechenii tyazheloi cherepno-mozgovoi travmy v ostrom periode. Zhurnal nevrologii im. B.M. Man'kovskogo. 2015; 3 (3): 15-27 (in Russian).
 17. Sharova E.V. Sovremennye vozmozhnosti EEG v analize funktsional'nykh narushenii pri tyazhelykh povrezhdeniyakh golovnoy mozga. Neironauki: teoretichni ta klinichni aspekti. 2009; 5 (1-2): 49-58 (in Russian).
 18. Shupenina E.Yu. Variabel'nost' serdechnogo ritma i kachestvo zhizni kak pokazateli effektivnosti protivovospalitel'noi i metabolicheskoi terapii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2007. 25 (in Russian).
 19. Adams J.H., Graham D.I., Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. Brain. 2000; 123: 1327-1338.
 20. Cherniy V., Andronova I., Gorodnik G., Cherniy T., Nazarenko K. The study of EEG predictors in patients with acute cerebral insufficiency, complications of vegetative state. European Journal of Anaesthesiology Euroanaesthesia. 2017; 33, e-Supp.54: 166.
 21. Cloostermans M.C., van Meulen F.B., Eertman C.J., Hom H.W., van Putten M.J.A.M. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. Crit. Care Med. 2012; 40 (10): 2867-2875.
 22. Hofmeijer J., Beernink T.M.J., Bosch F.H., Beishuizen A., Tjepkema-Cloostermans M.C., van Putten M.J.A.M. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. Neurology. 2015; 85 (2):137-143.
 23. Rossetti A.O., Carrera E., Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. Neurology. 2012; 78 (11): 796-802.
 24. Sadaka F., Doerr D., Hindia J., Lee K.P., Logan W. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. J. Intensive Care Med. 2015; 30 (5): 292-296.
 25. Georgiopoulos M., Katsakiori P., Kefalopoulou Z., Ellul J., Chroni E., Constantoyannis C. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions. Stereotact Funct Neurosurg. 2010; 88 (4): 199-207 DOI: 10.1159/000314354
 26. Westhall E., Rossetti A.O., van Rootselaar A.-F., Kjaer T.W., Horn J., Ullén S., Friberg H., Nielsen N., Rosén I., Åneman A. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. Neurology. 2016; 86 (16): 1482-1490.

УДК 616.611-002-036.12+616.24-007.271]-08-035-092
DOI: 10.26435/UC.V011(30).300

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников², Т.С. Игнатенко¹, С.В. Туманова¹,
И.А. Мильнер², Я.Ю. Смирнова¹, А.Н. Гончаров¹, Е.А. Субботина¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

СОДЕРЖАНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬЦИЙПРОТЕКТИНА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Процессы локального и системного воспаления при язвенном колите (ЯК) являют собой единый глобальный патогенетический механизм формирования и последующего самоподдержания хронического язвенно-некротического воспаления с системными проявлениями [1-2, 8].

В последние годы увеличилось количество пациентов с резистентными формами ЯК. С одной стороны, вероятными причинами резистентности являются сопутствующие и одновременно существующие заболевания, а, с другой, существует истинная резистентность к базисным противовоспалительным классам лекарственных препаратов [3].

Полагают, что одну из главенствующих ролей в этом сложном и малоизученном процессе играют именно тесно переплетенные и взаимозависимые системные и локальные воспалительные процессы [4].

Кальпротектин – белок, содержащийся в нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах и макрофагах, обладает устойчивостью к метаболическому распаду и, благодаря содержащемуся в нем кальцию, – к высокой температуре, воздействию протеолитических ферментов [5]. Его концентрация в кале коррелирует с интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника. Важным является его высокая чувствительность, даже в ситуациях, когда показатели СОЭ и С реактивного протеина нормальные [6]. В этом контексте, представляется актуальным изучение маркеров системного и локального воспаления у больных с резистентными формами ЯК.

Цель работы заключалась в анализе параметров ФК у больных резистентным ЯК и оценке их динамики на фоне разных режимов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 174 больных резистентным ЯК. Критериями включения в ис-

следование были: наличие клинических, эндоскопических и морфологических (биопсийных) критериев левостороннего или дистального ЯК, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, медикаментозная резистентность к одному или нескольким базисным классам противовоспалительного лечения (системные и/или топические глюкокортикостероидные гормоны, препараты аминосалициловой кислоты, иммунодепрессанты или ингибиторы фактора некроза опухоли альфа), среднетяжелое (2 степень активность по Schroeder/6-10 баллов по индексу Мейо) или тяжелое (3 степень активность по Schroeder/11-12 баллов по индексу Мейо) течение заболевания. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет, «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита, тотальное поражение толстого кишечника, ЯК, осложненный раком толстой кишки, болезнь Крона, острые осложнения ЯК, требующие немедленной хирургической помощи, тяжелая постгеморрагическая анемия, терминальные стадии болезни.

Всем пациентам в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки и при помощи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к секреторному муцину 5 типа. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали их в условиях светооптической микроскопии. Риск малигнизации определяли при наличии высокого индекса пролиферативной активности – от 80 до 100% в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Этих пациентов относили к категории высокого риска трансформации ЯК в рак.

© Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, И.А. Плахотников, Т.С. Игнатенко, С.В. Туманова, И.А. Мильнер, Я.Ю. Смирнова, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина, 2019
© Университетская Клиника, 2019

При низком риске интраэпителиальной неоплазии индекс пролиферативной активности колебался от 20 до 50%.

У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции и/или наличия гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли плановый оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака. Второй группе наблюдения с низким риском малигнизации выполняли стандартное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения с учетом предшествующей медикаментозной неэффективности.

Методом случайной выборки больные с низким риском малигнизации были распределены в 3 однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических глюкокортикоидных гормонов, препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или иммунодепрессантов, и/или ингибитора фактора некроза опухоли альфа с учетом резистентности и ранее неэффективного лечения. Пациентам 4-ой группы проводили аналогичное медикаментозное лечение, но с внутрикишечным введением озонкислородной смеси, которую импрегнировали ректально после предварительного очищения кишечника в объеме 100-500 мл. с проточным озонированием кишки концентрацией озона от 10 до 60 мкг/мл при экспозиции 10-15 минут (озонатор «ОЗОН УМ-80», Харьков, Украина). Представителям 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и интервальной нормобарической гипокситерапией (ИНБГТ). Больные были ознакомлены с дизайном, целью, задачами, длительностью исследования, методикой и техникой проведения сеансов инбгт и после получения соответствующих разъяснений и ответов на вопросы, добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте. Се-

ансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике в режиме 5×5×5 (гипоксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия).

Группы больных были статистически гомогенными по возрасту, полу, возрасту в дебюте ЯК (табл. 1.). Кроме того, группы больных не имели статистически значимых различий с группой здоровых по возрасту и полу.

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов.

На I-м этапе (первые 60 дней с момента рандомизации в группы наблюдения) сразу после получения информации о наличии медикаментозной резистентности (данные анамнеза об отсутствии эффективности лечения на предыдущих этапах), выполняли либо хирургическое вмешательство (1-я и 2-я группы), или начинали активную консервативную терапию с исключением из комплекса лекарственных препаратов, того класса/классов, к которому/которым ранее наблюдалась резистентность. Ввиду того, что представителям 1 и 2-ой групп в отличие от 3-5 групп проводили хирургические вмешательства с длительным периодом послеоперационной реабилитации, медикаментозное противоязвенное лечение им назначали отсрочено. Целью этого этапа являлось купирование обострения/рецидива и индукция ранней ремиссии. Медикаментозное лечение базировалось на комбинированном медикаментозном лечении с одновременным использованием 2-3 классов лекарственных средств. Форма введения определялась тяжестью состояния больного, предшествующей эффективностью терапии и вариантом течения язвенно-некротического процесса. На II-м этапе при позитивном результате предшествующего 60-ти дневного лечения и достижения устойчивой ремиссии, дозировки базисных лекарственных препаратов медленно снижали до поддерживающих или переводили на оральный режим приема. В группах больных 4 и 5 начинали кишечное введение озона и проведение сеансов ИНБГТ. На III-м этапе (через год) анализировали частоту достижения устойчивой ремиссии, частоту обострений, осложнений.

Таблица 1

Характеристика больных и здоровых

Характеристика	Группы больных					Здоровые (n=30)
	1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)	
Средний возраст больных/здоровых, (M±m, годы)	37,20±0,51	36,70±0,30	37,10±0,22	37,40±0,41	37,80±0,47	37,60±0,10
Пол больных (мужчины/женщины), абс.	19/24	19/25	18/27	20/25	20/22	13/17
Возраст в начале ЯК, (M±m, годы)	35,90±0,12	36,00±0,18	36,10±0,21	35,80±0,13	35,10±0,15	-

Целью данного этапа было удержание/сохранение ремиссии на фоне поддерживающих режимов приема медикаментов. На IV-м этапе (через 3 года) анализировали отдаленные результаты лечения.

Уровни ФК определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-наборов фирмы Buhlmann (Швейцария) на приборе Humanrider (Германия). Кал (из 3-4-х участков) забирали в пластиковый контейнер однократного применения, закрывали крышкой и транспортировали в лабораторию в день забора.

Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. Количественные характеристики групп представлены как среднее±ошибка среднего. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Множественные сравнения между группами больных, а также между группами больных и здоровых проводили с использованием критерия Крускал-Уоллиса и медианного критерия. Сравнение аналогичных параметров в динамике наблюдения осуществляли при помощи критерия Вилкоксона. При этом статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно консенсусу по диагностике и лече-

нию ЯК, принятому в 2012 г. Европейской организацией по изучению ЯК, а также рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЯК у взрослых (2012 г.), определение ФК рекомендовано при исследовании кала при воспалительных заболеваниях кишечника [7].

ФК играет в основном защитную роль, а его концентрация в кале коррелирует с интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки кишечника [5].

Главным недостатком определения СРБ является то, что его уровень указывает лишь на наличие воспалительного процесса в целом, но не на его локализацию. Именно этот момент является важным, поскольку позволяет получить информацию об интенсивности воспалительного процесса именно в кишечнике, а не в другом органе, а также не за счет наличия сопутствующих хронических воспалительных заболеваний [4]. Его уровень значительно выше при тотальном поражении толстой кишки и коррелирует с активным воспалением при эндоскопическом исследовании и состоянием слизистой оболочки толстой кишки в ходе лечения [2].

В большинстве случаев, отрицательные значения кальпротектина или значения в пределах референтных значений, позволяют сократить необходимость проведения инвазивных исследований [1]. ФК позволяет определить интенсивность течения заболевания, реакцию на лече-

Таблица 2

Содержание фекального кальпротектина у больных резистентным ЯК на разных этапах наблюдения и у здоровых, (M±m, мкг/г)

Этапы	Группы больных					Здоровые
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
I	80,9 ±2,08 ¹¹⁾	59,8 ±2,14 ¹⁾¹¹⁾	58,0 ±2,40 ²⁾¹¹⁾	58,7 ±1,47 ³⁾¹¹⁾	58,6 ±1,28 ⁴⁾¹¹⁾	15,7±1,02
II	95,0 ±1,55 ¹⁾¹²⁾	66,4 ±1,40 ¹⁾¹¹⁾¹²⁾	50,4 ±1,47 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹²⁾	46,9 ±1,21 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹²⁾	42,2 ±1,22 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾	
III	74,5 ±1,18 ¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	51,2 ±1,55 ¹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	41,2 ±1,20 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	35,2 ±1,45 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	31,4 ±1,60 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾	
IV	54,1 ±1,28 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	46,1 ±1,26 ¹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	30,1 ±1,50 ²⁾⁵⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	27,2 ±1,57 ³⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	22,6 ±1,98 ⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾	

Примечание: 1) – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически значимы; 2) различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически значимы; 3) – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически значимы; 4) – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически значимы; 5) – различия между аналогичными показателями во 2-ой и 3-ей группах статистически значимы; 6) – различия между аналогичными показателями во 2-ой и 4-ой группах статистически значимы; 7) – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически значимы; 8) – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 4-ой группах статистически значимы; 9) – различия между аналогичными показателями в 3-ей и 5-ой группах статистически значимы; 10) – различия между аналогичными показателями в 4-ой и 5-ой группах статистически значимы; 11) – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых; 12) – различия между аналогичными показателями на 1-м и 2-м этапе статистически значимы; 13) – различия между аналогичными показателями на 1-м и 3-м этапе статистически значимы; 14) – различия между аналогичными показателями на 1-м и 4-м этапе статистически значимы; 15) – различия между аналогичными показателями на 2-м и 3-м этапе статистически значимы; 16) – различия между аналогичными показателями на 2-м и 4-м этапе статистически значимы; 17) – различия между аналогичными показателями на 3-м и 4-м этапе статистически значимы.

ние, прогнозировать возможные обострения. О повышенной вероятности клинического рецидива свидетельствует его повышенное содержание, подтверждающее слабое воспаление, причем этот тест будет повышенным даже на фоне нормальных или субнормальных значений СРБ.

По результатам нашего исследования оказалось, что исходные значения ФК значительно превосходили референтные значения (табл. 2.). Это в большей степени было характерно для представителей 1-ой группы и, в меньшей степени, второй.

В 1-ой группе наблюдения уровень ФК в начале увеличился от 1-го ко 2-му этапу исследования, и, лишь затем, постепенно, но не интенсивно снизился. В группе 2 разница колебаний между этапами была существенно менее выраженной, чем в группе 1, что, по нашему мнению, обусловлено не только высокой активностью эндогенного иммуно-воспалительного процесса в группе 1, но и пролиферативным малигнизирующим характером язвенно-некротического процесса, а также несравнимо большим объемом оперативного пособия и присоединением вторичной инфекции. В этом смысле, результаты влияния лечения во 2-ой группе менее критичны, чем в 1-ой. В 3-х последующих группах больных, получавших только терапевтическое лечение, имела место однотипная динамика в виде постепенного снижения ФК, причем максимальный регресс достигнут в группе 5, что является отображением более мощного локального противовоспалительного эффекта на фоне как системного, так и локального лечения, а также отсутствия предопухолевых и хирургических факторов, как у представителей 1 и 2 групп наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. ФК у больных резистентным ЯК является гибким и чувствительным маркером именно локальной (кишечной), а не системной воспалительной реакции, что является весьма информативным для оценивания активности внутрикишечных воспалительных процессов.

2. При развитии резистентности к лечению можно предположить существование комплекса немедикаментозных причин, прямо или опосредованно влияющих на эффективность лечения и поддержание воспалительной активности.

3. Включение в лечебную и последующую продолжительную реабилитационную программу преформированных факторов лечения (кишечное озонирование и сеансы ИНБГТ), позволило статистически значимо добиться уменьшения ФК в кале, отражающего существенное снижение активности внутрикишечного воспаления.

4. Несмотря на разные механизмы лечебного воздействия, можно полагать, что использование озона и гипокситерапии как компонентов комплексной терапии, является патогенетически обоснованным и направленным на уменьшение кишечной воспалительной реакции именно на реабилитационном этапе, в период наступления ремиссии.

5. Возможно, что включение данных методов позволит пролонгировать период ремиссии и снизить частоту обострений, однако это требует проведения дополнительных исследований и тщательного анализа результатов длительного наблюдения.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников², Т.С. Игнатенко¹, С.В. Туманова¹, И.А. Мильнер², Я.Ю. Смирнова¹, А.Н. Гончаров¹, Е.А. Субботина¹

¹ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

СОДЕРЖАНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬЦИЙПРОТЕКТИНА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНЫМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Фекальный кальпротектин у больных резистентным язвенным колитом является гибким и чувствительным маркером именно локальной (кишечной), а не системной воспалительной реакции, что является весьма информативным для оценивания активности внутрикишечных воспалительных процессов. При развитии резистентности к лечению можно предположить существование комплекса немедикаментозных причин, прямо или опосредованно влияющих на эффективность лечения и поддержание воспалительной активности. Включение в лечебную и после-

дующую продолжительную реабилитационную программу преформированных факторов лечения (кишечное озонирование и сеансы гипокситерапии), позволило статистически значимо добиться уменьшения концентрации в кале фекального кальпротектина, отражающего существенное снижение активности внутрикишечного воспаления. Несмотря на разные механизмы лечебного воздействия, можно полагать, что использование озона и гипокситерапии как компонентов комплексной терапии, является патогенетически обоснованным и направленным на умень-

шение кишечной воспалительной реакции именно на реабилитационном этапе, в период наступления и последующего поддержания ремиссии.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, резистентный язвенный колит.

G.A. Ignatenko¹, I.V. Mukhin¹, I.A. Plahotnikov², T.S. Ignatenko¹, S.V. Tumanova¹, I.A. Milner², Ya.Yu. Smirnova¹, A.N. Goncharov¹, E.A. Subbotina¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

FAECAL CALPROTECTIN IN PATIENTS WITH RESISTANT ULCERATIVE COLITIS

Faecal calprotectin in patients with resistant ulcerative colitis is a flexible and sensitive marker of the local (intestinal) rather than systemic inflammatory reaction, which is very informative for the evaluation of the activity of intracellular inflammatory processes. With the development of resistance to treatment, it can be assumed that there is a complex of non-drug causes that directly or indirectly affect the effectiveness of treatment and maintenance of inflammatory activity. The inclusion in the treatment and subsequent long-term rehabilitation program of preformed treatment factors (intestinal ozonation and hypoxotherapy sessions) allowed to achieve a

statistically significant reduction in the concentration of faecal calprotectin in the blood, reflecting a significant decrease in the activity of intracellular inflammation. Despite the different mechanisms of therapeutic action, it can be assumed that the use of ozone and hypoxotherapy as components of complex therapy is pathogenetically justified and aimed at reducing the intestinal inflammatory reaction at the rehabilitation stage, during the onset and subsequent maintenance of remission.

Key words: faecal calprotectin, resistant ulcerative colitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голофеевский В.Ю., Ситкин С.И. Трудные вопросы стандартной (базисной) терапии воспалительных заболеваний кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2011; 1: 15-17.
2. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Калинина Н.М. [и др.] Иммунологические особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей и их клиническое значение. Вопросы практической педиатрии. 2008; Т. 3, 1: 42-47.
3. Валуицких Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. [и др.] Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008; Т. 18, 6: 68-75.
4. Разенак Й., Ситкин С.И. Воспалительные заболевания кишечника: практ. рук-во. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 80.
5. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2010; 2 (52): 44-48.
6. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Сравнительная оценка фекального кальпротектина и других маркеров воспаления у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Запорожский медицинский журнал. 2010; 4: 45-50.
7. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Сучасна гастроентерологія. 2016; 2 (52): 44-48.
8. Brant S.R. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11: 22-26.

REFERENCE

1. Golofeevskii V.Yu., Sitkin S.I. Trudnye voprosy standartnoi (bazisnoi) terapii vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika. Effektivnaya farmakoterapiya. 2011; 1: 15-17 (in Russian).
2. Kornienko E.A., Lomakina E.A., Kalinina N.M. [i dr.] Immunologicheskie osobennosti vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika u detei i ikh klinicheskoe znachenii. Voprosy prakticheskoi pediatrii. 2008; T. 3, 1: 42-47 (in Russian).
3. Valuiskikh E.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A. [i dr.] Kliniko-geneticheskie aspekty vospalitel'nykh zabolovaniy kishechnika. Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008; T. 18, 6: 68-75 (in Russian).
4. Razenak I., Sitkin S.I. Vospalitel'nye zabolovaniya kishechnika: prakt. ruk-vo. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 80 (in Russian).
5. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. Soderzhanie fekal'nogo kal'protektina u bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. Suchasna gastroenterologiya. 2010; 2 (52): 44-48 (in Russian).
6. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. Sravnitel'naya otsenka fekal'nogo kal'protektina i drugikh markerov vospaleniya u bol'nykh s khronicheskimi vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. Zaporozhskii meditsinskii zhurnal. 2010; 4: 45-50 (in Russian).
7. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. Soderzhanie fekal'nogo kal'protektina u bol'nykh khronicheskimi vospalitel'nyimi zabolovaniyami kishechnika. Suchasna gastroenterologiya. 2016; 2 (52): 44-48 (in Russian).
8. Brant S.R. Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 11: 22-26.

УДК 616-089.844-001.45-.617.58
DOI: 10.26435/UC.V0I1(30).290

А.А. Оприщенко¹, А.А. Штутин¹, И.В. Коктышев²

¹Республиканский травматологический центр, Донецк

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ТАКТИКА ПЛАСТИЧЕСКОГО ЗАКРЫТИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Огнестрельные ранения конечностей, преимущественно нижних, составляют около 70% в структуре боевых повреждений [1, 2]. В условиях военных конфликтов последних десятилетий боевые повреждения возникают преимущественно вследствие применения взрывных устройств и боеприпасов, характеризующихся значительным разрушающим воздействием [1-5]. Значительная часть из них сопровождается наличием первичного или формированием вторичного дефекта кожных покровов и подлежащих тканей, что во многом определяет характер течения раневого процесса, риск развития осложнений, продолжительность лечения и анатомо-функциональный исход [6-9]. Первичное закрытие огнестрельных раневых дефектов не представляется возможным вследствие особенностей огнестрельного повреждения, тяжести общего состояния раненых, медико-тактических обстоятельств [7-9]. В связи с этим пластическое закрытие боевых раневых дефектов выполняется в отсроченном порядке. Несмотря на значительный опыт по закрытию огнестрельных дефектов конечностей продолжаются дискуссии о преимуществах, недостатках и целесообразности использования различных хирургических технологий, в том числе пластики осевыми кровоснабжаемыми лоскутами [7-9]. В условиях локальных военных конфликтов при ограниченных материально-технических возможностях выполнения реконструктивно-пластических вмешательств данный вопрос приобретает особое значение. В этой связи проблема определения рациональных подходов к выбору метода пластики огнестрельных раневых дефектов сохраняет актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности различных вариантов пластического закрытия огнестрельных дефектов нижних конечностей в условиях локального военного конфликта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 119 клинических наблюдений раненых с открытыми боевыми повреждениями нижних конечностей, сопровождающихся глубокими и обширными дефектами мягких тканей. Мужчин было 106 (89,1%), женщин – 13 (10,9%). Средний возраст $34,3 \pm 2,9$ года (от 21 до 51). Пулевые ранения имели место у 28 (23,5%), взрывная травма – 91 (76,5%), в том числе минно-взрывные повреждения – 43 (36,1%) раненых. Переломы ПИВ типа (по классификации Gustilo-Andersen) [10] имели место у 76 (63,9%) раненых, разрушения конечности, повлекшие первичную ампутацию – 43 (36,1%). Травматический шок 2-3 степени установлен у 27 (22,7%) раненых. Первичная оценка тяжести повреждения конечностей проводилась по шкале MESS. Средний показатель составил $6,3 \pm 0,4$ (от 3,0 до 8,0) баллов. Площадь раневых дефектов составила в среднем $107,1 \pm 12,0$ см² (79,5-186,5). Все раненые в экстренном порядке были оперированы в сроки до 6 часов от момента поступления в клинику. Производилась первичная хирургическая обработка ран (при разрушении сегментов конечности – первичная ампутация), при наличии перелома – стабилизация поврежденных сегментов аппаратами внешней фиксации стержневого или спице-стержневого типа. Раны оставляли открытыми под повязками с мазями на гидрофильной основе.

В послеоперационном периоде проводили комплексную медикаментозную терапию, направленную на предотвращение инфекционных осложнений и предупреждение прогрессирования зоны вторичного некроза тканей. Системная антибиотикопрофилактика проводилась цефалоспорином 2 поколения в комбинации с сульбактамом и метронидазолом. Вазоак-

тивная терапия включала применение инфузионных средств в комбинации со спазмолитиками, дезагрегантами, антигопексантами и противоотечными препаратами. Так же назначали нейротропную и иммуномодулирующую терапию.

Тактика последующего лечения раненых с огнестрельными дефектами нижних конечностей определялась на основании комплексной оценки общей тяжести повреждения, тяжести состояния раненого и местного раневого статуса с использованием соответствующих шкал оценки ВПХ [11]. Принимались во внимание клинические данные и параметры гемограммы, данные биохимических и иммунологических анализов. Тем не менее, решающими в выборе метода кожно-пластического закрытия раневого дефекта считали его клиническую оценку на основе классификации АО [12].

В соответствии с избранной тактикой раненые были разделены на три группы: 1 группа – 32 пациента с ранениями без обнажения кости и других важных анатомических образований (сосудисто-нервных пучков, крупных сухожилий, суставов), у которых использовали традиционные методы кожно-пластического закрытия ран; 2 группа – 56 раненых, которым применяли вакуумную терапию с последующей аутодермопластикой расщепленными или местными перемещенными лоскутами; 3 группа – 31 раненый, которым закрытие ран производили посредством комбинированной васкуляризированной (островковой) лоскутной пластики. Группы были сопоставимы по демографическим параметрам, срокам доставки в клинику и объему догоспитальной помощи. Оценивали продолжительность стационарного лечения и ближайшие результаты.

Полученные данные представлены в формате частоты (%) и среднее ± ошибка репрезентативности ($M \pm m$).

Во всех случаях было получено информированное согласие на проведение исследований, использование материалов лечения и иссле-

дований в научно-исследовательской работе и профессиональных публикациях. Данное исследование является фрагментом плановой НИР и одобрено местной комиссией по биоэтической экспертизе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Решение о варианте закрытия раневого дефекта принималось в течение первых 3-7 суток от момента ранения на основании динамической комплексной клинико-лабораторно-инструментальной оценки. Распределение раненых по степени тяжести первичного повреждения кожных покровов представлено в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что в структуре исследованной группы раненых преобладали тяжелые повреждения кожного покрова – повреждения 3 степени составили 56%, 4-й – 29%. Малое число раненых с наиболее тяжелой утратой кожного покрова (5 степень) на наш взгляд обусловлено тем, что большинство таких раненых подвергались первичной ампутации. Следует отметить, что 75% раненых с относительно не тяжелыми повреждениями кожи 2-й степени лечились традиционными методами. Большинство раненых с повреждением кожных покровов 3-й степени получали лечение с использованием вакуумной терапии и традиционных способов кожно-пластических вмешательств. Вместе с тем, 60% раненых с наиболее тяжелым дефектом кожи нуждались в применении сложных видов комбинированной пластики лоскутами с осевым типом кровоснабжения.

Локальная клиническая оценка раневого дефекта определяется не только степенью тяжести повреждения кожи, но и сухожильно-мышечных структур (табл. 2.).

Анализ данных таблицы 2 показывает, что степень тяжести повреждения мышечных и сухожильных образований существенно отличается от показателей степени тяжести повреждения кожных покровов, что вполне объяснимо с точки зрения механогенеза огнестрельной

Распределение раненых по степени первичного поражения кожных покровов по классификации АО (n / %)

Таблица 1.

Группа	Вид повреждения				Всего
	IO2	IO3	IO4	IO5	
1 группа	9 / 28,1	20 / 62,5	3 / 9,4	–	32
2 группа	3 / 5,4	40 / 71,4	10 / 17,9	3 / 5,4	56
3 группа	–	7 / 22,6	22 / 71,0	2 / 6,5	31
ВСЕГО	12 / 10,1	67 / 56,3	35 / 29,4	5 / 4,2	119

Таблица 2.

Распределение раненых по степени повреждения сухожильно-мышечных структур по классификации АО (n / %)

Группа	Вид повреждения					Всего
	MT1	MT2	MT3	MT4	MT5	
1 группа	13 / 40,6	17 / 53,1	2 / 6,3	–	–	32
2 группа	–	9 / 16,1	12 / 21,4	19 / 33,9	16 / 28,6	56
3 группа	–	–	8 / 25,8	15 / 48,4	8 / 25,8	31
Всего	13 / 10,9	26 / 21,8	22 / 18,5	34 / 28,6	24 / 20,2	119

травмы. Так, если повреждения кожи 4-5-й степени встречались в 33% наблюдений, то аналогичные по степени повреждения мышц и сухожилий составили 49%, что отвечает современным представлениям о механизме повреждающего воздействия огнестрельного оружия. Обращает на себя внимание и то, что повреждения кожи 3-й степени встретились в 56% наблюдений, в то время как аналогичная степень повреждения мышечных структур зарегистрирована только у 18% раненых. Вместе с тем следует обратить внимание на то, что относительно небольшие кожные повреждения имели место у 11% раненых, у которых отсутствовали и повреждения глубоких структур – в этих случаях речь шла о касательных, рикошетных ранениях, или ранениях опосредованными ранящими агентами, то есть, вероятно, относительно низкоэнергетичных травмах. При этом ограниченные в пределах одного мышечного футляра повреждения мышц и сухожилий наблюдались у 22% раненых. Суммируя представленные данные, можно прийти к заключению, что локальная оценка раневого статуса в большей мере зависит от повреждения субфасциальных структур, нежели от внешнего покрова. Закрытие дефекта кожи может быть произведено традиционными методами расщепленной, полнослойной или локальной перемещенной пластики, тогда как закрытие глубоких дефектов тканей требует более сложного и дифференцированного лечения. В данной работе мы не приводим анализ структуры повреждений периферических нервов и магистральных сосудов, поскольку они не оказывали принципиального влияния на выбор тактики раннего восстановительного лечения.

Показаниями к использованию традиционной тактики этапного лечения считали глубокие кожные дефекты, которые не сопровождаются обнажением кости и/или зоны перелома и других важных анатомических структур (крупных сухожилий, капсулы суставов, сосудисто-нервных пучков), мышц более чем в пределах одной группы. На нижней конечности это боль-

шинство ран бедра и задней поверхности голени. Такие раны подлежали консервативному лечению повязками с гидрофильными мазями или современными перевязочными средствами до момента регресса локального отека с последующим закрытием расщепленными кожными трансплантатами в сроки от 7 до 15 суток (15 пациентов), острой дермотензией (10 пациентов), или местной кожной пластикой перемещенными лоскутами без осевого кровоснабжения (7 пациентов). Средний срок закрытия этих ран составил 29,5±5,4 суток (18,4 – 38,6). Местных раневых осложнений при этом мы не наблюдали. Частичный лизис свободных расщепленных аутодермотрансплантатов имел место в 7 случаях, в 3 из которых потребовались повторные вмешательства. Во всех случаях ближайший результат лечения был оценен как удовлетворительный. Средний срок пребывания на койке составил 38,5±7,2 суток.

Во 2-ю группу включались пациенты с глубокими дефектами мягких тканей с повреждениями/дефектами мышц в нескольких фасциальных футлярах, прогрессирующим мионекрозом, обильной раневой экссудацией и признаками компартмент-синдрома. У этой категории раненых применение традиционного метода лечения ран сопряжено с высоким риском развития как местных, так и общих инфекционных осложнений, вплоть до развития сепсиса. В данной группе раненых выполнялись повторные программируемые вторичные хирургические обработки ран с наложением вакуумных повязок.

Лечение ран методом отрицательного давления осуществляли с помощью устройств IM-РАСТМ306, GOMCO 6003 (США). При наложении повязок использовалась стерильная гидрофильная полиуретановая губка с размером пор от 400 до 2000 микрометров, которую дополнительно обрабатывали антисептиком тиротрицином. Во время повторных оперативных вмешательств, проведения некрэктоми в имеющийся мягкотканый дефект вкладывали стериль-

ный пористый материал по контуру и размерам раны. Повязки фиксировались при помощи прозрачного адгезивного покрытия в виде стерильной пленки TEGADERMFILM 3M или IOBAN 3M. С помощью внешнего контрольного устройства в системе вакуумной аппаратуры поддерживался диапазон значений отрицательного давления от 90 до 120 мм рт. ст. (12–16 кПа).

Среднее время между сменами вакуумповязок составило $3,0 \pm 0,6$ суток. Среднее количество смен повязок для подготовки ран к закрытию составило $3,0 \pm 1,0$. В это время отмечалось значительное снижение отека конечности, очищение раны от раневого детрита, выраженный рост грануляций в ране. Во всех случаях на 9–12 сутки после начала лечения отрицательным давлением раны были готовы к закрытию. Окончательное закрытие ран произведено аутодермопластическим методом в 43 наблюдениях, в 13 случаях – путем перемещения кожных лоскутов. Средний срок стационарного лечения составил $36,5 \pm 7,4$ суток. Локальных и генерализованных инфекционных осложнений мы не наблюдали.

У раненых 3-й группы показаниями к применению пластики лоскутами с осевым типом кровоснабжения считали: обнажение костных фрагментов, в особенности в зоне перелома, обнажение суставов, крупных сухожилий и сосудисто-нервных пучков. При этом вакуумная терапия была использована в качестве предшествующего этапа в 5 наблюдениях для снижения объема раневой экссудации и подготовки реципиентной зоны. Лоскутную пластику выполняли на 7–28 сутки (в среднем 15 сутки) от момента ранения. Задний кожно-фасциальный лоскут бедра применили в 2 случаях для закрытия дефектов области коленного сустава. В 18 случаях использовали кожно-мышечный лоскут внутренней головки икроножной мышцы для укрытия коленного сустава и проксимальной средней трети голени (для средней трети голени – в комбинации с лоскутом камбаловидной мышцы). В 11 наблюдениях применили кожно-фасциальный суральный лоскут на дистальной ножке для закрытия дефектов в дистальной трети голени, области голеностопного сустава и стопы. Планирование лоскута во всех случаях осуществляли на основании тщательного доплерографического исследования, что считаем особенно важным при огнестрельной травме, когда дистанционные повреждения сосудистой системы конечности могут иметь решающее влияние на исход операции. При выполнении васкуляризированной пластики мы наблюдали частичный некроз 3 суральных лоскутов и 1 заднего лоскута бедра, которые потребовали местных кожно-

пластических операций, однако не повлияли на конечный положительный исход лечения. Ретроспективно оценивая причины указанных осложнений, полагаем, что предварительная доплерографическая оценка не всегда позволяет в полной мере предоставить информацию о площади кровоснабжаемых перфорантными сосудами кожных территорий, а интраоперационные оценки носят субъективный характер. Факторами риска перфузионных нарушений являются так же преморбидный фон (все раненые были курильщиками) и уровень комплаентности пациента. Средний срок стационарного лечения раненых данной группы составил $46 \pm 9,8$ суток (39,5 – 76,8). Инфекционных осложнений мы не наблюдали.

Сравнение сроков стационарного лечения в исследуемых группах показывает отсутствие значимых различий в показателях длительности пребывания раненых в стационаре при значительном различии в тяжести местного повреждения. На наш взгляд это свидетельствует об эффективности прогрессивных хирургических технологий, таких как вакуумная терапия и васкуляризованная кожная пластика, в лечении раненых с огнестрельными дефектами мягких тканей конечностей. Вместе с тем следует отметить, что более широкое применение вакуумной терапии, вероятно, могло бы существенно сократить сроки лечения раненых с глубокими кожными дефектами (раненые 1-й группы) при наличии должного материально-технического обеспечения.

Выводы

- применение кожно-пластических вмешательств является обязательным компонентом хирургического лечения огнестрельных ранений нижней конечности, сопровождающихся дефектом покровных тканей;
- выбор метода кожно-пластического закрытия дефекта при огнестрельных ранениях конечности должен носить индивидуализированный и дифференцированный характер, основанный на многофакторной оценке раневого дефекта, тяжести ранения и состояния раненого;
- применение вакуумной терапии ран является важным этапом подготовки их к пластическому закрытию;
- лоскуты с осевым типом кровоснабжения являются приоритетным вариантом закрытия глубоких дефектов тканей в области крупных суставов и дистальных отделов нижней конечности;
- пластическое замещение глубоких дефектов мягких тканей лоскутами с осевым типом кровоснабжения при открытых боевых повреж-

дениях конечности представляется важным элементом предупреждения и лечения гнойно-некротических осложнений;

- пластика местными лоскутами с осевым кровотоком характеризуется относитель-

ной простотой, малой травматичностью, минимальными требованиями к материально-техническому обеспечению и может представлять альтернативу свободной микрососудистой трансплантации.

А.А. Оприщенко¹, А.А. Штутин¹, И.В. Коктышев²

¹Республиканский травматологический центр, Донецк

²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ТАКТИКА ПЛАСТИЧЕСКОГО ЗАКРЫТИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

Цель исследования: анализ эффективности различных вариантов пластического закрытия огнестрельных дефектов нижних конечностей в условиях локального военного конфликта.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 119 клинических наблюдений раненых с открытыми боевыми повреждениями нижних конечностей, сопровождающихся глубокими и обширными дефектами мягких тканей. Мужчин было 106 (89,1%), женщин – 13 (10,9%). Средний возраст 34,3±2,9 года (от 21 до 51). Пулевые ранения имели место у 28 (23,5%), взрывная травма – 91 (76,5%), в том числе минно-взрывные повреждения – 43 (36,1%) раненых. Переломы ППВ типа (по классификации Gustilo-Andersen) имели место у 76 (63,9%) раненых, разрушения конечности, повлекшие первичную ампутацию – 43 (36,1%). Травматический шок 2-3 степени установлен у 27 (22,7%) раненых. Площадь раневых дефектов составила в среднем 107±12 см² (79,5 – 186,5). Раненые были разделены на три группы: 1 группа – 32 пациента с ранениями без обнажения кости и других важных анатомических образований, у которых использовали традиционные методы кожно-пластического закрытия ран; 2 группа – 56 раненых, которым применяли вакуумную терапию с последующей аутодермопластикой расщепленными или местными перемещенными лоскутами; 3 группа – 31 раненый, которым закрытие ран производили

посредством комбинированной васкуляризированной (островковой) лоскутной пластики.

Результаты. В 1 группе средний срок закрытия ран составил 29,5±5,4 суток (18,4-38,6). Частичный лизис аутодермотрансплантатов имел место в 7 случаях, в 3 из которых потребовались повторные вмешательства. Во всех случаях ближайший результат лечения был оценен как удовлетворительный. Средний срок пребывания на койке составил 38,5±7,2 суток. Во 2 группе окончательное закрытие ран произведено аутодермопластическим методом в 43 наблюдениях, в 13 случаях – путем перемещения кожных лоскутов. Средний срок стационарного лечения составил 36,5±7,4 суток. Локальных и генерализованных инфекционных осложнений не наблюдали. В 3 группе средний срок стационарного составил 46±9,8 суток (39,5-76,8). Инфекционных осложнений не наблюдали. В 4 наблюдениях имел место краевой некроз лоскутов, не повлиявший на окончательный результат.

Заключение. Дифференцированное применение кожно-пластических вмешательств является обязательным компонентом хирургического лечения огнестрельных ранений нижней конечности и представляется важным элементом предупреждения и лечения гнойно-некротических осложнений.

Ключевые слова: боевые повреждения нижней конечности, раневые дефекты, лечение, пластическое закрытие, лоскуты.

А.А. Oprishchenko¹, А.А. Shtutin¹, I.V. Koktyshv²

¹Republican Trauma Center, Donetsk

²SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

TACTICS OF PLASTIC CLOSURE OF GUNSHOT DEFECTS OF THE LOWER EXTREMITY

Objective: analysis of the effectiveness of various options for plastic closure of gunshot defects of the lower extremities in a local military conflict.

Material and methods. A retrospective analysis of 119 clinical observations of the wounded with open lower limb injuries, accompanied by deep and extensive soft tissue defects, was carried out. Men were 106 (89.1%), women – 13 (10.9%). The average age is 34.3 ± 2.9 years (from 21 to 51). Bullet injuries occurred in 28 (23.5%), blast injuries – 91 (76.5%), including mine explosive injuries – 43 (36.1%). Fractures of type III occurred in 76 (63.9%) wounded, primary amputation – 43 (36.1%). A traumatic shock of 2–3 degrees was established in 27 (22.7%). The area of wound

defects averaged 107.1 ± 12.0 cm² [79.5 – 186.5]. The wounded were divided into three groups: 1 group – 32 patients with wounds without exposing the bone and other important anatomical structures, which used traditional methods of skin-plastic wound closure; Group 2 – 56 wounded who were given vacuum therapy followed by autodermoplasty by split grafts or local flaps; Group 3 – 31 treated by combined vascular (island) plastics.

Results. In group 1 the average wound closure time was 29.5 ± 5.4 days [18.4 – 38.6]. Partial lysis of grafts occurred in 7 cases, 3 of which required repeated interventions. In all cases, the immediate outcome of the treatment was assessed as satisfactory. The average length of

staying in bed was 38.5 ± 7.2 days. In group 2, the final wound closure was performed by the autodermoplasty in 43 cases, in 13 cases by random skin flaps. The average duration of inpatient treatment was 36.5 ± 7.4 days. Local and generalized infectious complications were not observed. In group 3, the average stationary period was 46 ± 9.8 days [39.5 – 76.8]. No infectious complications were observed. In 4 cases there was marginal necrosis of the flaps, which did not affect the final result.

Conclusion. Differentiated use of skin plastic interventions is an essential component of the surgical treatment of gunshot wounds of the lower limb and is an important element in the prevention and treatment of purulent-necrotic complications.

Key words: combat injuries of the lower limb, wound defects, treatment, plastic closure, flaps.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 672.
2. Belmont P.J., Owens B.D., Schoenfeld A.J. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24 (6): 341-348. doi:10.5435/JAAOS-D-15-00123
3. 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.
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R., Strauss E. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8 (1): 21-36.
5. Rhee P.M., Moore E.E., Joseph B., Tang A., Pandit V., Ver-cruysse G. Gunshot wounds: A review of ballistics, bullets, weapons, and myths. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80 (6): 853-867. doi:10.1097/ PMID: 26982703
6. Manring M.M., Hawk A., Calhoun J.H., Andersen R.C. Treatment of war wounds: a historical review. *Clinical orthopaedics and related research.* 2009; 467 (8): 2168-2191.
7. Connolly M. [et al.] Changing paradigms in lower extremity reconstruction in war-related injuries. *Military Medical Research.* 2016; 3: 9.
8. Липинский П.В. Лечение пациентов с открытыми переломами длинных костей конечностей, сопровождающимися обширным повреждением мягких тканей: автореф. дис. канд. мед.наук. Москва; 2012. 24.
9. Тихилов Р.М., Кочиш А.Ю., Родоманова Л.А. [и др.] Возможности современных методов реконструктивно-пластической хирургии в лечении больных с обширными посттравматическими дефектами тканей конечностей. *Травматология и ортопедия России.* 2011; 2 (60): 164-170.
10. Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N. Problems in management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984; 24: 742-746. doi: 10.1097/00005373-198408000-00009
11. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю., Ляшетько П.П. Объективная оценка тяжести травм. СПб.: Воен.-мед.акад.; 1999. 110.
12. Ruedi N.P., Buckley R.E., Moran C.G. AO principles of fracture management. Stuttgart: Thieme; 2007. 1106.

REFERENCES

1. Gumanenko E.K., Samokhvalov I.M. Voenno-polevaya khirurgiya lokal'nykh vojn i vooruzhennykh konfliktov: Ru-kovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2011. 672 (in Russian).
2. Belmont P.J., Owens B.D., Schoenfeld A.J. Musculoskeletal Injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and Outcomes Following a Decade of War. *J Am Acad Orthop Surg.* 2016; 24 (6): 341-348. doi:10.5435/JAAOS-D-15-00123
3. 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.
4. Bartlett C.S., Helfet D.L., Hausman M.R., Strauss E. Ballistics and gunshot wounds: effects on musculoskeletal tissues. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000; 8 (1): 21-36.
5. Rhee P.M., Moore E.E., Joseph B., Tang A., Pandit V., Ver-cruysse G. Gunshot wounds: A review of ballistics, bullets, weapons, and myths. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80 (6): 853-867. doi:10.1097/ PMID: 26982703
6. Manring M.M., Hawk A., Calhoun J.H., Andersen R.C. Treatment of war wounds: a historical review. *Clinical orthopaedics and related research.* 2009; 467 (8): 2168-2191.
7. Connolly M. [et al.] Changing paradigms in lower extremity reconstruction in war-related injuries. *Military Medical Research.* 2016; 3: 9.
8. Lipinskii P.V. Lechenie patsientov s otkrytymi perelomami dlennykh kostei konechnostei, soprovozhdayushchimisya obshirnym povrezhdeniem myagkikh tkanei: avtoref. dis. kand. med.nauk. Moskva; 2012. 24 (in Russian).
9. Tikhilov R.M., Kochish A.Yu., Rodomanova L.A. [i dr.] Voz-mozhnosti sovremennykh metodov rekonstruktivno-plasticheskoi khirurgii v lechenii bol'nykh s obshirnymi post-travmaticheskimi defektami tkanei konechnostei. *Trav-matologiya i ortopediya Rossii.* 2011; 2 (60): 164-170 (in Russian).
10. Gustilo R.B., Mendoza R.M., Williams D.N. Problems in management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984; 24: 742-746. doi: 10.1097/00005373-198408000-00009
11. Gumanenko E.K., Boyarintsev V.V., Suprun T.Yu., Lyashed'ko P.P. Ob'ektivnaya otsenka tyazhesti travm. SPb.: Voen.-med.akad.; 1999. 110 (in Russian).
12. Ruedi N.P., Buckley R.E., Moran C.G. AO principles of fracture management. Stuttgart: Thieme; 2007. 1106.

УДК 616.915-036.2"2018"(477.62)
DOI: 10.26435/UC.V011(30).267

О.Н. Домашенко¹, В.А. Гридасов¹, О.О. Демкович¹, Е.А. Слюсарь², Ю.М. Смуток³

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк

³КУ «Городская клиническая больница № 21 г. Донецка», Донецк

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ 2018 ГОДА В ДОНЕЦКЕ

Несмотря на положительные сдвиги в направлении элиминации кори, она по-прежнему остаётся актуальной инфекцией, оставляя за собой возможности для распространения среди непривитых взрослых и детей [1]. В некоторых странах корь остаётся эндемичным заболеванием: в 2015 г. в Китае зарегистрировано более 41 тыс., в Индии – более 67 тыс., в Пакистане – более 10 тыс. случаев заболевания [2]. В 2017 г. в 43 странах Европейского региона ВОЗ зарегистрировано 22 360 случаев кори, при этом самый высокий уровень заболеваемости на 1 млн населения был отмечен в Румынии (292) и Украине (107). До 16 апреля 2018 г. зарегистрировано 11 436 случаев кори в 32 странах. В указанные периоды наблюдалось 50 смертельных исходов от данного заболевания [3]. Цели, поставленные программой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по элиминации кори к 2015 г. не были достигнуты. По оценкам экспертов ВОЗ главной причиной неудач в борьбе с корью стали серьезные пробелы в состоянии иммунизации детского населения. Новый Глобальный стратегический план борьбы против кори и краснухи, предложенный ВОЗ, охватывает период до 2020 года и ставит своей главной задачей достижение элиминации кори и краснухи в 5 регионах [4, 5]. Распространение кори в европейских странах преимущественно обусловлено генотипом B3 Dublin MeaNS-4299 (генетическая линия MVs/Dublin.IRL/8.16/) [3]. Данная линия, имеющая африканское происхождение, впервые выделена в Ирландии в 2016 г. Штаммы линии характеризовались широкой циркуляцией в ряде стран Европейского региона ВОЗ на протяжении 2016–2017 гг., циркуляцией в Московской, Воронежской областях, Краснодарском и Ставропольском крае в зимне-весенний период 2018 года [4, 5]. В Донецкой Народной Республике наблюдается ухудшение эпидситуации по кори, что обусловлено серьезными пробелами иммунопрофилактики: нерегулярностью и не-

достаточностью поставок вакцин, низким охватом прививками детского населения в течение последних лет (от 80,0% в 2012 г. до 16,0% в 2017 г.), постоянно ухудшающимися показателями напряженности коллективного иммунитета (в 2017 г. удельный вес лиц с отсутствием и недостаточным уровнем антител к кори составил 26,1%) [6].

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические особенности кори у взрослых на территории г. Донецка в 2018 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в зимне-весенний период 2018 года находился 61 пациент с установленным диагнозом «Корь» в возрасте от 17 до 58 лет (мужчины – 39 (63,9%), женщины – 22 (36,1%): 31 пациент (50,8%) – 17–25 лет, 12 (19,7%) – 25–35 лет, 18 (29,5%) – старше 35 лет. Диагноз подтвержден ИФА с коревым антигеном и вирусологическим исследованием смывов из носоглотки и мочи. Результаты проведенного генотипирования в ФБУН МНИИЭМ им. Габричевского показали, что вспышка 2018 года обусловлена генотипом B3 Dublin MeaNS- 4299 (генетическая линия MVs/Dublin.IRL/8.16/).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2007 г. в Донецком регионе заболеваемость корью колебалась от 0,74 до 0,00 на 100000 населения (см. табл.).

В 2015–2016 гг. случаи кори в ДНР не были зарегистрированы. В 2017 г. произошел занос коревой инфекции из Шри-Ланки (генотип D8, имеющий индийское происхождение), в 2017–2018 гг. – из России и Украины (генотип B3). За 8 месяцев 2018 г. корью в ДНР заболело 220 человек (заболеваемость 9,5 случаев на 100000 на-

Таблица.

Заболееваемость корью в Донецке

Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018*
Абсолютное количество	34	1	0	22	0	26	18	7	0	0	7	220
Показатель на 100000 населения	0,74	0,02	0,00	0,49	0,00	0,59	0,4	0,16	0,00	0,00	0,3	9,5

*Данные за 8 месяцев 2018 года

селения). Взрослые составили 43,6% заболевших. Наибольшая заболеваемость зарегистрирована в возрасте до 1 года (195,9 на 100000 населения) Первый взрослый пациент из описываемой вспышки был госпитализирован с подозрением на корь в канун 2018 года, в последних числах декабря 2017 года. Дальнейшее распространение инфекции происходило с формированием множественных эпидемических очагов в быту, учреждениях здравоохранения и образования. Распределение пациентов по календарным месяцам выглядит следующим образом: в январе были госпитализированы 8 человек (13,1%), в феврале – 11 (18,0%), в марте, который стал апогеем вспышки, – 39 (63,9%), в апреле еще 2 пациента (3,3%). 24 пациента (39,4%) обучались в одном ВУЗе, т.е. наблюдалась своеобразная «вспышка во вспышке». Корь является одной из прививочных инфекций, то есть заболеванием, пандемий которого можно избежать благодаря проведенным прививкам в соответствии с Национальными календарями прививок разных стран, поэтому выяснение прививочного анамнеза стало обязательным критерием нашего исследования. Ранее привитыми в полном объеме были 43 пациента (70,5%), однако подтверждающая документация предоставлена только 11 больными (18,0%), 2-е отрицали прививки в прошлом (3,3%), у 16 (26,2%) выяснить прививочный анамнез не удалось. Со слов больных (без подтверждающей документации) двум в детстве был установлен диагноз «Корь». Явный контакт с больным корью отмечали 45 пациентов (73,8%), 16 (26,2%) контакт отрицали, при этом 7 из 16 больных (11,5%) отмечали пребывание вследствие различных причин в лечебных учреждениях, где находились на стационарном лечении коревые больные. У 15 (24,5%) пациентов наблюдались сопутствующие состояния: у 4 – беременность, у 3 – неутроченный гепатит, у 2 – эпилепсия, у 1 – септическая форма иерсиниоза и др. У 75,5% больных заболевание характеризовалось средней степенью тяжести, у 13,0% зарегистрировано тяжелое, у 11,5% – легкое течение. У 57 больных (93,4%) заболевание начиналось остро, с подъема температуры тела у 60,0% до 38-39оС, у 19,5% зафиксиро-

вана лихорадка свыше 39°С до 41°С, у 11,5% наблюдалась субфебрильная температура. 1 пациент перенес заболевание с нормальной температурой тела, но при наличии других характерных черт инфекции. Интоксикационный синдром присутствовал у всех пациентов, выражаясь в слабости, головной боли, вялости, чувстве разбитости, снижении аппетита. 15 больных (24,5%) отмечали артралгии нестойкого характера. Продолжительность лихорадочного периода у пациентов с тяжелым течением составила 6-9 дней, со средне-тяжелым – 4-5 дней, с легким – до 4 дней. Явления склерита и конъюнктивита наблюдались у 49 пациентов (80,3%), при этом у 15 (24,5%) – резкий конъюнктивит, у 1 больного отмечены склеральные кровоизлияния. У 62,3% больных выявлены гиперемия и одутловатость лица, что наряду с выраженным склеритом и конъюнктивитом делало внешний вид больных корью вполне типичным. У 39,3% пациентов наблюдалось обильное серозное отделяемое из носовых ходов, у 34,4% – кашель с наличием жесткого дыхания или сухих хрипов в легких. Экзантема зафиксирована у всех пациентов (100%), сроки появления сыпи у 42 (68,9%) укладывались в классические 4-5 дней болезни, у 4-х появление сыпи отмечено на 6-7 день, у 15 больных сыпь появилась на 3 сутки заболевания. Классическая коревая этапность возникновения сыпи наблюдалась у 96,7% больных. У 55,7% пациентов сыпь была типичная, яркая, обильная, пятнисто-папулезная с тенденцией к слиянию, у 27 (44,3%) – атипичная, необильная, мелкопятнистая, с геморрагическим компонентом и преимущественной локализацией на верхней половине туловища. Исходом экзантемы у 82,0% являлись пигментация и мелкопластинчатое шелушение головы и туловища. Наличие другого патогномоничного симптома – пятен Коплика-Филатова-Бельского выявлено на 1-2 сутки экзантемы у 42,6% больных, коревая экзантема на мягком небе наблюдалась у 7 (11,5%). Лимфатические узлы системно в процесс не вовлекались: у 55 больных (90,2%) отмечено увеличение подчелюстных и/или шейных (боковых, задних) лимфатических узлов до 1,5-2,0 см, которые пальпировались упругими, незначитель-

но болезненными, не спаянными между собой и с окружающими тканями, лишь у 6 пациентов (9,8%) определен микрополиаденит. У 23,0% больных корью наблюдался гастроинтестинальный синдром: дискомфортные ощущения, вплоть до болевых, в брюшной полости отмечали 14 пациентов (23,0%), при этом у 8 (13,1%) из них отмечались явления энтерита, у 2 – рвота (3,3%). У 5 пациентов (8,2%) пальпировалась увеличенная до 3-4 см печень, у 2 (3,3%) отмечена спленомегалия. У 12 больных (19,7%) наблюдались осложнения в виде пневмонии (3, причем у 1 – сочетание с двухсторонним паротитом), бронхита (3), гайморита и отита (4), кератоконъюнктивита (1) и пиодермии (1). В схемы лечения, в связи с тяжестью течения заболевания, наличием сопутствующих состояний и развитием осложнений для 18 пациентов (29,5%), были включены препараты антибактериального действия, которые относились к группам цефалоспоринов, фторхинолонов, пенициллинам, макролидам и левомицетин. После проведенного в стационарных условиях лечения 85,3% пациентов выписаны с выздоровлением, 13,1% – с улучшением по настоянию больных, 1 (1,6%) – без значимых изменений в состоянии по категорическому настоянию.

ВЫВОДЫ

Таким образом, подъем заболеваемости корью в Донецке по временным рамкам и генотипу B3 Dublin коррелирует с подъемом заболеваемости в странах Европейского Региона. За 8 месяцев 2018 г. корью заболело 220 человек (заболеваемость 9,5 случаев на 100000 населения). Взрослые составили 43,6% заболевших. Распространение кори у взрослых происходило с формированием множественных эпидемических очагов в быту, учреждениях здравоохранения и образования. 63,9% заболевших корью выявлены в марте 2018 г. У 78,7% больных отсутствовал убедительный прививочный анамнез. В клиническом течении кори у взрослых преобладали среднетяжелые формы (75,5%). У 31,1% пациентов наблюдались атипичные сроки появления коревой экзантемы. У 23,0% больных корью наблюдался гастроинтестинальный синдром. У 19,7% пациентов отмечено осложненное течение кори. Высокая частота заболевших корью среди взрослого населения, достижение цели элиминации этого заболевания на территории ДНР стимулируют рассмотрение возможности введения обязательной ревакцинации во взрослом возрасте.

О.Н. Домашенко¹, В.А. Гридасов¹, О.О. Демкович¹, Е.А. Слюсарь², Ю.М. Смуток³

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк

³КУ «Городская клиническая больница № 21 г. Донецка», Донецк

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ 2018 ГОДА В ДОНЕЦКЕ

В статье представлена клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых в Донецке в 2018 году. За 8 месяцев 2018 г. корью заболело 220 человек (заболеваемость 9,5 случаев на 100000 населения). Взрослые составили 43,6% заболевших. Обследован 61 больной в возрасте от 17 до 58 лет: 50,8% – 17-25 лет, 19,7% – 25-35 лет, 29,5% – старше 35 лет. Диагноз подтвержден ИФА с коревым антигеном и вирусологическим исследованием смывов из носоглотки и мочи. Результаты проведенного генотипирования в ФБУН МНИИЭМ им. Габричевского показали, что вспышка 2018 года обусловлена генотипом B3 Dublin MeaNS-4299 (генетическая линия MVs/Dublin. IRL/8.16/). Распространение кори у взрослых происходило с формированием множественных эпидеми-

ческих очагов в быту, учреждениях здравоохранения и образования. У 76,5% больных отсутствовал убедительный прививочный анамнез. В клиническом течении кори у взрослых преобладали среднетяжелые формы (75,5%). У 31,1% пациентов наблюдались атипичные сроки появления коревой экзантемы. У 23,0% больных наблюдался гастроинтестинальный синдром. У 19,7% пациентов отмечено осложненное течение кори. Высокая частота заболевших корью среди взрослого населения (43,6%), достижение цели элиминации этого заболевания на территории ДНР стимулируют рассмотрение возможности введения обязательной ревакцинации во взрослом возрасте.

Ключевые слова: корь, эпидемиология, клиника, вакцинация.

O.N. Domashenko¹, V.A. Gridasov¹, O.O. Demkovich¹, E.A. Slyusar², YU.M. Smutok³

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk central municipal clinical hospital № 1, Donetsk

³Donetsk municipal clinical hospital № 21, Donetsk

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MEASLES 2018 IN DONETSK

The article presents the clinical and epidemiological characteristics of measles in adults in Donetsk in 2018. For 8 months of 2018, 220 people got measles (the incidence of 9.5 cases per 100,000 population). Adults accounted for 43.6% of the cases. 61 patients aged 17 to 58 years were examined: 50,8% – 17-25 years, 19,7% – 25-35 years, 29,5% – older than 35 years. The diagnosis was confirmed by Immunofluorescent Analysis with measles antigen and virology testing of nasal and urine washes. The results of the performed genotyping in The Federal Budget Institution of Science “G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology” of Rospotrebnadzor of Russia showed that the 2018 outbreak was due to the genotype B3 Dublin MeaNS-4299 (genetic line MVs/Dublin.IRL/8.16/). The spread of measles in adults

occurred with the formation of multiple epidemic foci in everyday life, health care and educational institutions. In 76,5% of patients there was no convincing vaccination history. The clinical course of measles in adults was dominated by moderate forms (75,5%). In 31,1% of the patients experienced atypical timing of the appearance of measles exanthema. In 23,0% of patients, gastrointestinal syndrome was observed. 19,7% of patients had complicated measles. The high incidence of measles among the adult population (43,6%), the achievement of the goal of elimination of this disease in the territory of the DPR stimulate consideration of the possibility of introducing mandatory revaccination in adulthood.

Key words: measles, epidemiology, clinic, vaccination.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубкова А.А., Платонова Т.А., Харитонов А.Н., Рыбинскова Э.А., Леленкова Е.В. Корь. Характеристика эпидемического процесса и его детерминант в условиях реального времени (на примере вспышки кори в Екатеринбурге в 2016 г.). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 6 (97): 54-58.
2. Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Булина О.В., Леоничева О.А., Хакизимана Ж.К. и др. Актуальные проблемы коревой инфекции. Педиатр. 2017; 8 (3): 120-129.
3. Эпидемиологическая справка ВОЗ. 2018; 1: 1-18. URL: www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/371434/epibrief-1-2018-rus.pdf (дата обращения: 26.10.2018).
4. Понезева Ж.Б., Аракелян А.К., Козлова М.С., Вдовина Е.Т. Корь у взрослых. Эпидемиология. Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018; (2): 50-55.
5. В Европейском регионе отмечено рекордно высокое число случаев кори. URL: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2018/measles-cases-hit-record-high-in-the-european-region> (дата обращения: 26.10.2018).
6. Беседина Е.И., Демкович О.О., Каленчук Н.Л., Гричулевич Н.Б., Нещерет Е.Н. и др. Основные характеристики и современные тенденции эпидемического процесса кори на территории Донецкой Народной Республики, проблемные вопросы ее элиминации. Наука побеждает...болезнь: материалы II Международного медицинского медицинского форума Донбасса, 14-15 ноября. Донецк; 2018: 29.

REFERENCES

1. Golubkova A.A., Platonova T.A., Haritonov A.N., Rybinskova E.A., Lelenkova E.V. Kor. Charakteristika epidemicheskogo protsessa i ego determinant v usloviyah realnogo vremeni (na primere vspyishki kori v Ekaterinburge v 2016 g.) [Measles. Description of epidemic process and his determinant in the conditions of the real time (on the example of flash of measles in Ekaterinburg in 2016)]. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika. 2017; 6 (97): 54-58 (in Russian).
2. Timchenko V.N., Kaplina T.A., Bulina O.V., Leonicheva O.A., Hakizimana Zh.K., i dr. Aktualnyie problemyi korvoy infektsii [Issues of the day of morbillous infection]. Pедиатр. 2017; 8 (3): 120-129 (in Russian).
3. Epidemiologicheskaya spravka VOZ [Issues of the day of morbillous infection]. 2018; 1: 1-18. Available at: www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/371434/epibrief-1-2018-rus.pdf (accessed 26.11.2018) (in Russian).
4. Ponezheva Zh.B., Arakelyan A.K., Kozlova M.S., Vdovina E.T. Kor u vzroslyih [Measles for adults]. Epidemiologiya. Infektsionnyie bolezni. Aktualnyie voprosyi. 2018; (2):50-55 (in Russian).
5. V Evropeyskom regione otmecheno rekordno vyisokoe chislo sluchaev kori [The high number of cases of measles is marked in the European region record]. Available at: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/press-releases/2018/measles-cases-hit-record-high-in-the-european-region> (accessed 26.10.2018) (in Russian).
6. Besedina E.I., Demkovich O.O., Kalenchuk N.L., Grichulevich N.B., Nescheret E.N., i dr. Osnovnyie harakteristiki i sovremennyye tendentsii epidemicheskogo protsessa kori na territorii Donetskoy Narodnoy Respubliki, problemnyie voprosyi ee eliminatsii [Basic descriptions and modern tendencies of epidemic process of measles on territories of Donetsk Republic of People's, problem questions of her элиминации]. Nauka pobezhdat...bolezni : materialyi II Mezhdunarodnogo meditsinskogo meditsinskogo foruma Donbassa, 14-15 noyabrya. Donetsk; 2018: 29 (in Russian).

УДК 616-002.5-021.3-053.2-09
DOI: 10.26435/UC.V011(30).160

**Р.Ф. Махмутов, Е.В. Золото, В.Г. Воробьева, М.Ю. Бусурин,
А.И. Бобровицкая, Л.А. Захарова**

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

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЧАСТЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет особое внимание проблеме улучшения состояния здоровья детей и подростков. Актуальной проблемой современной медицины и здравоохранения остается поиск улучшения здоровья детей и подростков. Укрепление здоровья детей и подростков, роль различных факторов его оптимизации определяют одно из ведущих направлений развития социальной политики государства и являются важнейшей стратегической задачей современного детского здравоохранения, так как от уровня здоровья данной группы населения зависит здоровье нации в целом, увеличение продолжительности активной жизни и творческое долголетие [1-3].

Согласно данным ВОЗ ежегодно около 1,2 млн. смертей детей и подростков в возрасте от 10 лет до 19 лет в год происходят из-за обстоятельств, которые можно предотвратить. К частым причинам смерти, которой можно было бы избежать, относят дорожно-транспортные происшествия, заболевания дыхательной и пищеварительной системы, жестокое обращение в семье, осложнения подростковой беременности и самоубийства. В целом, наибольшее количество подобных смертей приходится на бедные районы Юго-Восточной Азии и Африки.

В структуре общей заболеваемости детей патология органов дыхания занимает первое место и составляет 2/3. При этом, количество заболеваний возрастает преимущественно за счет острых и рецидивирующих болезней верхних дыхательных путей. Дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям любой этиологии, – основной контингент по формированию хронических очагов инфекции. Среди часто болеющих детей неблагоприятный преморбидный фон встречается в 1,5-2,5 раза чаще, уровень общей заболеваемости в 3,5 раза выше, ЛОР-патология выявляется в 82-90% случаев по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому способствует по-

вышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей, а также снижение естественной резистентности организма и иммунологической реактивности организма [4-6]

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить клиничко-гематологические особенности у детей с частыми и рецидивирующими заболеваниями на основе изучения индексов расширенной гемограммы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены клиничко-патогенетические особенности у 267 часто и длительно болеющих детей с хронической патологией верхних дыхательных путей. Детей в возрасте от 1 года до 7 лет было 140 (52,4%), 7-14 лет – 85 (31,8%), подростков – 42 (15,8%). Для оценки состояния здоровья детей, а также характера рецидивов хронических очагов инфекции, определялись ряд индексов путем изучения расширенной гемограммы: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальфа-Калифа Я.Я. (1975); модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации – ЛИИм; реактивный ответ нейтрофилов (РОН); индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК); индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИСЛСОЭ); лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ЛГИ).

Полученные в процессе исследования клиничко-лабораторные показатели были обработаны методом математической статистики с помощью компьютерного пакета обработки данных Statistica v. 6 для работы в системе Windows (Statsoft, USA). Определяли основные статистические характеристики: среднее арифметическое (M), средняя ошибка (m), показатель достоверности различий (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная оценка состояния здоровья у 267 часто и длительно болеющих детей позволила установить, что в периоде ремиссии дети имели различные заболевания верхних дыхательных путей: хронический тонзиллит 110 (41,2%) случаев; хронический аденоидит 83 (31,0%); рецидивирующий бронхит 42 (15,7%); хронический фарингит 31 (11,6%); хронический ринит 1 (0,5%).

Эпидемиологические исследования позволили выявить, что в течение одного года каждый ребенок имел заболевания верхних дыхательных путей $6,0 \pm 2,1$ раза. Дети дошкольного и школьного возраста переносили заболевания чаще в 4,8 и в 2,9 раза по сравнению с подростками. Причем заболеваемость была выше у детей раннего возраста (25,5%), дошкольников (29,3%) и младших школьников (28,0%) по сравнению с детьми старшего школьного возраста и подростками (17,2%) – составила 82,8%. Острые респираторные заболевания у 38,0% детей встречались чаще по сравнению со сверстниками – на их долю приходилось 57,3% всех случаев.

Старт первого эпизода острой респираторной вирусной инфекции на первом году жизни, особенно во втором полугодии, отмечался у часто болеющих детей в 72,0% случаев. Максимальная кратность и длительность эпизодов ОРВИ и наличие вторичных очагов инфекции в виде аденоидных вегетаций наблюдалась преимущественно у детей дошкольного возраста (55,4%) – начало посещения детского коллектива.

Рецидивирующие заболевания у всех детей обусловлены основными причинами: а) экзогенными факторами – низким уровнем материально-бытовых условий жизни (44,2%); временным фактором, в частности, осенне-зимний период (73,7%); началом посещения детьми дошкольных учреждений (33,4%); ятрогенной – нерациональное использование лекарственных препаратов (14,9%); б) эндогенными факторами: перинатальная отягощенность регистрировалась в 67,4% случаев; фоновые состояния в раннем периоде жизни в виде гипотрофии (15,7%), рахита (29,2%), раннего искусственного вскармливания (52,4%); наличие проявлений атопического дерматита (41,2%).

У часто болеющих детей регистрировалась микрополиадения (100%) и астенический синдром (56,4%). У 69,6% детей с хроническим аденоидитом причины гипертрофии носоглоточной миндалины были разнообразными: неблагоприятные бытовые условия и недостаточное питание в 14,2% случаях; аллергические процессы с персистирующими круглогодичными или

аллергическими ринитами – 11,9%; наличие в анамнезе лимфатико-гипопластического диатеза – 8,2%; атопического дерматита – 16,1%. Аденоиды у 46,4% детей были истинно гипертрофированными (II-III степень) и у 25,8% – находились в состоянии хронического воспаления, сопровождающегося характерной воспалительной отечностью. Аденоидные вегетации сочетались с гипертрофией небных миндалин в 8,6% случаев, аденоидит с хроническим синуситом – в 5,2%.

Клиническими проявлениями аденоидита являлись: постоянно выраженное затруднение носового дыхания, гнусавость голоса, неприятный запах изо рта, челюстно-лицевые аномалии. Гемограмма у детей характеризовалась наличием минимальных признаков воспаления только у 11,9%.

Хронический тонзиллит, как правило, регистрировался у 39,7% детей школьного возраста и характеризовался в периоде ремиссии наличием субфебрильной температуры, неприятных ощущений в горле и казеозных масс в лакунах миндалин, болезненной пальпации подчелюстных лимфатических узлов. При осмотре ротоглотки небные миндалины гипертрофированные (I-II степень) с рубцовым изменением и уплотнены. При этом отмечалась гиперемия слизистой передних дужек миндалин. Гемограмма характеризовалась лейкоцитозом ($10,3 \pm 1,3$ Г/л), нейтрофильным сдвигом ($62,4 \pm 3,7\%$), моноцитопенией ($5,7 \pm 1,4$), ускорением СОЭ ($18,3 \pm 1,7$ мм/час).

У часто болеющих детей с аденоидными вегетациями (11,2%), хроническим тонзиллитом (28,5%) при изучении микробиологического пейзажа ротоглотки выявлена патогенная флора: стафилококк – в 20,3% случаев, стрептококк – в 18,7%, пневмококк – в 0,7% и грибы рода *Candida* – в 8,7%. Формированию хронического фарингита у 6,0% (34) детей способствовали: тонзиллит, гнойные воспаления придаточных пазух носа, ринит. Клиническая картина хронического фарингита характеризовалась ощущением инородного тела в горле, умеренными болями при глотании, нередко сухим кашлем, быстрым изменением голоса. При фарингоскопии отмечались: утолщение и разлитая гиперемия слизистой оболочки глотки с наличием вязкого слизистого или слизисто-гнойного секрета, отечность и утолщение язычка и мягкого неба.

Хронический ринит у детей (28), проживающих в г. Константиновке, развивался в результате длительного воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (повышенная запыленность и загазованность атмосферного воздуха по данным СЭС 2013-2014 гг.), наличия хронического воспалительного процесса в придаточных пазухах носа (5) и аденоидов (7). Кли-

ническими проявлениями заболевания были постоянные выделения и заложенность носа, головная боль, снижение обоняния. При риноскопии цвет раковин бледно-розовый, с синюшным оттенком (6).

Рецидивирующий бронхит у 7,9% (45) детей, как правило, развивался после перенесенной ОРВИ (27) или после обострения хронической инфекции (тонзиллита, аденоидита, гайморита) – у 18. Частота обострений бронхита у детей дошкольного возраста составляла $6,2 \pm 1,3$ раза в году, у школьников – $4,7 \pm 1,5$. Неполная ремиссия рецидивирующего бронхита (12 детей) сопровождалась кратковременным повышением температуры тела ($37,5 \pm 1,2$ °C), выраженной головной болью и катаральными явлениями на фоне мало нарушенного общего состояния, сухим и болезненным кашлем, иногда приступообразного характера, который затем становился влажным с выделением небольшого количества слизи, в отдельных случаях мокроты.

При аускультации легких непостоянно определялись изменчивые по локализации разнокалиберные влажные и сухие хрипы, преимущественно на вдохе. В периоде обострения у 8 детей гемограмма характеризовалась легкой степени гипохромной анемией ($105,7 \pm 2,3$ г/л), незначительным лейкоцитозом ($10,6 \pm 1,4$ Г/л), ускорением СОЭ ($16,0 \pm 3,2$ мм/ч). На рентгенограмме легких наблюдались изменения в виде сетчатости и усиления прикорневого бронхососудистого рисунка.

При изучении индексов (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИСЛК, ИЛСОЭ, ЛГИ) на основании расширенного клинического анализа крови у всех часто болеющих детей с хроническими очагами инфекции верхних дыхательных путей, выявлено повышение на 18,7% (ЛИИм), 52,9% (РОН), 17,5% (ИСЛК), 9,4% (ИЛСОЭ) на фоне снижения на 13,3% (ЛГИ) по сравнению с детьми, которые болели эпизодически, что подтверждает наличие аутоиммунного характера интоксикации, воспалительного процесса бактериального генеза в стадии компенсации и нарушение иммунологической реактивности организма у часто болеющих детей.

ВЫВОДЫ

1. Дети раннего, дошкольного и младшего школьного возраста болели приблизительно одинаково и составили 82,8%, то есть в 4,9 раза чаще болели по сравнению с детьми старшего школьного возраста и подростками (17,2%), что, вероятно, связано с началом посещения детских коллективов и несовершенством системы естественной резистентности организма.

2. Часто болеющие дети с хронической патологией верхних дыхательных путей имели, преимущественно, хронический тонзиллит и аденоидит (81,1%) с проявлениями воспалительного процесса бактериального генеза в стадии компенсации, интоксикацию аутоиммунного характера и требуют реабилитации.

Р.Ф. Махмутов, Е.В. Золото, В.Г. Воробьева, М.Ю. Бусурин, А.И. Бобровицкая, Л.А. Захарова

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

КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЧАСТЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Изучены некоторые клинико-гематологические особенности у 267 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 1 года до 15 лет включительно.

Установлено, что дети раннего, дошкольного и младшего школьного возраста болели приблизительно одинаково и составили 82,8%. Часто болеющие дети с хронической патологией верхних дыхатель-

ных путей имели, преимущественно, хронический тонзиллит и аденоидит (81,1%) с проявлениями воспалительного процесса бактериального генеза и требуют реабилитации.

Ключевые слова: дети, клинико-гематологические особенности, частые и рецидивирующие заболевания.

R.F. Makhmutov, E.V. Zoloto, V.G. Vorobyova, M.Yu. Busurin, A.I. Bobrovitskaya, L.A. Zakharova

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

CLINICAL AND HEMATOLOGICAL PECULIARITIES OF CHILDREN WITH FREQUENT AND RECURRENT DISEASES

Some clinical and hematological peculiarities of 567 frequent and chronically ailing children from 1 year to 15 years old have been studied.

It was established, that preschool children and children of early and primary school age were ill approximately the same and made up 82,8%.

Frequent and chronically ailing children with chronic

pathology of upper respiratory tract had predominantly chronic tonsillitis and adenoiditis (81,1%) with manifestations of inflammatory process of bacterial genesis and require rehabilitations.

Key words: children, clinical and hematological peculiarities, frequent and recurrent diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полунина Н.В., Черкасов С.Н. Особенности состояния здоровья детей Российской Федерации и пути его улучшения. Приоритетные направления развития здравоохранения Дальнего востока и Байкальского региона: проблемы и перспективы сб. науч. трудов. Якутск; 2013: 203-207.
2. Полунина Н.В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения. Вестник Росздравнадзора. 2013; 5; 17-24.
3. Заплатников А.Л., Харит С.М., Петров В.А. Индукторы интерферонов. Противовирусные иммуно-модулирующие эффекты в клинике детских инфекций. Поликлиника. 2010; 5; 25-27.
4. Костинов М.П., Лукачев И.В., Афиногенова В.П. Иммуно-терапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов. Лечащий врач. 2010; 4; 9-13.
5. Сапожников В.Г. Избранные главы детских болезней: монография. Тула: Полиграфинвест; 2015. 298.
6. Сапожников В.Г. Избранные главы детских болезней: монография. Тула: Полиграфинвест; 2016; 292.

REFERENCES

1. Polunina N.V., Cherkasov S.N. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya detei Rossiiskoi Federatsii i puti ego uluchsheniya. Prioritetnye napravleniya razvitiya zdavookhraneniya Dal'nego vostoka i Baikal'skogo regiona: problemy i perspektivy sb. nauch. trudov. Yakutsk; 2013: 203-207 (in Russian).
2. Polunina N.V. Sostoyanie zdorov'ya detei v sovremennoi Rossii i puti ego uluchsheniya. Vestnik Roszdravnadzora. 2013; 5; 17-24 (in Russian).
3. Zaplatnikov A.L., Kharit S.M., Petrov V.A. Induktory interferonov. Protivovirusnye immuno-moduliruyushchie efekty v klinike detskikh infektsii. Poliklinika. 2010; 5; 25-27 (in Russian).
4. Kostinov M.P., Lukachev I.V., Afinogenova V.P. Immunoterapiya: mekhanizm deistviya i klinicheskoe primeneniye immunokorrigiruyushchikh preparatov. Lechashchii vrach. 2010; 4; 9-13 (in Russian).
5. Sapozhnikov V.G. Izbrannye glavy detskikh boleznei: monografiya. Tula: Poligrafinvest; 2015. 298 (in Russian).
6. Sapozhnikov V.G. Izbrannye glavy detskikh boleznei: monografiya. Tula: Poligrafinvest; 2016; 292 (in Russian).

УДК 616.711-073.432.1
DOI: 10.26435/UC.V0I1(30).272

А.Д. Зубов¹, А.А. Бережная², Л.Н. Антонова¹

¹ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ШЕЙНОЙ РАДИКУЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Заболевания позвоночника относятся к наиболее распространенным, приводящим к значительным материальным и трудовым потерям [1, 2]. Наиболее частой причиной боли в спине является радикулопатия (корешковый синдром) – патологическое состояние периферической нервной системы, развивающееся вследствие непосредственного механического воздействия (компрессии) на корешки спинномозговых нервов и асептического воспаления в корешковой зоне и периневральных структурах [3-7]. Причиной радикулопатии выступают остеохондроз, спондилез, протрузии и грыжи межпозвоночных дисков, сужение foraminalного канала, унко-вертебральный артроз. Ведущими патогенетическими факторами вертеброгенных радикулопатий являются компрессионные и рефлекторные механизмы, воспалительные и аутоиммунные процессы, микроциркуляторные расстройства в области поражения [8, 9].

Шейная радикулопатия является распространенным патологическим состоянием: заболеваемость в популяции составляет 107 на 100 000 мужчин и 63 на 100 000 женщин в год [5, 7]. Эпизод боли в шее в течение жизни как минимум однократно отмечался у двух третей взрослого населения [4]. При вертеброгенной шейной радикулопатии корешковая боль сопровождается клиническими признаками дисфункции корешка в виде нарушений чувствительности (ощущение онемения, парестезии, дизестезии, аллодиния, гиперпатия, гипералгезия) в соответствующем дерматоме, выпадения глубоких рефлексов, мышечной слабости в дистальных или проксимальных отделах верхних конечностей. Цервикалгия требует нозологической идентификации в каждом конкретном клиническом случае для обеспечения индивидуализированного выбора тактики лечения пациента [10].

Выраженность болевого синдрома может быть оценена количественно, для чего применяют-

ся визуально-аналоговые шкалы (10-балльная и 100-балльная), шкалы вербальных оценок, опросники Мак-Гилла, NAQ, WOMAC и др. Высказывается мнение об отсутствии прямого влияния степени дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника на выраженность болевого синдрома [11, 12].

Отношение к традиционному *клиническому обследованию*, включая и неврологический статус, среди специалистов неоднозначно. По мнению ряда авторов, его результаты недостаточны для определения локализации и выраженности поражений структур позвоночного столба [4]. Другие исследователи указывают, напротив, что в подавляющем большинстве случаев острой и хронической боли в шее бывает достаточно клинического обследования, а необходимости в дополнительных инструментальных исследованиях нет [13, 14]. Указывается, что их целесообразно проводить только при подозрении на вертеброгенную патологию (спондилолистез, перелом). Методом выбора в таких ситуациях до настоящего времени остается рентгенография в двух основных проекциях и с функциональными нагрузками в положении максимального сгибания и разгибания. МРТ и рентгеновская компьютерная томография рекомендуются при выявлении т.н. «красных флажков» (наличие симптомов или факторов риска тяжелого заболевания, травмы, метастазов, инфекционного процесса и пр.), а также при решении вопроса о необходимости хирургического лечения [13, 14]. Проведение рентгенографии, МРТ и СКТ показано только пациентам с болью в шее III и IV градаций по Neck Pain Task Force, 2008 [15].

Рентгенография в прямой и боковой проекциях до настоящего времени остается основным методом визуализации заболеваний по-

звоночника на этапе скрининга. В литературе приведены показания и особенности выполнения различных спондилограмм (прямые, боковые, косые, функциональные, через открытый рот) [16].

Основной целью рентгенографии в прямой и боковой проекциях является исключение таких причин боли, как опухоль, спондилит или остеопороз.

При рентгенографии шейного отдела могут быть выявлены такие проявления дегенеративно-дистрофических изменений, как: снижение высоты диска, субхондральный остеосклероз, формирование остеофитов, артроз межпозвонковых суставов, изменение формы позвонков, смещения позвонков, искривления оси позвоночника [17, 18], а также склероз замыкательных пластин, гипертрофию суставных отростков, неравномерное сужение межпозвонковой щели. Описаны технологии оценки и измерения структур шейного отдела по прямым и боковым рентгенограммам, основные морфологические признаки и критерии стадии развития остеохондроза [16, 19]. Рентгенография с функциональными пробами (функциональная рентгенография) используется для определения неустойчивости отдельных сегментов позвоночника и скрытых спондилезов [15].

Компьютерная томография (КТ) имеет ряд существенных преимуществ, к которым относятся: возможность определения соотношения и топографии анатомических и патологических структур, получение изображения всего поперечного среза области и одномоментная сравнительная оценка изображения симметричных отделов тела, определение общей формы и характера поверхности исследуемого объекта, возможность выполнения денситометрии и пр. Спиральная КТ (СКТ) высокоинформативна в выявлении дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, превосходит МРТ в оценке изменений костных структур, в том числе проявлений артроза межпозвонковых суставов, обызвествлений фиброзного кольца диска и желтой связки [20]. СКТ может быть успешно использована с целью определения размеров позвоночного канала, площади межпозвонкового отверстия, объема межпозвонкового канала, угла дугоотростчатого сустава по отношению к фронтальной оси тела позвонка, площади поперечного сечения отверстия позвоночной артерии и пр. Она хорошо выявляет стеноз межпозвонкового отверстия, остеофиты, оксификацию задней продольной связки [15]. Указывается на повышение информативности СКТ посредством проведения ротационных проб для определения объема движений позвоночника при осевом

вращении – т.н. функциональная компьютерная томография [21].

Однако СКТ, как и рентгенография, имеет значимые ограничения в визуализации мягкотканых структур, недостаточно информативна для оценки состояния связочного аппарата и корешков спинномозговых нервов [16]. Недостатками метода также являются значительная лучевая нагрузка, высокая себестоимость, длительность процедуры и необходимость значительное время соблюдать неподвижность, что затруднительно при выраженном болевом синдроме, статичность получаемого изображения, меньшая визуальная дифференцированность различных сред, возможность индуцированной клаустрофобии [20].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) лучше позволяет выявлять и оценивать состояние межпозвонкового диска и спинного мозга, оценить структуру и степень дегидратации пульпозного ядра межпозвонкового диска, выявлять дегенеративные процессы в межпозвонковых дисках, разрывы и трещины фиброзного кольца, смещения пульпозного ядра при протрузиях диска, грыжи дисков размером 2 мм, оценивать степень отека и венозного стаза в эпидуральной и окружающей клетчатке, степень компрессии корешков и дурального мешка [22]. В диагностике грыж межпозвонковых дисков чувствительность СКТ и МРТ составляет соответственно 93,7% и 98,9%, специфичность – 82,6% и 96,8%, точность – 89,1% и 97,8% [16]. Также МРТ предоставляет возможность визуализации вторичных изменений в телах позвонков и дугоотростчатых суставах, вызывающих компрессионный синдром [23]. Метод МРТ целесообразно использовать для выявления изменений межпозвонковых дисков, определения степени компрессии дурального мешка, спинного мозга, оценки выраженности миелопатии, определения размеров межпозвонковых отверстий. МРТ шейного отдела показана при планировании оперативного вмешательства по поводу грыжи диска, опухоли шейной локализации спинного мозга, а также при подозрении на инфекционно-воспалительное и метастатическое (вторичное) поражение позвоночника.

Ряд авторов сообщает, что при МРТ достаточно хорошо визуализируются нервы большого диаметра, окруженные жировой прослойкой, однако нервы малого диаметра практически не дифференцируются от других тканей [24]. Несмотря на высокую контрастность мягких тканей и возможность оценки объекта в разных плоскостях, МРТ периферических нервов остаётся менее предпочтительным методом диагностики по сравнению с УЗИ [24].

Недостатками метода являются, прежде всего, его ограниченная доступность и высокая стоимость оборудования и наивысшая среди всех современных инструментальных диагностических методов стоимость самого обследования [6, 16], длительность выполнения. Ограничения метода вызваны и техническими особенностями выполнения обследования – необходимость сохранять неподвижность продолжительное время при наличии болевого синдрома [6], невозможность проведения при наличии металлических объектов в организме (протезов, фиксирующих металлоконструкций стимуляторов, инородных тел и пр.). Также, сообщается, что МРТ, выполняемая в положении пациента лежа, недооценивает сагиттальное смещение при дегенеративном спондилолистезе по сравнению с вертикальной боковой рентгенограммой [25]. Ряд авторов указывает на возможность проведения т.н. кинематической МРТ в положениях сгибания и разгибания, которая позволяет выявить нестабильность шейного отдела позвоночника [16].

Авторы указывают, что в течение еще значительного периода времени МРТ не сможет стать методом выбора тактики и контроля эффективности терапии [1], что обусловлено ограниченным числом установок, длительностью и высокой стоимостью исследования [1]. В связи с этим в отечественной лучевой диагностике заболеваний позвоночника важная роль отводится доступным методам. В связи с возможностью оценки изменений мягкотканых компонентов наиболее информативным методом первичной диагностики признается УЗИ [6].

При интерпретации данных МРТ, как и других лучевых методов визуализации (КТ, рентгенография), важно учитывать, что выявление рентгенологических признаков дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника чаще всего не имеет клинического значения, так как их можно обнаружить у подавляющего большинства лиц зрелого и пожилого возраста [17]. Сообщается, что дегенеративно-дистрофические изменения, протрузии и грыжи дисков в отсутствие каких-либо симптомов цервикалгии отмечаются у 60% пациентов после 40 лет и более чем у 80% после 60 лет [13]. Рентгенографические признаки остеохондроза и спондилоартроза позвоночника обнаруживаются почти у половины лиц среднего возраста и у большинства пожилых людей [6]. При этом сообщается, что выраженность этих изменений не коррелирует с клинической картиной и не исключает других причин болей в спине, в частности, протрузий диска, межпозвонковых грыж, сужения спинно-мозгового канала, эпидурита, ли-

гаментита желтой связки) [13]. По другим данным, у 57% обследованных, не имевших жалоб на боль в шейном отделе, обнаруживаются протрузии дисков, у 26% – стеноз позвоночного канала, у 7% – грыжи дисков с признаками сдавления спинного мозга [6]. Кроме того, сообщается, что выявляемые при МРТ изменения в зоне компрессии не всегда соответствуют неврологической симптоматике [16].

Данные *электронейромиографии* редко имеют практическую значимость при вертеброгенной радикулопатии, но иногда важны в дифференциальной диагностике с поражением периферического нерва или сплетения. Дифференцирующим признаком является скорость проведения возбуждения по двигательным волокнам, которая у пациентов с радикулопатией обычно остается нормальной даже при выявлении слабости в пораженном миотоме, поскольку только часть волокон в пределах нерва оказывается поврежденной [26].

Такие инвазивные методики, как *миелография*, *дискография*, *эпидурография*, в настоящее время применяются ограничено, по строгим показаниям, в основном в рамках предоперационной диагностики [6, 17].

Традиционно среди специалистов сложилось предубеждение о малой информативности *ультразвукового исследования* (УЗИ) в диагностике патологии опорно-двигательного аппарата, в частности, позвоночника, в связи с высокой отражающей способностью костной ткани [1].

В 90-е годы в литературе появились первые сообщения о трансабдоминальном УЗИ поясничного отдела позвоночника. Японские авторы в исследовании на трупах подтвердили, что высота межпозвонкового диска может быть определена с помощью УЗИ, пульпозное ядро в норме является гипоэхогенным, а фиброзное кольцо – гиперэхогенным [27]. Первые сообщения о роли УЗИ в диагностике патологии межпозвонковых дисков и позвоночного канала (на поясничном уровне) в отечественной литературе были представлены в 1992 г. [28].

В настоящее время большинством авторов признается, что современные ультразвуковые технологии, оптимально подобранные датчики и существующие методики проведения исследования позволяют получать изображение хрящевых структур межпозвонковых дисков [1] и оценивать изменения в паравертебральных тканях [29]. УЗИ межпозвонковых дисков шейного отдела, в отличие от КТ и рентгенографии, полностью исключает лучевую нагрузку на пациента; метод неинвазивен, прост в применении, не требует специальных помещений, больших затрат времени и средств [30]. Достоинствами ме-

тогда также являются: непосредственный контакт с пациентом во время обследования, что дает возможность детализации жалоб и субъективного восприятия своего состояния больным; возможность ультразвуковой пальпации исследуемой области и определение болезненности конкретной зоны при этом, возможность повторных исследований за короткие промежутки времени [29]. Также к преимуществам УЗИ могут быть отнесены возможность применения динамических тестов в процессе исследования без контрастирования; более четкая дифференцируемость жидкостных структур, в т.ч. сосудов, доплерографическая оценка кровотока.

Метод, однако, имеет и ряд недостатков, к которым относят: большую роль субъективного фактора в проведении исследования и интерпретации полученных данных; ограниченную возможность стандартизации исследования в аспектах доступов, положения датчиков; наличие непреодолимых акустических сред, прежде всего, костных структур [1].

В литературе имеется ряд публикаций, описывающих возможности УЗИ в исследовании позвоночника, описана нормальная ультразвуковая картина вертебральных структур, исследованы корреляции между ультразвуковым изображением межпозвонковых дисков и их анатомическими и макроморфологическими параметрами как в норме, так и при наличии патологических изменений [6, 10].

Подавляющее большинство авторов признают, что УЗИ является простым способом визуализации, который позволяет дифференцировать нормальный и дистрофически измененный межпозвонковый диск [1, 31]. Также проведено сопоставление результатов УЗИ с миелографией, КТ, МРТ и дискографией [6].

Показаниями к ультразвуковому исследованию шейного отдела позвоночника и выходящих нервных стволов считают: корешковые компрессионные синдромы как проявления вертеброгенной шейной радикулопатии, которые обусловлены медианными и боковыми грыжами, протрузиями межпозвонковых дисков и характеризуются выпадением чувствительной и двигательной функций в зоне иннервации периферических нервов шейного сплетения; болевые синдромы, обусловленные шейным остеохондрозом или наличием иной патологии (протрузии дисков, листез тел позвонков, остеофиты, спондилез, спондилоартроз); планируемое ортопедическое лечение (с целью выявления требуемой степени декомпрессии), клинические признаки компрессии позвоночной артерии в костном канале для определения ее возможных вертеброгенных причин [1].

УЗИ межпозвонковых дисков и позвоночного канала до настоящего времени осуществляется по Л.Г. Плеханову с соавт [28] с изменениями и дополнениями, внесенными А.Ю. Киндзерским [1]. Как правило, для оценки состояния позвоночника используется двухмерное УЗИ, при необходимости может быть выполнено исследование в режимах 3D и 4D с получением объемного изображения пораженной области. При сагиттальном сканировании определяют форму, взаиморасположение, размеры, структуру переднего контура тел позвонков и межпозвонковых дисков. При сканировании в горизонтальной анатомической плоскости оценивают особенности структуры межпозвонковых дисков и спинномозгового канала.

При УЗИ позвоночника фиксируют ряд параметров и проводят стандартные измерения. Эхографически в сагиттальном сечении оценивают толщину межпозвонкового диска, в аксиальном – структуру и форму пульпозного ядра, толщину заднего сегмента фиброзного кольца, наличие участков истончений, разволокнутий, разрывов, размеры участков протрузий фиброзного кольца и грыжевого выпячивания [32].

Методика проведения УЗИ шейного отдела позвоночника до настоящего времени несовершенна и может быть оптимизирована за счет стандартизации исследования путем определения четких анатомических ориентиров, стандартных проекций и режимов сканирования, а также определения качественных и количественных нормативных параметров межпозвонковых дисков, позвоночного канала, корешковых каналов [31].

При УЗИ неизмененного шейного отдела позвоночника определяются гиперэхогенные контуры позвонков с четкой акустической тенью от тел и частично поперечных отростков; межпозвонковые диски визуализируются в виде гипоэхогенных структур, за которыми идут гиперэхогенные линейные сигналы от твердой и мягкой мозговых оболочек, между которыми находится анэхогенное ликворное пространство, а также содержимое позвоночного канала с единичными мелколинейными включениями. Передний контур дисков в норме не выступает за пределы тел позвонков [1].

Передние поверхности тел позвонков в норме при исследовании в сагиттальной плоскости определяются как гиперэхогенные горизонтальные линии, за которыми находится акустическая тень [132]. В норме крючковидные отростки шейных позвонков не контактируют с телом вышележащего позвонка; при развитии патологического процесса, сопровождающегося уплотнением и нарушением структуры межпозвон-

кового диска, указанные отростки могут образовывать с телами позвонков патологические унковертебральные сочленения [18].

Между телами позвонков визуализируются межпозвонковые диски, состоящие из пульпозного ядра, лишенного кровоснабжения и иннервации, фиброзного кольца и располагающихся по его передней и задней поверхностям соответственно передней и задней продольных связок [18]. Высота межпозвонкового диска оценивается как расстояние между наиболее сближенными поверхностями тел позвонков, прилежащими к диску [6, 23]. Дорсальнее межпозвонкового диска четко визуализируется овальный анэхогенный спинномозговой канал, ограниченный гиперэхогенным контуром – эпидуральным жиром. Дорсальнее задней стенки спинномозгового канала определяется гиперэхогенная зона, представляющая собой отраженный от дужек позвонков ультразвуковой сигнал [13].

Немногочисленные исследования посвящены роли УЗИ в диагностике патологии позвоночника. В литературе описаны эхопризнаки различных дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, в первую очередь, различных проявлений остеохондроза, наиболее изученным является поясничный отдел [1]. Сообщается о выявлении протрузий и грыж в поясничном отделе [30]. Указывается о возможности УЗ дифференцировки протрузии (выпячивания диска в позвоночный канал за счет пролабирования фиброзного кольца без его разрыва и вовлечения в патологический процесс эпидуральной клетчатки и корешков спинномозговых нервов) и грыжи разрыва волокон фиброзного кольца с выходом фрагмента пульпозного ядра через образовавшееся отверстие в позвоночный канал) [1].

Сообщений о возможности исследования шейного отдела значительно меньше в связи с существенными ограничениями его визуализации. Указывается, что при ультразвуковом исследовании в режиме реального времени с функциональной пробой (сгибание-разгибание) могут быть выявлены нестабильность шейного отдела позвоночника и нарушение соотношения позвонков [6]. Эхографически возможно определить спондилолистез [40], выявить патологию межпозвонкового диска, возникшую вследствие его обезвоживания, дегомогенизации и нарушения структуры: снижение высоты диска, уменьшение размеров пульпозного ядра, повышение его эхогенности, а в дальнейшем и изменение его структуры в виде фрагментации и появления гиперэхогенных включений [4].

В сагиттальной плоскости возможно выявление протрузии межпозвонкового диска. Она

эхографически визуализируется как выбухание заднего контура межпозвонкового диска по дуге большого радиуса без признаков разрыва фиброзного кольца, но с признаками рубцовых изменений в прилежащей эпидуральной клетчатке в виде гиперэхогенных линейных включений [29]. Грыжи межпозвонковых дисков морфологически представляют собой участки выпадения пульпозного ядра сквозь разрывы в фиброзном кольце и эхографически определяются как выбухания заднего контура межпозвонкового диска по дуге малого радиуса с разрывом фиброзного кольца [33]. Ультразвуковыми признаками грыжи межпозвонковых дисков также являются: уменьшение размеров спинномозгового канала по сравнению с соседними межпозвонковыми дисками (за счет рубцовых изменений, локализованных по заднему контуру фиброзного кольца), уменьшение размера корешкового канала по сравнению с контралатеральным [1].

Наибольшую чувствительность и специфичность УЗИ имеет при выявлении патологических изменений передней поверхности позвоночника – протрузии межпозвонковых дисков (соответственно 88,6% и 98,3% [33], размеров спинномозгового канала (соответственно 90,9% и 100,0%), остеофитов [30]. Для патологии внутренних структур и заднего контура межпозвонковых дисков (грыжи дисков, сужение корешковых каналов) диагностическая ценность УЗИ несколько ниже [23] (исследования проводились для поясничного отдела позвоночника).

Также в литературе представлены сведения о возможностях ультразвуковой визуализации шейного отдела у детей, в частности, с цервикальным болевым синдромом, с целью выявления анатомических особенностей, приобретенных деформаций и органических изменений костных и мягкотканых структур [34].

По мнению ряда авторов, УЗИ в сравнении с рентгенологическим методом является более информативным для оценки мягких тканей позвоночного столба, поскольку позволяет оценить структуру межпозвонковых дисков и спинномозгового канала, и по диагностической ценности приближается к МРТ [6].

Допплерографические исследования при шейной радикулопатии до настоящего времени ограничиваются оценкой кровотока в позвоночных артериях [16].

Роль УЗИ в диагностике корешкового синдрома до настоящего времени не раскрыта. Метод не включен в стандарты обследования больных с корешковым синдромом [31].

Первое сообщение о возможности УЗ визуализации периферических нервов было сделано В. Fornage [35] в 1988 г. Автором описана ульт-

тразвуковая картина нервного ствола и приемы его идентификации относительно анатомических ориентиров. Однако низкая на тот момент разрешающая способность ультразвуковой аппаратуры не позволила достоверно распознать контуры таких тонких структур, как нервные сплетения [36]. Первые сообщения о возможностях ультразвуковой визуализации и оценки состояния нервных сплетений и периферических нервов конечностей стали появляться только к концу девяностых годов прошлого столетия [36].

В настоящее время УЗИ является активно развивающимся методом исследования периферических нервов. Указывается, что контрастность изображений и уровень пространственного разрешения, получаемые при УЗИ, значительно выше, чем при МРТ [26]. Осевое разрешение современных высокочастотных УЗ датчиков 12-17 МГц достигает 250-500 мкм, что позволяет с максимальной из применяемых в настоящее время методов визуализации точно дифференцировать нервный ствол и оценить взаимоотношение с окружающими тканями [37]. К преимуществам метода УЗИ следует также отнести возможность оценки васкуляризации и гемодинамики в зоне интереса.

Однако большинство исследований нервных структур посвящены диагностике заболеваний и повреждений периферических нервов, а также повреждениям шейного и плечевого сплетений у новорожденных [36, 38]. Вопросы визуализации шейного и плечевого сплетений у взрослых затрагивают преимущественно работы, посвященные региональной анестезии [39]. Ультразвуковые исследования спинномозговых нервов шейного отдела отображены в единичных сообщениях – публикации R. Beekman и соавт. [40] и значительной по объему и подробной работе Е.Г. Салтыковой [36], которая, к сожалению, не охватывает вопросы шейной радикулопатии.

При исследовании шейного отдела определяются тела и частично боковые отростки позвонков; из позвоночного ствола отходят гипохогенные тяжи – передние ветви спинномозговых нервов, которые при УЗИ визуализируются как гипохогенные тяжи, выходящие из позвоночного ствола, делающие угловой изгиб сразу при выходе из канала, идущие в дистальном направлении межмышечно и плотно соприкасающиеся друг с другом [36]. При сканировании в поперечной плоскости нервные стволы определяются как гипохогенные овальные структуры, окруженные соединительной тканью и жировой клетчаткой, имеющей неоднородную структуру, умеренно пониженную эхогенность с хаотично

расположенными тонкими гиперэхогенными линиями [36, 40].

Для визуализации доступны исходящие из позвоночного столба спинномозговые нервы на уровне $C_{II}-C_{VIII}$. Сообщается, что качество визуализации зависит от телосложения пациента. Так, у лиц астенического телосложения, с длинной шеей удается визуализировать нервы на уровне $C_{II}-C_{VIII}$, нормостенического телосложения – $C_{III}-C_{VII}$, у лиц гиперстенического телосложения с короткой шеей и выраженным подкожно-жировым слоем исследование затруднительно и, как правило, ограничено визуализацией нервов $C_{IV}-C_{VI}$ [36]. Корешок C_I визуализировать при УЗИ не представляется возможным вследствие высокого анатомического расположения и малых размеров нерва. При сканировании в поперечной плоскости визуализация верхних шейных корешков на уровне $C_{II}-C_{III}$ затруднена у 42,5% из-за трудностей, связанных с дифференциацией тканей [36].

Ряд исследователей указывает, что для объективного ультразвукового исследования нервов в диагностике необходимо выделить количественные характеристики, отражающие морфологические изменения нерва, подлежащие математико-статистическому анализу [27, 41, 42], однако до настоящего времени этот вопрос остается открытым.

В литературе имеется ряд указаний на возможность УЗ оценки диаметра периферических нервов [4, 43 и др.], поперечных размеров: толщины, ширины и площади поперечного сечения [43]. Большинство авторов высоко оценивают возможности УЗИ в оценке размеров периферических нервов. Так, Э. Ю. Малецкий с соавт. [43] и Moayeri N. [44] на основе сопоставления УЗ измерений периферических нервов с результатами МРТ и стандартного интраоперационного измерения нерва указывают на высокие коэффициенты линейной и ранговой корреляции и делают заключение о высоком уровне воспроизводимости при соблюдении общепринятой методики УЗ измерения нерва. Исследователи указывают, что количественные результаты, полученные при УЗИ, стабильно менее реальных анатомических размеров, и объясняют этот факт особенностями ультразвуковой визуализации нерва и методикой его измерения, а именно исключением наружного гиперэхогенного ободка (наружного эпинеурия) и измерением только отчетливо дифференцируемого гипохогенного тяжа [43].

Указывается (для периферических нервов), что эхографически определяемая площадь поперечного сечения нерва является информативным диагностическим параметром [41] прово-

дят сопоставление полученных данных со стандартными антропометрическими параметрами – рост, масса тела, индекс массы тела. Также предложено оценивать значение интраневральной вариабельности – отношение максимальной и минимальной площади сечения [41, 45], и определять градиент асимметрии как отношение средних площадей сечения нерва справа и слева, уплощения нерва как соотношение ширины нерва к его толщине [43]. Другие авторы [4] сообщают, что УЗ оценка утолщения нервного ствола имеет высокий уровень погрешности и не может быть использована как информативный диагностический критерий. В отношении спинномозговых нервов такие исследования не проводились.

Анализ литературных данных показывает, что шейная радикулопатия является широко распространенным во всем мире заболеванием. Она характеризуется тенденцией к хронизации и прогрессированию процесса, потерей трудоспособности и инвалидизацией. Кроме того, в последние годы наблюдается рост заболеваемости у молодых и трудоспособных людей. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики, лечения и профилактики остеохондроза, и как его следствия – шейной радикулопатии.

Вместе с тем существующие на сегодня методы лучевой визуализации шейного отдела позвоночника, а именно рентгенография, КТ, МРТ, которые являются золотым стандартом диагностики шейной радикулопатии, помимо своих преимуществ имеют ряд недостатков. Рентгенография и КТ не предоставляют информации о состоянии мягких тканей, и связаны с лучевой нагрузкой, выполнение МРТ ограничено высокой стоимостью, а также наличием металличе-

ских имплантов и протезов, что делает актуальной проблему поиска альтернативных методов диагностики.

В настоящее время изучаются новые возможности широко распространенного метода УЗИ для диагностики шейной радикулопатии. Это исследование не оказывает лучевого воздействия на пациента, поэтому его можно выполнять многократно без ограничения временных интервалов между осмотрами, не нанесет вреда беременным женщинам, онкологическим пациентам, а также лицам с ослабленным иммунитетом.

Ультразвуковая визуализация предоставляет возможность выявления и оценки патологических изменений костных и мягкотканых структур шейного отдела позвоночника. Однако в неврологической практике возможности УЗИ еще не до конца раскрыты, в научной литературе имеются лишь единичные упоминания о возможностях метода, а в повседневной клинической практике он в указанных целях не используется. Несмотря на наличие единичных публикаций, недостаточно освещены вопросы нормальной ультразвуковой анатомии шейного отдела позвоночника, не изучены изменения, развивающиеся у больных шейной радикулопатией. Предоставляемая УЗИ возможность исследования мягкотканых структур, в частности, нервных стволов, до настоящего времени не нашла практического использования в клинической неврологии.

Таким образом, ультразвуковая диагностика является перспективным методом обследования пациентов с шейной радикулопатией, однако ее возможности на сегодняшний день недостаточно изучены, что указывает на важность дальнейших исследований в данном направлении.

А.Д. Zubov¹, А.А. Бережная², Л.Н. Антонова¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ШЕЙНОЙ РАДИКУЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Изучено современное состояние вопроса диагностики шейной радикулопатии – широко распространенного заболевания, имеющего тенденцию к хронизации, потере трудоспособности и инвалидизации. Традиционные методы лучевой визуализации шейного отдела позвоночника – рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография – наряду с достоинствами имеют ряд недостатков: рентгенологическая визуализация не предоставляет информации о состоянии мягких тканей и связана с лучевой нагрузкой, доступность магнитно-

резонансной томографии ограничена, что делает актуальной проблему поиска альтернативных методов диагностики.

Достоинством ультразвукового исследования является доступность, быстрота, полипозиционность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность многократного выполнения. Однако в диагностике шейной радикулопатии его возможности еще не до конца раскрыты, в научной литературе имеются лишь единичные упоминания о возможностях метода, а в повседневной клинической практике он в указанных целях

не используется. Имеющиеся в литературе данные об исследовании других отделов позвоночника и периферических нервов, а также единичные сообщения об ультразвуковых исследованиях вертебральных и мягкотканых структур шейного отдела позволяют прогнозировать высокую эффективность ультразвуковой

визуализации в диагностике шейной радикулопатии и перспективность дальнейших исследований данной проблемы.

Ключевые слова: шейная радикулопатия, лучевая диагностика, ультразвуковое исследование.

A.D. Zubov¹, A.A. Berezhnaya², L.N. Antonova¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

ROLE OF ULTRASOUND IN THE COMPLEX DIAGNOSIS OF CERVICAL RADICULOPATHY (LITERATURE REVIEW)

The current state of the issue of the diagnosis of cervical radiculopathy – widespread disease with a tendency to chronicity, incapacitation and disability, has been studied. Traditional methods of radiation imaging of the cervical spine – radiography, X-ray computed and magnetic resonance imaging – along with the advantages have several disadvantages: X-ray visualization does not provide information about the state of soft tissues and is associated with radiation exposure, the availability of magnetic resonance imaging is limited, which makes the problem of finding alternative diagnostic methods relevant.

The advantage of ultrasound is the availability, speed, polypositionality, the absence of radiation exposure, the possibility of multiple performance. However, in the di-

agnosis of cervical radiculopathy, its capabilities are not yet fully disclosed, there are only a few references in the scientific literature about the possibilities of the method, and in everyday clinical practice it is not used for these purposes. Available in the literature data on the study of other parts of the spine and peripheral nerves, as well as isolated reports of ultrasound studies of the vertebral and soft tissue structures of the cervical section, allow us to predict the high efficiency of ultrasound imaging in the diagnosis of cervical radiculopathy and the promising outlook of further research on this problem.

Key words: cervical radiculopathy, radiodiagnosis, ultrasound.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кинзерский А.Ю. Ультразвуковая диагностика остеохондроза позвоночника. Киев: ВБО «Украинский доплеровский клуб», 2007. 136.
2. Голубева В. Л. (ред.). Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 330.
3. Смирнова О.И. Эффективность применения вертебральной терапии в комплексном лечении дорсопатий шейного отдела позвоночника. Инновационная наука. 2015; 3: 236-239.
4. Мументалер М., Штер М., Мюллер-Фаль Г. Поражения периферических нервов и корешковые синдромы. Москва: МИА, 2014. 616.
5. Ходос Х.-Б.Г. Нервные болезни. Руководство для врачей. 5-е изд. Москва: МИА, 2013. 616.
6. Laker S.R., Concannon L.G. Radiologic Evaluation of the Neck: A Review of Radiography, Ultrasonography, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Other Imaging Modalities for Neck Pain. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2011; 4: 17-22. doi:10.1016/j.pmr.2011.03.010
7. Tarulli A. Neurology. A clinician's approach. Cambridge: University press, 2011. 225.
8. Kakitsubata Y., Theodorou S.J., Theodorou D.J., Nabeshima K., Kakitsubata S., Tamura S. Sonographic Characterization of the Lumbar Intervertebral Disk With Anatomic Correlation and Histopathologic Findings. J. Ultrasound Med. 2005; Vol. 24, 4: 489-499. doi:10.1002/jum.14894
9. Kokubo Y., Uchida K., Kobayashi S., Yayama T., Sato R., Nakajima H., Takamura T., Mwaka E.S., Orwotho N. T., Bangirana A., Baba H. Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples. Laboratory investigation. J Neurosurg. 2008; 9: 285-295. doi:10.3171/SPI/2008/9/9/285
10. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в шее: дифференци-

REFERENCES

1. Kinzerskij A.Ju. Ultrasound diagnosis of spinal osteochondrosis. Kiev: VBO «Ukrainskij doplerovskij klub», 2007. 136. (in Russian).
2. Golubeva V. L. (eds.). Pain syndromes in neurological practice. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 330. (in Russian).
3. Smirnova O.I. Effectiveness of using vertebral therapy in the complex treatment of dorsopathies of the cervical spine. Innovacionnaya nauka. 2015; 3: 236-239. (in Russian).
4. Mumentaler M., Shter M., Mjuller-Fal' G. Peripheral nerve lesions and radicular syndromes. Moskva: MIA, 2014. 616. (in Russian).
5. Hodos H.-B.G. Nervous diseases. Guide for doctors. 5-e izd. Moscow: MIA, 2013. 616. (in Russian).
6. Laker S.R., Concannon L.G. Radiologic Evaluation of the Neck: A Review of Radiography, Ultrasonography, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Other Imaging Modalities for Neck Pain. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2011; 4: 17-22.
7. Tarulli A. Neurology. A clinician's approach. Cambridge: University press, 2011. 225.
8. Kakitsubata Y., Theodorou S.J., Theodorou D.J., Nabeshima K., Kakitsubata S., Tamura S. Sonographic Characterization of the Lumbar Intervertebral Disk With Anatomic Correlation and Histopathologic Findings. J. Ultrasound Med. 2005; Vol. 24, 4:489-499. doi:10.1002/jum.14894
9. Kokubo Y., Uchida K., Kobayashi S., Yayama T., Sato R., Nakajima H., Takamura T., Mwaka E.S., Orwotho N. T., Bangirana A., Baba H. Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples. Laboratory investigation. J Neurosurg. 2008; 9: 285-295. doi:10.3171/SPI/2008/9/9/285
10. Shostak N.A., Pravdjuk N.G. Neck pain: differential di-

- альный диагноз и основные подходы к лечению. *Лечебное дело*. 2009; 2: 54-59.
11. Товажнянская Е.Л. Цервикалгии: рациональный выбор противобололевой терапии. *Международный неврологический журнал*. 2014; 2 (64): 123-129.
 12. Чернышева Т.В., Багирова Г.Г. Валидация русскоязычных версий некоторых опросников у больных с синдромом боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2005; 4: 24-33.
 13. Чечет Е.А., Парфенов В.А. Ведение пациентов с болью в шее. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8 (1): 4-8.
 14. Cohen S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo. Clin. Proc.* 2015; 90 (2): 284-299. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.00
 15. Исайкин А.И. Боль в шее: причины, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 4: 94-98.
 16. Захматова Т.В., Шедренок В.В., Могучая О.В. Контент-анализ информации о клинико-лучевой диагностике повреждений и дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника (обзор литературы). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2016; 2: 20-44.
 17. Левин О.С., Макотрова Т.А. Вертеброгенная шейная радикулопатия. *РМЖ – Русский медицинский журнал*. 2012; 12: 21-28.
 18. Чехонацкий И.А., Чехонацкий В.А. Лучевая диагностика шейного отдела позвоночника при краниоцервикальной травме в остром периоде. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12 (2): 222-223.
 19. Михайлов А.Н. Лучевая визуализация дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов. Минск: БелМАПО, 2015. 155.
 20. Park M.S., Lee Y.B., Moon S.H., Lee H.-M., Kim T.-H., Oh J. B., Riew K. D. Facet joint degeneration of the cervical spine: A computed tomographic analysis of 320 patients. *Spine*. 2014; 39 (12): e713-e718. doi:10.1097/BRS.0000000000000326
 21. Игнат'ев Ю.Т., Болотов Д.А., Власова Г.А., Смяловский В.Э., Рождественский А.С., Черненко М.С. Функциональная компьютерная томография с оценкой ротационной подвижности шейного отдела позвоночника у больных с цервикогенной головной болью. *Мануальный терапевт*. 2010; 40 (4): 44-50.
 22. Олизарович М.В., Олизарович Е.М. Секвестрация многоуровневых грыж поясничных межпозвоночных дисков. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016; 2: 42-48.
 23. Салина Е.А., Лихачева Е.Б., Лутошкина Е.Б., Шоломов И.И., Любичский И.И., Чехонацкий А.А. Клинико-нейровизуализационные особенности вертеброгенной радикулопатии в сочетании с гемангиомами позвонков. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8 (2): 521-524.
 24. Айтемиров Ш.М., Нинель В.Г., Коршунова Г.А., Щаницын И.Н. Высокоразрешающая ультрасонография в диагностике и хирургии периферических нервов конечностей. *Травматология и ортопедия России*. 2015; 3 (77): 116-125.
 25. Chaput C.D., Allred J.J., Pandorf J.J., Song J., Rahm M.D. The significance of facet joint cross-sectional area on magnetic resonance imaging in relationship to cervical degenerative spondylolisthesis. *The Spine J.* 2013; V. 13, 8: 856-861. doi:10.1016/j.spinee.2013.01.021
 26. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Болевые феномены в шейном отделе позвоночника: оптимизация диагностических и лечебных мероприятий. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 115-121.
 27. Kakitsubata Y., Nabeshima K., Theodorou D.J. Lumbar intervertebral disc: ultrasonography with anatomic correlation in cadavers. *Radiology*. 1999; 213 (1) (Suppl.): 544.
 28. Плеханов Л.Г., Жовтановский О.М., Кинзерский А.Ю., Поляк Л.Н. Способ ультразвукового исследования межпозвоночных дисков и позвоночного канала на поясничном уровне. В кн.: *Патология позвоночника*. СПб, 1992: 123-126.
 29. agnosis and main treatment approaches. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 54-59. (in Russian).
 11. Tovazhnjanskaja E.L. Cervicalgia: a rational choice of pain therapy. *Mezhdunarodnyj neurologicheskij zhurnal*. 2014; 2 (64): 123-129. (in Russian).
 12. Chernysheva T.V., Bagirova G.G. Validation of the Russian versions of some questionnaires in patients with lower back pain. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2005; 4: 24-33. (in Russian).
 13. Chechet E.A., Parfenov V.A. Maintaining patients with neck pain. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2016; 8 (1): 4-8. (in Russian).
 14. Cohen S.P. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo. Clin. Proc.* 2015; 90 (2): 284-299. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.00
 15. Isajkin A.I. Neck pain: causes, diagnosis, treatment. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2011; 4: 94-98. (in Russian).
 16. Zahmatova T.V., Shhedrenok V.V., Moguchaja O.V. Content Analysis Information about Clinical and Beam Diagnostics of Injuries and Degenerative Diseases of the Cervical Spine (a Review of the Literature). *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*. 2016; 2: 20-44. (in Russian).
 17. Levin O.S., Makotrova T.A. Vertebral cervical radiculopathy. *RMZh – Russkij medicinskij zhurnal*. 2012; 12:21-28. (in Russian).
 18. Chehonackij I.A., Chehonackij V.A. Radiation diagnosis of the cervical spine in craniocervical trauma in the acute period. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2016; 12 (2): C. 222-223. (in Russian).
 19. Mihajlov A.N. Radiographic visualization of degenerative-dystrophic diseases of the spine and joints. *Minsk: BelMAPO*, 2015. 155. (in Russian).
 20. Park M.S., Lee Y.B., Moon S.H., Lee H.-M., Kim T.-H., Oh J. B., Riew K. D. Facet joint degeneration of the cervical spine: A computed tomographic analysis of 320 patients. *Spine*. 2014; 39 (12): e713-e718. doi:10.1097/BRS.0000000000000326
 21. Ignat'ev Ju.T., Bolotov D.A., Vlasova G.A., Smjajlovskij V.I., Rozhdestvenskij A.S., Chernenko M.S. Functional computed tomography with assessment of the rotational mobility of the cervical spine in patients with cervicogenic headache. *Manual'nyj terapevt*. 2010; 40 (4): 44-50.
 22. Olizarovich M.V., Olizarovich E.M. Sequestration of multilevel hernias of lumbar intervertebral discs. *Problemy zdorov'ja i jekologii*. 2016; 2: 42-48. (in Russian).
 23. Salina E.A., Lihacheva E.B., Lutoshkina E.B., Sholomov I.I., Ljubickij I.I., Chehonackij A.A. Clinical and neuroimaging features of vertebral radiculopathy combined with vertebral hemangiomas. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2012; 8 (2): 521-524. (in Russian).
 24. Ajtemirov Sh.M., Ninel' V.G., Korshunova G.A., Shhancyn I.N. High-resolution ultrasonography in the diagnosis and surgery of peripheral nerves of the limbs. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2015; 3 (77): 116-125. (in Russian).
 25. Chaput C.D., Allred J.J., Pandorf J.J., Song J., Rahm M.D. The significance of facet joint cross-sectional area on magnetic resonance imaging in relationship to cervical degenerative spondylolisthesis. *The Spine J.* 2013; V. 13, 8: 856-861. doi:10.1016/j.spinee.2013.01.021
 26. Babanov S.A., Baraeva R.A. Pain phenomena in the cervical spine: optimization of diagnostic and therapeutic measures. *Consilium Medicum*. 2014; 2: 115-121. (in Russian).
 27. Kakitsubata Y., Nabeshima K., Theodorou D.J. Lumbar intervertebral disc: ultrasonography with anatomic correlation in cadavers. *Radiology*. 1999; 213 (1) (Suppl.): 544.
 28. Plehanov L.G., Zhovtanovskij O.M., Kinzerskij A.Ju., Polljak L.N. Ultrasound method of intervertebral discs and spinal canal at the lumbar level. В кн.: *Patologija pozvonochnika*. SPb, 1992: 123-126. (in Russian).
 29. Shutikhina I.V., Tsybul'skaya Y.A., Smerdin S.V., Selyukova N.V., Baturin O.V., Kokov L.S. Capabilities of combined application of multislice linear digital x-ray tomography and ultrasound examination in diagnosing spinal tuber-

29. Шутихина И.В., Цыбульская Ю.А., Смердин С. В., Селюкова Н.В., Батуринов О.В., Коков Л.С. Возможности совместного использования многосрезовой линейной цифровой рентгеновской томографии и ультразвукового исследования в диагностике туберкулезного поражения позвоночника. *Современные технологии в медицине*. 2015; 8 (4): 82-91. doi:10.17691/stm2016.8.4.11
30. Тухбатуллин М.Г., Алиева И.М. Современные ультразвуковые технологии в клинической практике. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 30-35.
31. Пономаренко С.А. Трансабдоминальная ультрасонография поясничного отдела позвоночника: методология, нормальная анатомия. *Світ медицини та біології*. 2015; 2 (49): 60-65.
32. Vergari C., Rouch P., Dubois G., Bonneau D. Non-invasive biomechanical characterization of intervertebral discs by shear wave ultrasound elastography: a feasibility study. *Eur. Radiol.* 2014; V. 24, 12: 3210-3216. doi:10.1007/s00330-014-3382-8
33. Федянин С.А., Шумахер Г.И., Федянин А.С., Маликов А.С., Осинцева Л.В., Дорохова Е.А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике причин рецидива болевого синдрома в отдаленном периоде оперативного лечения грыж межпозвоночных дисков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 5: 198-200.
34. Бахтеева Н.Х., Ионова Т.А., Белоногов В.Н., Бажанов С.П., Островский В.В. Патологические изменения в шейном отделе позвоночника у детей с цервикальным болевым синдромом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2016; 4 (4): 12-20. doi:10.17816/PTORS4412-20
35. Fornage B. D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*. 1988; 167 (1): 179-182.
36. Салтыкова В.Г., Митьков В.В. Методика ультразвукового исследования шейного и плечевого сплетений. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2008; 6: 76-87.
37. Мартель И.И., Мещерягина И.А., Митина Ю.Л., Россик О.С., Михайлова Е. А. МРТ-диагностика повреждений периферических нервов. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011; 4 (80), Ч. 1: 119-123.
38. Noto Y. Nerve ultrasound is useful for the diagnosis of neuromuscular diseases. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013; 23 (11): 1215-1216. doi:10.5692/clinicalneuro.53.1215
39. Herring A.A. The ultrasound-guided superficial cervical plexus block for anesthesia and analgesia in emergency care settings. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (7): 1263-1267. doi:10.1016/j.ajem.2011.06.023
40. Beekman R., van den Berg L.H., Franssen H., Visser L.H., van Asseldonk J.T.H., Wokke J.H.J. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2005; 65 (2): 305-307. doi:10.1212/01.wnl.0000169179.67764.30
41. Наумова Е.С., Дружинин Д.С., Никитин С.С., Курбатов С.А. Спектр сонографических изменений при наследственной моторно-сенсорной нейропатии с аутосомно-доминантным и X-сцепленным наследованием. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6 (6): 27-34.
42. Гажонова В.Е., Абельцев В.П., Емельяненко М.В., Онищенко М.П. Технологии Fusion при исследовании мышечно-скелетной системы. *Медицинская визуализация*. 2016; 4: 109-118.
43. Малецкий Э.Ю., Короткевич М.М., Бутова А.В., Александров Н.Ю., Ицкович И.Э. Измерение периферических нервов: сопоставление ультразвуковых, магнитно-резонансных и интраоперационных данных. *Медицинская визуализация*. 2015; (2): 78-86.
44. Moayeri N., van Geffen G.J., Bruhn J., Chan V.W., Groen G.J. Correlation among ultrasound, cross-sectional anatomy, and histology of the sciatic nerve: a review. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2010; 35 (5): 442-449.
45. Дружинин Д.С., Наумова Е.С. Никитин С.С. Ультразвуковая визуализация периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016; 6 (6): 63-73.
- culous lesion. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8 (4): 82-91. (in Russian).. doi:10.17691/stm2016.8.4.11
30. Tuhbatullin M.G., Alieva I.M. Modern ultrasound technology in clinical practice. *Prakticheskaja medicina*. 2012; 5 (60): 30-35. (in Russian).
31. Ponomarenko S.A. Transabdominal ultrasonography of the lumbar spine: methodology, normal anatomy. *Svit medicini ta biologii*. 2015; 2 (49): 60-65. (in Russian).
32. Vergari C., Rouch P., Dubois G., Bonneau D. Non-invasive biomechanical characterization of intervertebral discs by shear wave ultrasound elastography: a feasibility study. *Eur. Radiol.* 2014; V. 24, 12: 3210-3216. doi:10.1007/s00330-014-3382-8
33. Fedyanin S.A., Shumakher G.I., Fedyanin A.S., Malikov A.S., Osintseva L.V., Dorokhova Ye.A. Potentialities of the ultrasonic examination by detection of the pain syndrome relapse causes in the late period of the disk herniation surgical treatment. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2008; 5: 198-200. (in Russian).
34. Bakhteeva N.Kh., Ionova T.A., Belonogov V.N., Bazhanov S.P., Ostrovskij V.V. Pathological changes of the cervical spine in children with cervical pain syndrome. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naja hirurgiya detskogo vozrasta*. 2016; 4 (4): 12-20. (in Russian).. doi:10.17816/PTORS4412-20
35. Fornage B. D. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*. 1988; 167 (1): 179-182.
36. Saltykova V.G., Mitkov V.V. Methodology of Ultrasound Investigation of the Cervical and Brachial Plexuses. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2008; 6: 76-87. (in Russian).
37. Martel I.I., Meshcheryagina I.A., Mitina Yu.L., Rossik O.S., Mikhailova E.A. MR-image diagnostics of injuries of peripheral nerves. *Bulleten' VSNK SO RAMN*. 2011; 4 (80), part 1: 119-123. (in Russian).
38. Noto Y. Nerve ultrasound is useful for the diagnosis of neuromuscular diseases. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013; 23 (11): 1215-1216. doi:10.5692/clinicalneuro.53.1215
39. Herring A.A. The ultrasound-guided superficial cervical plexus block for anesthesia and analgesia in emergency care settings. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (7): 1263-1267. doi:10.1016/j.ajem.2011.06.023
40. Beekman R., van den Berg L.H., Franssen H., Visser L.H., van Asseldonk J.T.H., Wokke J.H.J. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2005; 65 (2): 305-307. doi:10.1212/01.wnl.0000169179.67764.30
41. Naumova E.S., Druzhinin D.S., Nikitin S.S., Kurbatov S.A. The spectrum of sonographic changes in hereditary motor-sensory neuropathy with autosomal dominant and X-linked inheritance. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016; 6 (6): 27-34. (in Russian).
42. Gazhonova V.Y., Abelcev V.P., Emelianenko M.V., Onischenko M.P. Fusion Navigation in Evaluation of Musculo-Skeletal System. *Medical Visualization*. 2016; (4): 109-118. (in Russian).
43. Maletskiy E.Y., Korotkevich M.M., Butova A.V., Alexandrov N.Y., Itskovich I.E. Measurements of Peripheral Nerves: Comparison of Ultrasound, MRI and Direct Intraoperative Data. *Medical Visualization*. 2015; (2): 78-86. (in Russian).
44. Moayeri N., van Geffen G.J., Bruhn J., Chan V.W., Groen G.J. Correlation among ultrasound, cross-sectional anatomy, and histology of the sciatic nerve: a review. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2010; 35 (5): 442-449.
45. Druzhinin D.S., Naumova E.S., Nikitin S.S. Ultrasound imaging of peripheral nerves in multifocal motor neuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2016; 6 (6): 63-73. (in Russian).

УДК 615.038
DOI: 10.26435/UC.V0I1(30).287

**А.Н. Колесников¹, Л.И. Ахильгова², В.Д. Слепушкин³,
Е.А. Кучеренко¹, Е.И. Гридасова¹, Л.Г. Кварацхелия¹**

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

³ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

«СПОКОЙНЫЙ, СОЗНАТЕЛЬНЫЙ И СОТРУДНИЧАЮЩИЙ» ПАЦИЕНТ В РЕАНИМАЦИИ КАК СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Контроль боли, возбуждения и предупреждение развития делирия – это ключевые моменты в лечении пациента в отделении реанимации [1]. На фоне адекватной анальгезии, седативные препараты, обычно вводимые путем непрерывной внутривенной инфузии, обеспечивают комфорт и позволяют проводить процедуры, являясь бесценным средством во время пребывания в реанимации. Однако они имеют ряд побочных эффектов [2]. Альтернативным мнением является то, что любая седативная терапия в реаниматологии воспринимается как «необходимое зло», а профиль побочных эффектов выходит за пределы нашего нынешнего уровня осведомленности [3]. В последнее время, например, выявлено, что введение седативных средств у тяжелобольных пациентов ухудшает качество сна и само по себе ведет к развитию делирия, что связывают с нарушениями циркадного ритма [4, 5]. Делирий относится к наиболее часто встречающимся осложнениям у пациентов ОРИТ [6], и, как известно, связан с ухудшением исходов интенсивной терапии [7,8], более высокой смертностью [9], более длительным пребыванием на ИВЛ [10] и длительным временем пребывания в ОРИТ и стационаре [11].

Бензодиазепины являются «величайшими преступниками» для этой группы нарушений [12]. Такой вывод связан с тем, что бензодиазепины вызывают фазовый сдвиг «циркадных часов», в зависимости от времени суток, в которое их вводят [13], и, таким образом, эффект нарушения циркадного ритма может быть сведен к минимуму, например, путем введения препарата в «правильное время» дня по отношению к циркадной фазе пациента.

По данным Dessar AM и соавт., 2015, выявлено, что развитие делирия у пациентов в реанимации связано со снижением пи-

ковой амплитуды метаболита мелатонина (6-сульфатоксимелатонин) в моче [14]. Циркадные нарушения и нарушения сна нередко предшествуют делирию, что свидетельствует о возможной причинно-следственной связи [15]. Наиболее часто десинхронизация ритмической секреции мелатонина выявляется у пациентов на ИВЛ, при проведении плановой седации [16]. Гормон мелатонин, по-видимому, имеет значение, как для внешней, так и для внутренней синхронизации. Его секреция из шишковидной железы ингибируется ярким светом, следовательно, уровни циркулирующего мелатонина являются очень низкими в течение дня [17]. Ранее считалось, что мелатонин регулирует цикл сна и бодрствования, но его секреция увеличивается при снижении освещения, поэтому, более точно, мелатонин может считаться «гормоном темноты».

По данным Walker CK и Gales MA, 2017 [18] – одна из самых известных функций мелатонина – это предотвращение делирия у пациентов в критическом состоянии [19]. Учитывая, что последние рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что мелатонин может предотвратить делирий [20–22], профилактическое применение агонистов мелатонина может сократить продолжительность пребывания в реанимации и улучшить исходы у тяжелобольных пациентов.

Международные рекомендации 2013 и 2015 гг. [23, 24] предлагают использовать максимально возможные низкие, но эффективные дозировки препаратов для седации в ОИТ [25, 26] и постоянного поддержания поверхностно-

го уровня седации [27, 28]. Предложено несколько стратегий, чтобы избежать более глубокого, чем необходимо уровня седации [29], стремясь к целям ведения пациентов в ОРИТ, постулируемых Vincent JL, 2005-2016 гг.: «Спокойный, Сознательный и Сотрудничающий» [30-32].

Однако большая часть персонала реанимационных отделений по-прежнему склонны считать это невозможным [33] из-за опасности самостоятельного удаления инвазивных устройств [34], боязни увеличения стресса/дискомфорта у пациентов, и увеличения рабочей нагрузки на медицинский персонал. Несмотря на широкое использование проверенных оценочных систем для оценки седации (например, RASS) [35], значительная доля пациентов в ОРИТ, находится под действием «глубокой» седации [36].

При непрерывной внутривенной инфузии можно прогнозировать продолжительность действия препарата с помощью фармакокинетических расчетов. Этот подход, безопасен для пациентов с коротким пребыванием в ОИТ, и может быть бесполезен или опасен у пациентов на ИВЛ более 3 дней, в связи с кумуляцией эффекта и чрезмерной седацией [37].

Ежедневное пробуждение для оценки, например, неврологических дефицитов, функции внешнего дыхания и т.д., также может приводить к нефизиологическим неврологическим колебаниям, что становится причиной делирия [38], с формированием послеоперационных когнитивных расстройств (ПОКР) [39].

В отделении реанимации анальгетики [40] и седативные препараты [41] редко вводят энтерально из-за медленного наступления эффекта и непредсказуемой фармакокинетики, даже тогда, когда кишечное всасывание адекватно [42].

Мелатонин, также известный как N-ацетил-5-метокситриптамин, является мощным эндогенным антиоксидантом. Действует как прямой безкислородный радикал и косвенный антиоксидант, таким образом, уменьшая вредное влияние и токсичность окислительного стресса [43-46]. Мелатонин в виде фармакологического агента, обладающего антиоксидантным, противовоспалительным, анальгезирующим и иммуномодулирующим свойствами, как правило, применяется с целью физиологической индукции сна [47, 48]. В последнее время все больше доказательств того, что мелатонин может быть использован даже у педиатрических пациентов с респираторным дистресс-синдромом, бронхолегочной дисплазией и эпилепсией, окислительным стрессом при сепсисе и асфиксии [49-53]. Мелатонин, также известен как нейропротектор, применяемый при нейродегенеративных нарушениях в неонатальном периоде [52, 53].

С точки зрения профилактики и лечения ПОКР, интересно исследование Yon J и соавт., 2006, о том, что мелатонин снижает тяжесть и выраженность анестезия-индуцированной апоптотической нейродегенерации [54]. Мелатонин уменьшает поражение мозга, индуцированное системным воздействием липополисахарида [55]. Другие исследования также доказали благотворное влияние мелатонина на рост плода в ответ на любые ишемически-реперфузионные нарушения в плаценте во время беременности [56, 57], а также предотвращение нарушений в закладке «нейрональной трубки» у матерей с сахарным диабетом [58]. С учетом различных плеiotропных нейропротективных свойств мелатонина, а именно: антиапоптотического, противовоспалительного, мощного антиоксиданта, предположено, что лечение мелатонином предотвращает активацию астроглиоза и воспалительных медиаторов, таких как ФНО- α и ЦОГ-2 [59, 60]. Мелатонин играет важную роль в митохондриальном гомеостазе и подавляет апоптоз и нейродегенерацию [61].

С точки зрения обсуждаемой проблемы, мелатонин считается препаратом выбора для выравнивания фаз циркадного ритма с центральной регуляцией [62]. В организме человека мелатонин вырабатывается шишковидной железой (эпифизом), начиная с 21:00 до 23:00 ч, достигая максимума между 01:00 и 03:00 ч, достигая своего минимума между 07:00 и 09:00 ч (практически зеркальное отражение выделения кортизола). Принимаемый энтерально, мелатонин улучшает качество сна [63]. Существует также ряд доказательств эффективности мелатонина в регуляции биоритмов [64].

В последнее время был проведен ряд рандомизированных контролируемых исследований, изучавших мелатонин и рецепторы мелатонина у пациентов в критическом состоянии [65], в которых продемонстрированы успехи в улучшении качества сна и уменьшение симптомов делирия у пациентов в критическом состоянии [66-69].

Основным вопросом, удерживающим от повсеместного внедрения мелатонина, в качестве базового средства седации является то, что чем дольше время начала действия через гастроэнтеральный путь введения, тем более трудным является контроль уровня седации. Однако, в то же время, этот путь введения обеспечивает более стабильный уровень сознания с меньшими неврологическими колебаниями и меньшим количеством побочных кардиореспираторных эффектов. Одним из немаловажных моментов является то, что энтеральные препараты стоят гораздо меньше, чем внутривенные [70], с меньшей

вероятностью достижения уровня «глубокой седации», не теряя в эффективности [71].

В исследовании, проведенном Mistraretti и соавт., 2019 [72] было доказано, что гастроэнтеральный протокол введения седативных препаратов может позволять достичь и поддерживать поверхностную и одновременно эффективную седацию, по сравнению с более распространенной внутривенной непрерывной инфузией. Основным результатом стало достижение целевого уровня седации у пациентов в ОРИТ, нуждающихся в постоянной седации более 72 ч. Протокол энтерального ведения седации у пациентов в критическом состоянии не был связан с каким-либо улучшением скорости достижения желаемого уровня седации. Некоторые преимущества, такие как поверхностная седация или более низкие затраты, могут отражать культурное изменение в отношении к процедуре седации в целом. Использование этого пути для «мягкого успокоения пациента» оказалось возможным и безопасным: когда есть нацеленность на сознание у пациента в критическом состоянии, этот необычный подход – основан на препаратах с более слабым и длительным эффектом – и имеет некоторые преимущества. В работе Nishikimi и соавт., 2018 [73], было показано, что назначение мелатонина 8 мг/сут, в 20.00 каждый день перорально или через назогастральный зонд в течение первых 48 часов го-

спитализации, приводит к тенденции по сокращению длительности пребывания в ОРИТ, а также статистически значимому снижению частоты и продолжительности делирия.

Таким образом, в целом, можно констатировать, что роль мелатонина в регуляции различных функций организма довольно хорошо изучена за последние 50 лет. Но значение мелатонина в качестве компонента структуры сна и одновременного взаимодействия с гипнотиками при проведении седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии, изучено не полностью, хотя такая связь, исходя из проведенного обзора, существует. Возможное противопоставление мелатонина и, например, гипнотиков, на наш взгляд в ОРИТ, пока несвоевременно. В то время как коррекция дозы применяемых препаратов в соответствии с циркадными ритмами, комбинирование с препаратами мелатонина, для снижения общей дозировки, является актуальным и неизученным. В этом плане также не изучена роль серотонина, который является антагонистом мелатонина в отношении его снотворного эффекта (В.Д. Слепушкин, В.Г. Пашинский, 1982), что, по-видимому, также может влиять на качественный состав проводимой седативной терапии у больных, находящихся в критическом состоянии [74-76]. Однако, систематизированных данных по данному вопросу мы не обнаружили.

А.Н. Колесников¹, Л.И. Ахильгова², В.Д. Слепушкин³, Е.А. Кучеренко¹, Е.И. Гридасова¹, Л.Г. Кварацхелия¹

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²ГБУ Ингушская республиканская клиническая больница имени А.О. Ахушкова, Назрань, Россия

³ФГБОУВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Владикавказ, Россия

«СПОКОЙНЫЙ, СОЗНАТЕЛЬНЫЙ И СОТРУДНИЧАЮЩИЙ» ПАЦИЕНТ В РЕАНИМАЦИИ КАК СТРАТЕГИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДНОГО РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье освещены современные взгляды на роль мелатонина в регуляции циркадных циклов человека, а также указаны его основные метаболические эффекты – антиоксидантный, противовоспалительный, анальгезирующий, иммуномодулирующий, которые могут использоваться в лечении взрослых и детей с различной патологией.

Приведены сведения о возможной причинно-следственной связи десинхронизации секреции мелатонина и развития делирия и послеоперационных

когнитивных расстройств у пациентов в критическом состоянии. Рассмотрена проблема глубокой седации больных в отделениях интенсивной терапии, предложены пути достижения уровня «минимально глубокой» эффективной седации больных с использованием парентерального и энтерального введения препаратов.

Ключевые слова: мелатонин, реаниматология, седация.

A.N. Kolesnikov¹, L.I. Akhilogova², V.D. Slepushkin³, E.I. Gridasova¹, E.A. Kucherenko¹, L.G. Kvaratskhelia¹

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²SBI A.O. Akhushkov Ingush Republican Clinical Hospital, Nazran, Russia

³FSFEIHE North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

«CALM, CONSCIOUS AND COOPERATIVE» PATIENT IN INTENSE CARE AS THE STRATEGY OF PHARMACOLOGICAL REGULATION OF THE CIRCADIAN RHYTHM (REVIEW OF LITERATURE)

The article highlights the current views on the role of melatonin in the regulation of human circadian cycles, as well as its main metabolic effects – antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, immunomodulatory, which can be used in the treatment of adults and children with various pathologies.

Data on possible causal relationship between desynchronization of melatonin secretion and development

of delirium and postoperative cognitive disorders in patients in critical condition are presented. The problem of deep sedation of patients in intensive care units is considered, the ways of achieving the level of “minimal deep” effective sedation of patients using parenteral and enteral introduction of drugs are proposed.

Key words: melatonin, resuscitation, sedation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gelinas C., Dasta J.F., Davidson J.E., Devlin J.W., Kress J.P., Joffe A.M. [et al.] Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41 (1): 263-306.
2. Nseir S., Makris D., Mathieu D., Durocher A., Marquette C.H. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R30. doi: 10.1186/cc8907
3. Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014; 370: 444-454.
4. Kondili E., Alexopoulou C., Xirouchaki N., Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1640-1646.
5. Pandharipande P., Ely E.W. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006; 22 (2): 313-327.
6. Inouye S.K. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-1165.
7. Ely E.W., Gautam S., Margolin R. [et al.] The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892-1900.
8. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. [et al.] American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41: 263-306.
9. Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M. [et al.] SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38: 2311-2318.
10. Pisani M.A., Kong S.Y., Kasl S.V. [et al.] Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 1092-1097.
11. Milbrandt E.B., Deppen S., Harrison P.L. [et al.] Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 955-962.
12. Pandharipande P., Shintani A., Peterson J. [et al.] Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006; 104: 21-26.
13. Benedetti F., Pontiggia A., Bernasconi A., Colombo C., Florita M., Smeraldi E. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19: 311-317.
14. Dessap A.M., Roche-Campo F., Launay J.M. [et al.] Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a wean-

REFERENCES

1. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K., Ely E.W., Gelinas C., Dasta J.F., Davidson J.E., Devlin J.W., Kress J.P., Joffe A.M. [et al.] Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41 (1): 263-306.
2. Nseir S., Makris D., Mathieu D., Durocher A., Marquette C.H. Intensive care unit-acquired infection as a side effect of sedation. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R30. doi: 10.1186/cc8907
3. Reade M.C., Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014; 370: 444-454.
4. Kondili E., Alexopoulou C., Xirouchaki N., Georgopoulos D. Effects of propofol on sleep quality in mechanically ventilated critically ill patients: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1640-1646.
5. Pandharipande P., Ely E.W. Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2006; 22 (2): 313-327.
6. Inouye S.K. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-1165.
7. Ely E.W., Gautam S., Margolin R. [et al.] The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (12): 1892-1900.
8. Barr J., Fraser G.L., Puntillo K. [et al.] American College of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013; 41: 263-306.
9. Shehabi Y., Riker R.R., Bokesch P.M. [et al.] SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38: 2311-2318.
10. Pisani M.A., Kong S.Y., Kasl S.V. [et al.] Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 1092-1097.
11. Milbrandt E.B., Deppen S., Harrison P.L. [et al.] Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 955-962.
12. Pandharipande P., Shintani A., Peterson J. [et al.] Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006; 104: 21-26.
13. Benedetti F., Pontiggia A., Bernasconi A., Colombo C., Florita M., Smeraldi E. Lormetazepam in depressive insomnia: new evidence of phase-response effects of benzodiazepines. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19: 311-317.
14. Dessap A.M., Roche-Campo F., Launay J.M. [et al.] Delirium and circadian rhythm of melatonin during weaning from mechanical ventilation: an ancillary study of a wean-

- ing trial. *Chest*. 2015; 148: 1231-1241.
15. Eckle T. Delirium—a dysfunctional circadian rhythm. *Int J Anesth Res*. 2016; 4: 1-3.
 16. Olofsson K., Alling C., Lundberg D., Malmros C. Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated and artificially ventilated intensive care patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: 679-684.
 17. Arendt J. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev Reprod*. 1998; 3: 13-22.
 18. Walker C.K., Gales M.A. Melatonin receptor agonists for delirium prevention. *Ann Pharmacother*. 2017; 51: 72-78.
 19. Tsuda A., Nishimura K., Naganawa E. [et al.] Ramelteon for the treatment of delirium in elderly patients: A consecutive case series study. *Int J Psychiatry Med*. 2014; 47: 97-104.
 20. Sultan S.S. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi J Anaesth*. 2010; 4: 169-173.
 21. Hatta K., Kishi Y., Wada K. [et al.] DELIRIA-J Group: Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71: 397-403.
 22. Al-Aama T., Brymer C., Gutmanis I. [et al.] Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26: 687-694.
 23. Baron R., Binder A., Biniek R., Braune S., Buerkle H., Dall P., Demirakca S., Eckardt R., Eggers V., Eichler I. [et al.] Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) – short version. *Ger Med Sci*. 2015; 13: Doc19. doi: 10.3205/000223
 24. Celis-Rodriguez E., Birchenall C., de la Cal M.A., Castorena Arellano G., Hernandez A., Ceraso D., Diaz Cortes J.C., Duenas Castell C., Jimenez E.J., Meza J.C. [et al.] Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Int*. 2013; 37 (8): 519-593.
 25. Shehabi Y., Bellomo R., Reade M.C., Bailey M., Bass F., Howe B., McArthur C., Seppelt I.M., Webb S., Weisbrodt L. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (8): 724-731.
 26. Balzer F., Weiss B., Kumpf O., Treskatsch S., Spies C., Wernecke K.D., Krannich A., Kastrup M. Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. *Crit Care*. 2015; 19: 197. DOI: 10.1186/s13054-015-0929-2
 27. Shah F.A., Girard T.D., Yende S. Limiting sedation for patients with acute respiratory distress syndrome – time to wake up. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23 (1): 45-51.
 28. Oddo M., Crippa I.A., Mehta S., Menon D., Payen J.F., Taccone F.S., Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 128. doi:10.1186/s13054-016-1294-5
 29. Martin J., Franck M., Fischer M., Spies C. Sedation and analgesia in German intensive care units: how is it done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (8): 1137-1142.
 30. Vincent J.L. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005; 33 (6): 1225-1229.
 31. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tomasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care*. 2008; 23 (3): 349-353.
 32. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S., Pandharipande P.P., Ball J.A., Spronk P., Longrois D., Strom T., Conti G., Funk G.C. [et al.] Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (6): 962-971.
 33. Walsh T.S., Kydonaki K., Antonelli J., Stephen J., Lee R.J., Everingham K., Hanley J., Phillips E.C., Uutela K., Peltoila P. [et al.] Staff education, regular sedation and analgesia quality feedback, and a sedation monitoring technology

- for improving sedation and analgesia quality for critically ill, mechanically ventilated patients: a cluster randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4 (10): 807-817.
34. Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., Thomason J.W., Schweickert W.D., Pun B.T., Taichman D.B., Dunn J.G., Pohlman A.S., Kinniry P.A. [et al.] Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9607): 126-134.
 35. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344.
 36. Tanaka L.M., Azevedo L.C., Park M., Schettino G., Nassar A.P., Rea-Neto A., Tannous L., de Souza-Dantas V.C., Torelly A., Lisboa T. [et al.] Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2014; 18 (4): R156. doi:10.1186/cc13995
 37. Devlin J.W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14 (4): 403-407.
 38. Svenningsen H., Egerod I., Videbech P., Christensen D., Frydenberg M., Tonnesen E.K. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (3): 288-293.
 39. Porhomayon J., El-Solh A.A., Adlparvar G., Jaoude P., Nader N.D. Impact of sedation on cognitive function in mechanically ventilated patients. *Lung.* 2016; 194 (1): 43-52.
 40. Wanzueta R., Poli-de-Figueiredo L.F., Pfuetszenreiter F., Cavalcanti A.B., Westphal G.A. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16 (2): R49. doi:10.1186/cc11250
 41. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
 42. Mistraretti G., Sabbatini G., Taverna M., Figini M.A., Umbrello M., Magni P., Ruscica M., Dozio E., Esposti R., DeMartini G. [et al.] Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res.* 2010; 48 (2): 142-147.
 43. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martin V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; 36: 1-9.
 44. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites. *AFMK and AMK J Pineal Res.* 2013; 54: 245-257.
 45. Zhang H.M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014; 57: 131-146.
 46. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61: 253-278.
 47. Mistraretti G., Umbrello M., Sabbatini G., Miori S., Taverna M., Cerri B., Mantovani E.S., Formenti P., Spanu P., D'Agostino A. [et al.] Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (12): 1298-1310.
 48. Bourne R.S., Mills G.H. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (3): 371-9. 2012; 108 (4): 572-580.
 49. Gitto E., Romeo C., Reiter R.J. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 184-189.
 50. Chen Y., Xu DX, Wang J.P. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intrauterine fetal death and growth retardation in mice. *J Pineal Res.* 2006; 40: 40-47.
 51. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.* 2016; 4 (10): 807-817.
 34. Girard T.D., Kress J.P., Fuchs B.D., Thomason J.W., Schweickert W.D., Pun B.T., Taichman D.B., Dunn J.G., Pohlman A.S., Kinniry P.A. [et al.] Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9607): 126-134.
 35. Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (10): 1338-1344.
 36. Tanaka L.M., Azevedo L.C., Park M., Schettino G., Nassar A.P., Rea-Neto A., Tannous L., de Souza-Dantas V.C., Torelly A., Lisboa T. [et al.] Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. *Crit Care.* 2014; 18 (4): R156. doi:10.1186/cc13995
 37. Devlin J.W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14 (4): 403-407.
 38. Svenningsen H., Egerod I., Videbech P., Christensen D., Frydenberg M., Tonnesen E.K. Fluctuations in sedation levels may contribute to delirium in ICU patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57 (3): 288-293.
 39. Porhomayon J., El-Solh A.A., Adlparvar G., Jaoude P., Nader N.D. Impact of sedation on cognitive function in mechanically ventilated patients. *Lung.* 2016; 194 (1): 43-52.
 40. Wanzueta R., Poli-de-Figueiredo L.F., Pfuetszenreiter F., Cavalcanti A.B., Westphal G.A. Replacement of fentanyl infusion by enteral methadone decreases the weaning time from mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16 (2): R49. doi:10.1186/cc11250
 41. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
 42. Mistraretti G., Sabbatini G., Taverna M., Figini M.A., Umbrello M., Magni P., Ruscica M., Dozio E., Esposti R., DeMartini G. [et al.] Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res.* 2010; 48 (2): 142-147.
 43. Rodriguez C., Mayo J.C., Sainz R.M., Antolin I., Herrera F., Martin V., Reiter R.J. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res.* 2004; 36: 1-9.
 44. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites. *AFMK and AMK J Pineal Res.* 2013; 54: 245-257.
 45. Zhang H.M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* 2014; 57: 131-146.
 46. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61: 253-278.
 47. Mistraretti G., Umbrello M., Sabbatini G., Miori S., Taverna M., Cerri B., Mantovani E.S., Formenti P., Spanu P., D'Agostino A. [et al.] Melatonin reduces the need for sedation in ICU patients: a randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol.* 2015; 81 (12): 1298-1310.
 48. Bourne R.S., Mills G.H. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (3): 371-9. 2012; 108 (4): 572-580.
 49. Gitto E., Romeo C., Reiter R.J. Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 184-189.
 50. Chen Y., Xu DX, Wang J.P. Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intrauterine fetal death and growth retardation in mice. *J Pineal Res.* 2006; 40: 40-47.
 51. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P., Barberi I., Reiter R.J. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res.*

- 2009; 46: 128-139.
52. Gitto E., Aversa S., Reiter R.J., Barberi I., Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011; 50: 21-28.
 53. Sanchez-barcelo EJ, Mediavilla M.D., Reiter R.J. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr.* 2011; 892624. doi:10.1155/2011/8982624
 54. Yon J., Carter L., Reiter R.J., Jevtovic-todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2006; 21: 522-530.
 55. Wong C.S., Jow G.M., Kaizaki A., Fan L.W., Tien L.T. Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neuroscience.* 2014; 267: 147-156.
 56. Nagai R., Watanabe K., Wakatsuki A.H., amada F, Shinohara K., Hayashi Y., Imamura R., Fukaya T. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta. *J Pineal Res.* 2008; 45: 271-276.
 57. Richter H.G., Hansell J.A., Raut S., Giussani D.A. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in under nourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009; 46: 357-364.
 58. Liu S., Guo Y., Yuan Q., Pan Y., Wang L., Liu Q., Wang F., Wang J., Hao A. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res.* 2015; 59: 508-517. doi:10.1111/JPI.12282
 59. Maqbool A., Lattke M., Wirth T., Baumann B. Sustained, neuron-specific IKK/NF-KB activation generates a selective neuroinflammatory response promoting local neurodegeneration with aging. *Mol Neurodegener.* 2013; 8: 40. doi:10.1186/1750-1326-8-40
 60. Brazao V., Santello F.H., Filipin Model V., Azevedo A.P., Toldo M.P., de Moraes F.R., do Prado J.C. Jr. Immunoregulatory actions of melatonin and zinc during chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *J Pineal Res.* 2015; 58: 210-218. doi:10.1111/JPI.12207
 61. Xu S, Pi H, Zhang L., Zhang N., Li Y, Zhang H., Tang J., Li H, Feng M., Deng P., Guo P., Tian L., Xie J., He M, Lu Y, Zhong M., Zhang Y., Wang W., Reiter R.J., Yu Z, Zhou Z. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria. *J Pineal Res.* 2016; 60: 291-302. doi:10.1111/JPI.12310
 62. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
 63. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
 64. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD001520.
 65. Mo Y, Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
 66. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. [et al.] A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
 67. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008; 12: R52. doi:10.1186/cc6871
 68. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. [et al.] Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
 69. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative de-
- 2009; 46: 128-139.
 52. Gitto E., Aversa S., Reiter R.J., Barberi I., Pellegrino S. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res.* 2011; 50: 21-28.
 53. Sanchez-barcelo EJ, Mediavilla M.D., Reiter R.J. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr.* 2011; 892624. doi:10.1155/2011/8982624
 54. Yon J., Carter L., Reiter R.J., Jevtovic-todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis.* 2006; 21: 522-530.
 55. Wong C.S., Jow G.M., Kaizaki A., Fan L.W., Tien L.T. Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neuroscience.* 2014; 267: 147-156.
 56. Nagai R., Watanabe K., Wakatsuki A.H., amada F, Shinohara K., Hayashi Y., Imamura R., Fukaya T. Melatonin preserves fetal growth in rats by protecting against ischemia/reperfusion-induced oxidative/nitrosative mitochondrial damage in the placenta. *J Pineal Res.* 2008; 45: 271-276.
 57. Richter H.G., Hansell J.A., Raut S., Giussani D.A. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in under nourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009; 46: 357-364.
 58. Liu S., Guo Y., Yuan Q., Pan Y., Wang L., Liu Q., Wang F., Wang J., Hao A. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res.* 2015; 59: 508-517. doi:10.1111/JPI.12282
 59. Maqbool A., Lattke M., Wirth T., Baumann B. Sustained, neuron-specific IKK/NF-KB activation generates a selective neuroinflammatory response promoting local neurodegeneration with aging. *Mol Neurodegener.* 2013; 8: 40. doi:10.1186/1750-1326-8-40
 60. Brazao V., Santello F.H., Filipin Model V., Azevedo A.P., Toldo M.P., de Moraes F.R., do Prado J.C. Jr. Immunoregulatory actions of melatonin and zinc during chronic *Trypanosoma cruzi* infection. *J Pineal Res.* 2015; 58: 210-218. doi:10.1111/JPI.12207
 61. Xu S, Pi H, Zhang L., Zhang N., Li Y, Zhang H., Tang J., Li H, Feng M., Deng P., Guo P., Tian L., Xie J., He M, Lu Y, Zhong M., Zhang Y., Wang W., Reiter R.J., Yu Z, Zhou Z. Melatonin prevents abnormal mitochondrial dynamics resulting from the neurotoxicity of cadmium by blocking calcium-dependent translocation of Drp1 to the mitochondria. *J Pineal Res.* 2016; 60: 291-302. doi:10.1111/JPI.12310
 62. Gandhi A.V., Mosser E.A., Oikonomou G., Prober D.A. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015; 85: 1193-1199.
 63. Garfinkel D., Laudon M., Nof D., Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet.* 1995; 346: 541-544.
 64. Herxheimer A., Petrie K.J. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1): CD001520.
 65. Mo Y, Scheer C.E., Abdallah G.T. Emerging role of melatonin and melatonin receptor agonists in sleep and delirium in intensive care unit patients. *J Intensive Care Med.* 2016; 31: 451-455.
 66. Ibrahim M.G., Bellomo R., Hart G.K. [et al.] A double-blind placebo-controlled randomised pilot study of nocturnal melatonin in tracheostomised patients. *Crit Care Resusc.* 2006; 8: 187-191.
 67. Bourne R.S., Mills G.H., Minelli C. Melatonin therapy to improve nocturnal sleep in critically ill patients: encouraging results from a small randomised controlled trial. *Crit Care.* 2008; 12: R52. doi:10.1186/cc6871
 68. Vijayakumar H.N., Ramya K., Duggappa D.R. [et al.] Effect of melatonin on duration of delirium in organophosphorus compound poisoning patients: a double-blind randomised placebo controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2016; 60: 814-820.
 69. Bily B., Sabol F., Török P., Artemiou P., Bilecova-Rabajdova M., Kolarcik P. Influence of prophylactic melatonin administration on the incidence of early postoperative de-

- lirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2015; 26: 319-327.
70. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
71. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care.* 2008; 23 (3): 349-353.
72. Mistraretti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. [et al.] Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial// *Critical Care* (2019) 23: 3. doi:10.1186/s13054-018-2280-x
73. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. [et al.] Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2018; 46 (7): 1099-1105.
74. Слепушкин В.Д., Пашинский В.Г. Эпифиз и адаптация организма. Издательство Томского университета. Томск; 1982. 210.
75. Слепушкин В.Д. Нарушение суточного биоритма у больных в отделении реанимации: причины, пути устранения. Материалы 1 Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине. Владикавказ; 2008: 91-92.
76. Слепушкин В.Д., Женило В.М., Осканова М.Ю., Женило М.В. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии. Владикавказ–Ростов-на-Дону–Назрань, 2014. 202.
- lirium in cardiac surgery patients. *Anesteziol Intenzivni Med.* 2015; 26: 319-327.
70. Umbrello M., Mistraretti G., Corbella D., Cigada M., Salini S., Morabito A., Iapichino G. Bias reduction in repeated-measures observational studies by the use of propensity score: the case of enteral sedation for critically ill patients. *J Crit Care.* 2012; 27 (6): 662-672.
71. Cigada M., Corbella D., Mistraretti G., Forster C.R., Tommasino C., Morabito A., Iapichino G. Conscious sedation in the critically ill ventilated patient. *J Crit Care.* 2008; 23 (3): 349-353.
72. Mistraretti G., Umbrello M., Salini S., Cadringer P., Formenti P. [et al.] Enteral versus intravenous approach for the sedation of critically ill patients: a randomized and controlled trial// *Critical Care* (2019) 23: 3. doi:10.1186/s13054-018-2280-x
73. Nishikimi M., Numaguchi A., Takahashi K., Miyagawa Y., Matsui K. [et al.] Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center Randomized Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2018; 46 (7): 1099-1105.
74. Slepushkin V.D., Pashinskii V.G. Epifiz i adaptatsiya organizma. [Epiphysis and adaptation of the organism]. Izdatel'stvo Tomskogo universiteta. Tomsk, 1982; 210. (in Russian).
75. Slepushkin V.D. Narushenie sutochnogo bioritma u bol'nykh v otdelenii reanimatsii: prichiny, puti ustraneniya [Violation of a daily biorhythm at patients in intensive care unit: reasons, ways of elimination]. Materialy 1 Rossiiskogo s'ezda po khronobiologii i khronomeditsine. Vladikavkaz; 2008: 91-92 (in Russian).
76. Slepushkin V.D., Zhenilo V.M., Oskanova M.Yu., Zhenilo M.V. Monitoring tserebral'nykh funktsii v anesteziologii i intensivnoi terapii [Monitoring of cerebral functions in anesthesiology and intensive therapy]. Vladikavkaz–Rostov-na-Donu–Nazran', 2014; 202 (in Russian).

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СИСТЕМНУЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ В ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

Церебральный ишемический инсульт (ЦИИ) является важнейшей медико-социальной проблемой и продолжают оставаться главной причиной госпитализации, инвалидизации и смертности населения [1, 7, 14, 21]. Современные подходы к лечению ЦИИ включают применение высокоэффективных методов церебральной реперфузии в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, и предотвращение возможности развития необратимого неврологического дефицита с минимизированием степени его выраженности [2, 14].

Согласно рекомендациям Европейской инсультной организации (ESO) (класс доказательности 1, уровень А) и Американской инсультной ассоциации (ASA) (класс доказательности 1, уровень В), системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ЦИИ в первые 4,5 часа от появления неврологического дефицита [1, 2, 22, 25]. Известно, что в Европе доступны для клинического применения используют устройства для тромбэктомии и сосудистого доступа, которые не одобрены комиссией США по контролю за продовольствием и лекарственными препаратами (FDA) ERIC (MicroVention), EmboTrap I.I. (Neuravi), ClearLumen (Walk Vascular), Lazarus Effect Cover (Medtronic), эффективность которых признана [3-5, 32].

Будущие исследования должны установить новую рекомендацию для обеспечения наилучшей реканализации с меньшим риском нежелательной эмболии. Существует 4 устройства, одобренные FDA для эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта: Merci Retriever (Concentric Medical), Penumbra System (Penumbra), Solitaire F.R. Revascularization Device (Covidien), Trevo (Concentric Medical) [6, 7, 10].

Недостаточная изученность методики оказания помощи пациентам в острейший период ЦИИ, сложность медицинских и диагности-

ческих аспектов приводит к необходимости совершенствования терапевтических подходов и определяет актуальность данной проблемы.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить современные данные о механизме, показаниях и противопоказаниях к проведению ТЛТ пациентам в острейшем периоде ЦИИ и оценить его роль в реперфузионной терапии.

Высокий уровень эффективности (класс I, уровень А) и безопасности системного тромболитика при ЦИИ основан на результатах международных плацебоконтролируемых исследований (NINDS, ECASS I-III, ATLANTIS, PROACT II, MAST I, NEST II, IST-3), нескольких метаанализов и данных международных регистров SITS-MOST и SITS-ISTR [4, 5, 16, 21, 26, 30].

Первое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование было выполнено NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), которое доказало безопасность и эффективность системной ТЛТ с использованием rt-PA в первые три часа от момента развития заболевания. В основной группе пациентов, получавших rt-PA, показатель вероятности отсутствия инвалидизации или наличия минимального неврологического дефицита был на 30% выше, чем в контрольной группе спустя три месяца после ЦИИ. Достоверных различий уровня летальности не выявлено (17% при использовании rt-PA и 21% – плацебо, $p = 0,3$), несмотря на увеличение частоты симптомного внутримозгового кровоизлияния среди обследуемых основной группы в сравнении с контрольной группой (6,4 против 0,6%, $p = 0,001$) [5,6,9,26].

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) I и II оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг, а ECASS II – 0,9

мг/кг) в течение шести часов от начала развития ЦИИ. Результаты ECASS I и ECASS II были сопоставимы с результатами NINDS без достоверных различий по эффективности между группами rt-PA и плацебо. [5, 6, 26, 30]

В исследованиях ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) A и B оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в течение пяти часов от начала развития ЦИИ. В начале терапии за пятичасовой период не выявлено положительного эффекта от применения rt-PA по сравнению с плацебо. Однако, при получении rt-PA в течение трех часов от начала ЦИИ, увеличивались вероятность благоприятного прогноза спустя 90 дней ($p = 0,01$), что подтверждает метаанализ исследований NINDS, ECASS I и II. Летальный исход не увеличивался, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с плацебо). В ATLANTIS раннее начало ТЛТ достоверно приводило к регрессу неврологических нарушений после применения rt-PA до трех часов от начала заболевания и повышался на 50% по сравнению с плацебо. При этом через 3-4,5 часа от начала заболевания сохранялась вероятность благоприятного исхода (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04-1,72); начиная с 4,5 до шести часов ТЛТ был неэффективен (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,84-1,29) [11, 12, 30].

Для оценивания благоприятных функциональных исходов при применении rt-PA в период до 4,5 часов от начала ЦИИ выполняли исследования ECASS III. В результате исследования ECASS III выявлено увеличение случаев регресса неврологического дефицита по сравнению с плацебо (52,4 против 45,2%, ОШ 1,34, 95% ДИ 1,0-1,65, $p < 0,05$). При этом внутричерепные кровоизлияния развивались чаще у обследуемых, получавших rt-PA, по сравнению с группой плацебо (27 против 17,6%, $p = 0,001$). Достоверных различий количества летальных исходов между группами не выявлено (7,7 против 8,4%, $p = 0,68$). По результатам ECASS III были пересмотрены Европейские и Американские рекомендации по лечению ЦИИ, в том числе увеличена продолжительность терапевтического окна при проведении системного тромболитика до 4,5 часов [5, 6, 13, 31].

При многоцентровых исследованиях острого ЦИИ MAST-I, MAST-E (Multicentre Acute Stroke Trial) и ASK (Australian Streptokinase Trial) использовалась стрептокиназа, однако, исследование в группе, получавших стрептокиназу, было досрочно завершено из-за увеличения риска летальности вследствие более высокой частоты ге-

моррагической трансформации зоны ишемического инсульта [13, 18, 30].

В исследованиях DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) и DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) I и II изучался другой фибринолитик (десмотеплаза) более фибринспецифичного и менее нейротоксичного по сравнению с rt-PA. Десмотеплаза вводилась в течение трех – девяти часов от начала ЦИИ при выявлении области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В первой части исследования DIAS пациенты получали 25, 37,5 или 50 мг препарата либо плацебо. Исследование было досрочно остановлено из-за высокой частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе десмотеплазы (26,7%). Вторая часть исследования DIAS заключалась в использовании меньших доз препарата (62,5, 90 и 125 мкг/кг), что значительно снизило количество случаев симптомной геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта (2,2%). Реканализация в группе, получавшей десмотеплазу в дозе 125 мкг/кг, наблюдалась в 53,3,4% случаев, в дозе 90 мкг/кг – у 37,5% в то время как в группе плацебо – в 18,2% случаев ($p = 0,0012$). Благоприятный исход ЦИИ к 90 дню в группе плацебо составлял 22,2%, в группе десмотеплазы в дозе 62,5 мкг/кг – 13,3% ($p = 0,757$), у 60% пациентов при введении дозы 125 мкг/кг ($p = 0,0090$). В DEDAS показано применение десмотеплазы в интервале трех – девяти часов от начала развития ЦИИ у пациентов с верифицированным перфузионно-диффузионным несоответствием при МРТ ассоциируется с высокой частотой реканализации и хорошими клиническими исходами ЦИИ по сравнению с плацебо [14, 15, 19, 20, 30].

При исследовании десмотеплазы в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании DIAS II безопасность и эффективность десмотеплазы не получили подтверждения. В исследовании участвовали 186 пациентов с симптоматикой ЦИИ, где с начала развития неврологического дефицита не прошло девяти часов. Все обследуемые распределены на три группы, где получали десмотеплазу в дозе 95 мкг/кг ($n=57$), в дозе 125 мкг/кг ($n=66$) или плацебо ($n=63$). Благоприятные клинические исходы заболевания к 90 дню в группах пациентов, получивших десмотеплазу в дозах 95 и 125 мкг/кг, наблюдались в 47% и 36% случаев соответственно. В группе плацебо благоприятные клинические исходы к указанному сроку отмечены в 46% ($n=29$) случаев. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний при использова-

нии десмотеплазы в дозах 95 и 125 мкг/кг составила 3,5 и 4,5% соответственно. В группе плацебо церебральные геморрагические осложнения не отмечались [16, 17, 29, 30, 31].

В настоящее время проведение ТЛТ является методом дифференцированного лечения ЦИИ в стационаре, имеющем в структуре блок интенсивной терапии и реанимации для лечения больных, при условии обязательного наличия нейровизуализации (компьютерной или высокопольной магнитно-резонансной томографии) и лабораторной диагностики, функционирующих ежедневно круглосуточно, в том числе возможность неотложной консультации врача-нейрохирурга [23, 24].

Максимально быстрая транспортировка пациента в стационар, а также сокращение времени обследования для верификации характера инсульта являются залогом дальнейшего успешного лечения, в частности, проведения ТЛТ. Для минимизирования траты времени при поступлении больных с клинической картиной ОНМК необходимы соблюдение отработанного порядка действий персонала, сокращение внутрибольничных перемещений, обязательное следование стандартным диагностическим протоколам, использование разработанных формализованных шкал и алгоритмов (шкала инсультов Национальных институтов здоровья – NIHSS, шкала комы Глазго). Данный вариант госпитализации позволяет значительно сократить временной диапазон от поступления до начала ТЛТ, «от двери до иглы» («door-to-needle time») и оптимально должен составлять менее 40 минут или не превышать 60 минут [1, 12, 22, 25, 26].

Перед проведением ТЛТ в течение 20 минут от момента взятия крови, но не позже 40 минут от поступления необходимо выполнить лабораторную диагностику с определением основных показателей гемостаза (тромбоциты, МНО, АЧТВ, ПТВ, ПТИ, ТВ) и с целью исключения сопутствующей тяжелой соматической патологии (метаболические и электролитные нарушения, заболевания крови и внутренних органов) [22, 23, 25].

Для исключения признаков внутричерепного кровоизлияния (субарахноидальное, паренхиматозное и вентрикулярное), а также определения объема и характера ишемических изменений используют нейровизуализационные методы (КТ и/или МРТ головного мозга). При выявлении признаков ишемического повреждения для оценки объема ишемического очага по результатам КТ в рутинной практике рекомендуется использование шкалы ASPECTS (Alberta Stroke Program Early C.T. Score, 2001) [22, 26, 27].

Протокол ведения ТЛТ предполагает оценку показаний и противопоказаний, соблюдение временного интервала для введения препарата (начало не позднее 4,5 часов после появления первых симптомов), соответствие параметров центральной гемодинамики пациента безопасному уровню (менее 185 и 110 mmHg) на момент начала терапии. Для обеспечения процедуры системного тромболизиса необходима постановка кубитального периферического венозного катетера [18, 19, 29].

Внутривенное введение rt-PA проводится в условиях отделения (блока) реанимации и интенсивной терапии, где обеспечивается постоянный мониторинг параметров системной гемодинамики, функции дыхания, сатурации кислородом периферической крови, температуры тела, баланса жидкостей [22, 24, 25].

В исследовании NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) дозирование препарата rt-PA (Алтеплаза) проводится индивидуально для каждого пациента с учетом массы тела больного, не превышая максимально допустимой дозы – 90 мг. Первые 10% дозы rt-PA вводится внутривенно болюсно в течение 1 минуты. Основные 90% дозы вводится с помощью инфузомата медленно. В период инфузии основной дозы допускается прерывать введение rt-PA, однако общая продолжительность введения препарата не более одного часа после введения болюсной части (10% дозы) в первые 4,5 ч после начала ЦИИ рекомендовано как в европейских (ESO), так и североамериканских (AHA/ASA) руководствах по ведению пациентов с ЦИИ [6, 20, 27, 31].

Исследование NINDS состоит из 2 этапов. На первом этапе первичной конечной точкой был полный регресс неврологической симптоматики (полное «клиническое выздоровление») или уменьшение неврологических нарушений не менее чем на 4 балла по шкале тяжести ЦИИ Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) (T. Brott et al. 1989, J. Biller et al., 1990) в течение первых 24 часов. На втором этапе первичной финальной точкой являлся полный или выраженный регресс неврологических нарушений спустя 3 месяца после ЦИИ. На первом этапе исследования положительные результаты получены у 31% пациентов, получавших ТЛТ, и у 20% больных группы плацебо. На втором этапе исследования положительные результаты были достигнуты у 50% пациентов, получавших ТЛТ, по сравнению с 38% группы плацебо. Сходные показатели эффективности терапии сохранялись спустя один год после ЦИИ. Несмотря на то, что частота развития симптомных внутримозговых

кровоизлияний выше у пациентов, получавших лечение рекомбинантным активатором плазминогена rtPA (6,4% по сравнению с 0,6% в группе плацебо), такие показатели, как смертность через 3 месяца и через один год после инсульта, были сходными и даже несколько более высокими в группе плацебо (в группе rtPA и плацебо – соответственно 17% и 20% через 3 месяца; 24% и 28% через 1 год). В ходе исследования отмечено достоверное снижение суммарного уровня смертности и инвалидности и недостоверное – смертности за весь период наблюдения у пациентов, получавших ТЛТ [1, 5, 6, 13, 20].

На протяжении всего периода введения препарата и в течение ближайших 24 часов осуществляется динамическое наблюдение за состоянием пациента, возможными побочными явлениями и осложнениями. По NIHSS необходимо оценивать неврологический статус и витальные функции (частоту пульса и дыхания, сатурацию крови кислородом, температуру тела, артериальное давление – АД) каждые 15 минут в процессе введения rt-PA, каждые 30 минут в последующие 6 часов и каждый час до истечения 24 часов после введения препарата. Контролировать АД каждые 15 минут в первые 2 часа, каждые 30 минут последующие 6 часов и каждый час до истечения 24 часов после введения препарата, где целевые показатели АД не выше 180/105 mmHg [6, 14, 30].

В первые сутки после ТЛТ необходимо воздержаться от использования назогастральных зондов, мочевых, внутрисосудистых катетеров и не допускать применения антиагрегантных и антикоагулянтных средств в ближайшие 24 часа после проведения системного тромболизиса. С целью снижения риска возникновения травм и кровоизлияний, в течение 24 часов после введения препарата больной не должен подвергаться перекладыванию и дополнительным перемещениям из отделения реанимации и интенсивной терапии, за исключением ситуаций экстренной необходимости [2, 3, 7, 32].

К противопоказаниям ТЛТ относят неизвестное время появления первых симптомов мозговой катастрофы или «терапевтическое окно» больше 4,5 часов, легкий (NIHSS ≤ 4 баллов) или тяжелый (NIHSS > 25) неврологический дефицит, наличие менингеальных знаков, как подозрение на субарахноидальное кровоизлияние повышение АД свыше 185/110 mmHg., в анамнезе перенесенный геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма, хирургические вмешательства за последние 2 недели, судорожный синдром, при нейровизуализации признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга, абсцесса мозга, артериовенозной мальформации,

аневризмы церебральных сосудов, наличия очага ишемии более $\frac{1}{3}$ бассейна СМА, тяжелая соматическая патология, желудочно-кишечные и мочеполовые кровотечения за последние 3 недели, беременность, гипогликемия (менее 2,7 ммоль/л), гипергликемия (более 22 ммоль/л), тромбоцитопения (менее 100 Г/л), применение прямых антикоагулянтов [15, 18, 19].

При проведении ТЛТ среди противопоказаний определяются особые ситуации (off-label), применяемые в специализированных центрах с достаточным опытом выполнения ТЛТ и наличием возможности использования эндоваскулярных вмешательств. Применение внутривенной ТЛТ в каждом конкретном случае должно быть основано на оценке соотношения риска процедуры и потенциальной пользы для пациента. К основным показаниям off-label относят возраст старше 80 лет, лечение вне «терапевтического окна», минимальный неврологический дефицит менее 4 баллов по NIHSS, судороги в дебюте болезни, сахарный диабет и ЦИИ в анамнезе [2, 17, 22, 25, 28].

Критериями эффективности ТЛТ определяется успешная реканализация и реперфузия в пораженном сосудистом бассейне, клинической динамикой и развитием осложнений, в частности геморрагической трансформации очага поражения головного мозга. Положительная динамика в течение первых 24 часов после проведения ТЛТ, как правило, позволяет прогнозировать последующее хорошее восстановление [19, 21].

Случаи клинического улучшения с уменьшением балла по шкале инсульта NIHSS на 4 и более через 24 часа после начала ТЛТ могут рассцениваться как значительное, или «драматическое», улучшение. Конечные исходы оцениваются по модифицированной шкале Рэнкина, согласно которой 0-1 балл соответствует благоприятному исходу, а 0-2 балла – выходу на независимость в повседневной жизни. Реканализация инфаркт-зависимой артерии после проведения ТЛТ верифицируется на основании данных ультразвуковых методов исследования, а также данных МР-ангиографии или КТ-ангиографии [7, 20, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При правильной интерпретации неврологического дефицита, оценке показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ, а также скорости выполнения необходимого объема подготовительных мероприятий, максимально минимизирует риск развития осложнений. Самой частой неблагоприятной реакцией, связанной с введением фибринолитиков, являются кровоизлияния, приводящие к снижению гематокрита и (или) гемоглобина.

Клинические факторы, коррелирующие с риском осложнений ТЛТ у больных с ЦИИ, являются пожилой возраст, тяжёлый инсульт (более 20 баллов по шкале NIHSS), симптом гипертензивной СМА по данным КТ-исследования головного

мозга, гипергликемия. Однако, ни один из перечисленных факторов не уменьшает вероятную пользу от проведения ТЛТ и не является абсолютным противопоказанием для отказа от проведения реперфузионной терапии.

Ю.И. Коценко, Е.А. Статинова

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

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СИСТЕМНУЮ ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ В ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

Реперфузионная терапия при церебральном ишемическом инсульте увеличивает вероятность благоприятного прогноза в виде снижения летальности и улучшения качества жизни, профилактики повторной мозговой катастрофы и венозных тромбозов. Цель работы в статье изучить современные данные о меха-

низме, показаниях и противопоказаниях к проведению тромболитической терапии пациентам в острейшем периоде церебрального ишемического инсульта и оценить его роль в реперфузионной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитизис, лечение.

Yu.I. Kotsenko, E.A. Statinova

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

MODERN VIEW ON SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIC STROKE

Reperfusion therapy for cerebral ischemic stroke increases the chance of a favorable prognosis in the form of mortality reduction and improved quality of life, prevention of recurrent cerebral disaster and venous thrombosis. The purpose of the work in the article is to study the

current data on the mechanism, indications and contra indications for carrying out thrombolytic therapy in patients with acute cerebral ischemic stroke and assess its role in reperfusion therapy.

Key words: ischemic stroke, thrombolysis, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. [et al.] Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012; 141: 601-636.
2. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Москва; 2015. 34. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html> (дата обращения: 17.11.2018)
3. Скворцова В.И., Волынский Ю.Д., Шамалов Н.А. [и др.] Организационные аспекты проведения внутриартериального тромболитизиса при ишемическом инсульте. Новости медицины и фармации. Неврология. 2010; 328: 15-18.
4. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2009; 40 (8): 2945-2948.
5. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. AHA/ASA Guideline Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; Vol. 46: 3020-3035.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic

REFERENCES

1. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. [et al.] Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012; 141: 601-636.
2. Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoj terapii u patsientov s ishemicheskim insul'tom. Moskva; 2015. 34. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/86.html> (data obrashcheniya: 17.11.2018) (in Russian).
3. Skvortsova V.I., Volynskii Yu.D., Shamalov N.A. [i dr.] Organizatsionnye aspekty provedeniya vnutriarterial'nogo trombolizisa pri ishemicheskom insul'te. Novosti meditsiny i farmatsii. Nevrologiya. 2010; 328: 15-18 (in Russian).
4. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2009; 40 (8): 2945-2948.
5. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. AHA/ASA Guideline Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; Vol. 46: 3020-3035.
6. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic

- Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2018; Vol. 49, 3: 46-110.
7. Инсульт: Руководство для врачей. Под редакцией Стаховской Л.В., Котова С.В. Издательство МИА; 2018. 488.
 8. Rivkin M.J., deVeber G., Ichord R.N. [et al.] Thrombolysis in pediatric stroke study. Stroke. 2015; 46 (3): 880-885. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008210
 9. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Занин С.А., Кочарян В.Э., Плотникова В.В., Виноградов И.О. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Современное состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24926> (дата обращения: 17.11.2018).
 10. Риччи С., Диния Л., Дел Сетте М. и др. Тромболитизис с поддержкой ультразвуком при остром ишемическом инсульте. Журнал национальной ассоциации по борьбе с инсультом /Stroke/ Российское издание. 2013; 1 (29): 72-73.
 11. Порембская О.Я., Хмельникер С.М., Шайдаков Е.В. Эндогенный венозный тромболитизис. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; Т. 21, 3: 83-88.
 12. Manawadu D., Bodla S., Keep J., Jarosz J., Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. Stroke. 2013; 44: 427-431.
 13. Нетлюх А.М., Шевага В.М., Паснок А.В., Сало В.М., Кобилецкий О.Я. Сучасні клінічні рекомендації щодо ендоваскулярного лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом та практичні аспекти їх застосування. Ендоваскулярна нейроентгенохірургія. 2018; 2 (24): 20-29.
 14. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2018; Т. 21, 1: 4-10.
 15. Максимова М.Ю., Фоныкин А.В., Гераскина Л.А. Стратегии антитромботической терапии при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; 9 (2): 58-64. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-58-64
 16. Шамалов Н. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 6 (2S):15-22. doi:10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22
 17. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. [et al.] Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. Eur J Neurol. 2012; 19 (3): 390-394. doi:10.1111/j.1468-1331.
 18. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. [et al.] Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013; 368 (10): 893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300
 19. Тсвигоулис Г., Сафурис А. Внутривенный тромболитизис у пациентов с острым ишемическим инсультом, получавших пероральные антикоагулянты не антагонисты витамина К. Журнал Национальной ассоциации по борьбе с инсультом /Stroke/ Российское издание. 2017; 3 (45): 48-51.
 20. Логвиненко Р.Л., Домашенко М.А., Францевич А.М. и др. О выборе реперфузионной стратегии в острейшем периоде ишемического инсульта. Диагностическая и интервенционная радиология. 2018; Т. 12, 2: 77-84.
 21. Шамалов Н.А., Гордеев М.Н., Анисимова А.В. и др. Не упустить драгоценное время. Как работает система оказания помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Москве. Московская медицина. 2018; 1 (22): 74-79.
 22. Коломенцев С.В., Одинак М.М., Вознюк И.А. и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017; 2 (58): 206-212.
 - Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2018; Vol. 49, 3: 46-110.
 7. Insul't: Rukovodstvo dlya vrachei. Pod redaktsiei Stakhovskoi L.V., Kotova S.V. Izdatel'stvo MIA; 2018. 488 (in Russian).
 8. Rivkin M.J., deVeber G., Ichord R.N. [et al.] Thrombolysis in pediatric stroke study. Stroke. 2015; 46 (3): 880-885. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008210
 9. Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Zanin S.A., Kocharyan V.E., Plotnikova V.V., Vinogradov I.O. Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insul'te. Sovremennoe sostoyanie problemy. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24926> (data obrashcheniya: 17.11.2018) (in Russian).
 10. Richchi S., Diniya L., Del Sette M. i dr. Trombolizis s podderzhkoi ul'trazvukom pri ostrom ishemicheskom insul'te. Zhurnal natsional'noi assotsiatsii po bor'be s insul'tom /Stroke/ Rossiiskoe izdanie. 2013; 1 (29): 72-73.
 11. Poremskaya O.Ya., Khmel'niker S.M., Shaidakov E.V. Endogennyi venoznyi trombolizis. Angiologiya i sosudistaya khirurgiya. 2015; T. 21, 3: 83-88 (in Russian).
 12. Manawadu D., Bodla S., Keep J., Jarosz J., Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. Stroke. 2013; 44: 427-431.
 13. Netlyukh A.M., Shevaga V.M., Paenok A.V., Salo V.M., Kobiletskii O.Ya. Suchasni klinichni rekomendatsii shchodo endovaskulyarnogo likuvannya patsientiv z gostrim ishemichnim insul'tom ta praktichni aspekti ikh zastosuvannya. Endovaskulyarna neurorentgenokhirurgiya. 2018; 2 (24): 20-29 (in Ukrainian).
 14. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P. i dr. Snizhenie smertnosti ot ostrykh narushenii mozgovogo krovoobrashcheniya v rezul'tate realizatsii kompleksa meropriyatii po sovershenstvovaniyu meditsinskoi pomoshchi patsientam s sosudistymi zabolevaniyami v Rossiiskoi Federatsii. Profilakticheskaya meditsina. 2018; T. 21, 1: 4-10 (in Russian).
 15. Maksimova M.Yu., Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Strategii antitromboticheskoi terapii pri ishemicheskom insul'te. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2017; 9 (2): 58-64. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-58-64 (in Russian).
 16. Shamalov N. Reperfuzionnaya terapiya pri ishemicheskom insul'te v Rossiiskoi Federatsii: problemy i perspektivy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. 2014; 6 (2S):15-22. doi:10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22 (in Russian).
 17. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. [et al.] Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. Eur J Neurol. 2012; 19 (3): 390-394. doi:10.1111/j.1468-1331.
 18. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. [et al.] Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013; 368 (10): 893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300
 19. Tsvigoulis G., Safouris A. Vnutrivennyi trombolizis u patsientov s ostrym ishemicheskim insul'tom, poluchavshikh peroral'nye antikoagulyanty ne antagonisty vitamina K. Zhurnal Natsional'noi assotsiatsii po bor'be s insul'tom /Stroke/ Rossiiskoe izdanie. 2017; 3 (45): 48-51 (in Russian).
 20. Logvinenko R.L., Domashenko M.A., Frantsevich A.M. i dr. O vybere reperfuzionnoi strategii v ostreishem periode ishemicheskogo insul'ta. Diagnosticheskaya i interentsionnaya radiologiya. 2018; T. 12, 2: 77-84 (in Russian).
 21. Shamalov N.A., Gordeev M.N., Anisimova A.V. i dr. Ne upustit' dragotsennoe vremya. Kak rabotaet sistema okazaniya pomoshchi bol'nym s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya v Moskve. Moskovskaya meditsina. 2018; 1 (22): 74-79 (in Russian).
 22. Kolomentsev S.V., Odinak M.M., Voznyuk I.A. i dr. Ishemicheskii insul't u statsionarnogo patsienta. Sovremenniy vzglyad na sostoyanie problemy. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2017; 2 (58): 206-212 (in Russian).

23. Максимов Р.С., Деомидов Е.С., Нестерин К.В. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Academy*. 2017; Т. 1, 6 (21): 84-88.
24. Мартинчук Ю.М. Особливості лікування атеротромботичного і кардіоемболічного підтипів ішемічного інсульту із застосуванням тромболітичної терапії: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.15. Київ; 2016. 196.
25. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: Системний тромболізис при ішемічному інсульті (екстрена, вторинна (спеціалізована) медична допомога). 2012. 46. URL:http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf (дата обращения: 17.11.2018).
26. Chartrain A.G. Novel and emerging technologies for endovascular thrombectomy. *Neurosurg. Focus*. 2017; 42 (4): 12.
27. Максимов Р.С., Дмитриева Р.В., Рыбкина О.А., Васильева А.Ю., Николаева О.В. Системный тромболізис при инфаркте мозга. В сборнике: Актуальные проблемы современной медицины Материалы Республиканской научно-практической конференции. Под редакцией Карзаковой Л.М. 2017: 92-98.
28. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. [et al.] Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32 (2): 177-185. doi:10.1159/000328811
29. Diener H.C., Bernstein R., Butcher K., Campbell B., Cloud G., Davalos A. [et al.] Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke*. 2017; 12: 9-12. doi:10.1177/1747493016669849
30. Домашенко М.А., Панова К.В., Муртазалиева Д.М. и др. Персонификация тромболитической терапии пациентов с ишемическим инсультом. *Medica mente/Лечим с умом*. 2017; 3 (1): 45-48.
31. Yaghi S., Boehme A.K., Dibu J. [et al.] Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multi-center Retrospective Study. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (12): 1451-1457.
32. Bracad S., Ducrocq X., Mas J.L., [et al.] Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (11): 1138-1147.
23. Maksimov R.S., Deomidov E.S., Nesterin K.V. Trombolitichesкая terapiya pri ishemicheskom insul'te. *Academy*. 2017; Т. 1, 6 (21): 84-88 (in Russian).
24. Martinchuk Yu.M. Osoblivosti likuvannya aterotrombotichnogo i kardioembolichnogo pidtipiv ishemichnogo insul'tu iz zastosuvannyam trombolitichnoї terapiї: dis. ...kand. med. nauk: 14.01.15. Kiiv; 2016. 196 (in Ukrainian).
25. Unifikovani klinichnii protokol medichnoї dopomogi: Sistemni trombolizis pri ishemichnomu insul'ti (ekstrena, vtorinna (spetsializovana) medichna dopomoga). 2012. 46. URL:http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_602/2012_602dod3ykpmd.pdf (data obrashcheniya: 17.11.2018) (in Ukrainian).
26. Chartrain A.G. Novel and emerging technologies for endovascular thrombectomy. *Neurosurg. Focus*. 2017; 42 (4): 12.
27. Maksimov R.S., Dmitrieva R.V., Rybkina O.A., Vasil'eva A.Yu., Nikolaeva O.V. Sistemnyi trombolizis pri infarkte mozga. V sbornike: Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny Materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Pod redaktsiei L.M. Karzakovoi. 2017: 92-98 (in Russian).
28. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. [et al.] Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32 (2): 177-185. doi:10.1159/000328811
29. Diener H.C., Bernstein R., Butcher K., Campbell B., Cloud G., Davalos A. [et al.] Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke*. 2017; 12: 9-12. doi:10.1177/1747493016669849
30. Domashenko M.A., Panova K.V., Murtazaliev D.M. i dr. Personifikatsiya tromboliticheskoi terapii patsientov s ishemicheskim insul'tom. *Medica mente/Lechim s umom*. 2017; 3 (1): 45-48 (in Russian).
31. Yaghi S., Boehme A.K., Dibu J. [et al.] Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multi-center Retrospective Study. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (12): 1451-1457.
32. Bracad S., Ducrocq X., Mas J.L., [et al.] Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (11): 1138-1147.

УДК 616.24+616.12-008.331.1]-07-085
DOI: 10.26435/UC.V011(30).298

К.В. Поляков

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

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ ABEL AYERZA ДО НАШИХ ДНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В истории исследования легочной гипертензии (ЛГ) ключевым моментом является клиническое описание, сделанное аргентинским врачом Abel Ayerza (Абель Айерза) в 1901 году: у больного с дважды перенесенными пневмониями в анамнезе описаны одышка в покое, сонливость, продуктивный кашель, пальцы в виде «барабанных палочек», резчайший цианоз и другие признаки правожелудочковой недостаточности, тахикардия, тахипноэ, и полицитемия. На аутопсии определены хронический обструктивный бронхит с бронхоэктазами, «легочное сердце», а гистологическое исследование ткани легких показало гипертрофию меди и пролиферацию интимы легочных артерий с их тромбозом и реканализацией. Из-за резкого отличия картины от известных на то время заболеваний и резчайшего цианоза Айерза назвал заболевание «cardíaco negro» (черный цианоз). Позднее, Pedro Escudero описал склероз легочной артерии при «черном цианозе», считая его следствием хронической патологии легких. Ученик Айерзы, F.C. Arrillaga, поддержал эту мысль и считал склероз легочной артерии морфологическим субстратом «черного цианоза». После публикации его работ (диссертации и обзора) «болезнь Айерза» стала известна во всем мире. Позднее Arrillaga отмечал, что в некоторых случаях склероз легочной артерии и ее ветвей может быть первичным, а не следствием поражения легких. Эта теория в дальнейшем послужила основанием для выделения такой категории как первичная (в настоящее время – идиопатическая) ЛГ. В середине прошлого века с накоплением данных в разных возрастных группах неоднократно отмечалась этиологическая гетерогенность болезни Айерза, а в 1951 году Dresdale et al. гемодинамически определили ЛГ и назвали ее «первичной». Это название использовалось почти полвека, пока не изменилось на знакомое нам «идиопатическая» легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [1].

В дальнейшем более подробно была описана морфология «гипертензионной легочной со-

судистой болезни» на примере изменений при системно-легочных шунтах (септальных врожденных пороках сердца) [2], изучении большого количества случаев, когда был выставлен диагноз «первичной ЛГ» [3]. Также продолжалось изучение возможных причин и методов лечения разных видов ЛГ.

В 1973 году ВОЗ организовала первый Всемирный симпозиум по легочной гипертензии из-за эпидемии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), вызванной применением анорексигенного препарата Аминорекс, где был дан гемодинамический критерий заболевания, предложена простейшая его клиническая классификация и начата организация национальных регистров первичной ЛГ [4]. На последующих симпозиумах (1998, 2004, 2009, 2013 г.г.) расширялась клиническая классификация, дополнялись и расширялись методы лечения ЛГ, а также все больше внимания уделялось поиску этиологических и патогенетических механизмов, играющих роль в развитии различных форм ЛГ [5-8].

Гемодинамическое определение ЛГ

Согласно современным представлениям, нормальное среднее давление в легочной артерии (мДЛА) в покое составляет $14,0 \pm 3,3$ mmHg, а 20 mmHg – верхний его предел в два стандартных отклонения. Долгое время диагноз ЛГ выставлялся на основании мДЛА ≥ 25 mmHg, взятого эмпирически, но у множества пациентов с умеренным его повышением (21-24 mmHg) наблюдалась выраженная клиническая картина и отмечены плохие прогноз и исход болезни. В 2004 году на 3м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в критерии диагностики ЛГ введен показатель уровня мДЛА при нагрузке, составлявший >30 mmHg [9], однако уже на следующем, 4м, он был исключен из-за невысокой диагностической достоверности вследствие наличия большого количества сопутствующих фак-

© К.В. Поляков, 2019

© Университетская Клиника, 2019

торов и множественных осложнений при проведении процедуры [10].

Однако такой показатель как мДЛА, взятый изолировано, недостаточен для диагностики ЛГ, поскольку может быть повышен вследствие увеличения сердечного выброса (СВ) или давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), и поэтому был введен показатель легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), в расчете которого учтены эти величины, подчеркивая необходимость проведения катетеризации правых отделов сердца с обязательным измерением указанных величин (см. табл.) [11].

Обновленная клиническая классификация ЛГ

Основной целью клинической классификации ЛГ явилось распределение по категориям клинических состояний, связанных с ЛГ, основанное на сходных патофизиологических механизмах, клинических проявлениях, гемодинамических характеристиках и ведении больного. Полная клиническая классификация ЛГ, действующая на настоящий момент, приведена ниже:

1. ЛАГ:

1.1. Идиопатическая ЛАГ;

1.2. Наследственная ЛАГ;

1.3. ЛАГ, вызванная лекарственными препаратами и токсинами (доказанная для Амिनорекса, Фенфлюрамина, Дексфенфлюрамина, Бенфлуорекса, метамфетаминов, Дасатиниба и токсического рапсового масла; возможная для кокаина, фенилпропаноламина, 1-триптофана, зверобоя, амфетаминов, интерферона- α и - β , алкилирующих агентов, Босутиниба, противовирусных агентов прямого действия на вирус гепатита С, Лефлуномида, Индирубина (китайское растение кинг-дай);

1.4. ЛАГ, связанная с:

1.4.1. болезнями соединительной ткани;

1.4.2. ВИЧ-инфекцией;

1.4.3. портальной гипертензией;

1.4.4. врожденными пороками сердца;

1.4.5. шистосомозом.

1.5. ЛАГ, поддающаяся длительному лечению блокаторами кальциевых каналов;

1.6. ЛАГ с явными признаками вовлечения вен и капилляров (легочная веноокклюзивная болезнь/легочной капиллярный гемангиоматоз);

1.7. синдром персистирующей ЛГ новорожденных.

2. ЛГ вследствие болезней левого желудочка:

2.1. ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка;

2.2. ЛГ вследствие сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка;

2.3. клапанные дефекты;

2.4. врожденные/приобретенные состояния сердечнососудистой системы, ведущие к посткапиллярной ЛГ.

3. ЛГ вследствие болезней легких и/или гипоксии:

3.1. обструктивные болезни легких;

3.2. рестриктивные болезни легких;

3.3. смешанные обструктивно-рестриктивные болезни легких;

3.4. гипоксия без болезней легких;

3.5. пороки развития легких.

4. ЛГ вследствие закупорки легочной артерии:

4.1. хроническая тромбоэмболическая ЛГ;

4.2. другие причины закупорки легочной артерии:

4.2.1. саркома (низкой или средней степени дифференцировки) или ангиосаркома;

4.2.2. другие злокачественные опухоли (рак почки, матки, эмбриональные опухоли яичек, и др.);

4.2.3. доброкачественные опухоли (лейомиома матки);

Таблица.

Гемодинамические критерии диагностики ЛГ

Вид ЛГ	Показатели	Клинические группы
Прекапиллярная ЛГ	мДЛА >20 mmHg ДЗЛА \leq 15 mmHg ЛСС \geq 3 ед. по Wood	1, 3, 4 и 5
Изолированная посткапиллярная ЛГ	мДЛА >20 mmHg ДЗЛА >15 mmHg ЛСС <3 ед. по Wood	2 и 5
Комбинированная (пре- и посткапиллярная) ЛГ	мДЛА >20 mmHg ДЗЛА >15 mmHg ЛСС \geq 3 ед. по Wood	2 и 5

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; мДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ед. по Wood – единицы по Wood.

4.2.4. артериит без болезни соединительной ткани;

4.2.5. врожденный стеноз легочной артерии;

4.2.6. паразиты (гидатидный эхококкоз).

5. ЛГ с неясным и/или многофакторным механизмом развития:

5.1. болезни крови (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания);

5.2. общие расстройства и болезни обмена веществ (легочной гистиоцитоз из клеток Лангерганса, болезнь Гочера, болезни накопления гликогена, нейрофиброматоз, саркоидоз);

5.3. другие (хроническая почечная недостаточность с/без гемодиализа, фиброзирующий медиастинит);

5.4. сложные врожденные пороки сердца [11].

Патологическая анатомия ЛГ

ЛГ включает группу тяжелых клинических состояний, при которых обструктивная перестройка сосудистого русла легких приводит к повышению ДЛА и ЛСС, что является причиной прогрессирующей правожелудочковой недостаточности. Морфологически, наряду со склерозом крупных артерий эластического типа (главной, долевыми и сегментарными), прослеживаются изменения, происходящие, по большей части, в дистальных артериях мышечного типа диаметром от 500 до 70 μm (гипертрофия и гиперплазия меди и фиброз интимы и адвентиции, тромбоз, плексиформные поражения). Такие артерии легко отличить от вен – четко выраженная медиа, ограниченная внутренней и наружной эластическими мембранами. Малые прекапиллярные артерии диаметром 70-20 μm (артериолы) также вовлекаются в процесс: возможны их потеря, облитерация, аномальная мускуляризация и периваскулярное воспаление [12].

Сложные поражения артерий состоят из следующих элементов: поражение по типу «луковичной шелухи» (концентрический слоистый фиброз интимы), плексиформное и дилатационное поражения, которые обычно располагаются рядом. Плексиформное поражение представляет собой очаговую пролиферацию эндотелиальных каналов, образованных миофибробластами, гладкомышечными клетками и соединительнотканым матриксом, с очаговым расширением и частичным разрушением стенки артерии. Обнаруживается чаще в месте ветвления пре- и интраацинарных артерий, в адвентиции крупных сосудов дистальнее выраженного сужения вследствие фиброза интимы. Дилатационное поражение обычно расположено дистальнее плексиформного [13, 14]. Хотя патофизиологическое значение сложных пора-

жений, характерных для ЛАГ, не выяснено, последние исследования показывают, что они могут быть проявлением возможного формирования анастомозов между легочным и системным кровотоком [12].

Также почти во всех группах ЛГ в процесс вовлечены капиллярное и посткапиллярное венозное русла. Так, при легочной веноокклюзивной болезни, преобладает поражение пресептальных венул и септальных вен, состоящее в фиброзной перестройке интимы вплоть до полного закрытия просвета; возможна гиперплазия гладкомышечных клеток. Такая перестройка венозной части русла часто связана с очаговым расширением и пролиферацией легочных капилляров с формированием двух-трех слоев капилляров в межальвеолярных перегородках (легочной капиллярный гемангиоматоз) [12].

Изменения клеточных регуляторных механизмов

Длительное и всестороннее изучение клеточных аномалий при ЛАГ привело к появлению термина эндотелиальной дисфункции, указывающего на нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в пользу вазоконстрикции, снижение антикоагулянтных свойств, изменения метаболизма, синтез активных форм кислорода, повышенную экспрессию молекул адгезии (E-селектин, межклеточная молекула адгезии 1 – ICAM1, молекула адгезии клеток сосудов 1 – VCAM1) и секрецию различных хемокинов, цитокинов и факторов роста [15]. Последние приводят к нарушению механизмов ангиогенеза и регенерации, что играет ключевую роль в перестройке сосудов. Также точно определено, что нарушение сигнального пути BMPR2 (ген, кодирующий белок костного морфогенетического рецептора 2 типа, представитель семейства трансформирующих факторов роста β (TGF- β)) неблагоприятно влияет на барьерную функцию эндотелия, метаболизм, воспаление и его разрешение; наблюдаются расщепление и слияние митохондрий, сохраняются поврежденные участки ДНК вследствие нарушения ее восстановления.

Нарушение сигнального пути BMPR2 не обошло стороной и гладкомышечные и адвентициальные клетки легочных сосудов – снижение количества белка BRCA1 приводит к усилению регулирующей роли поли(АДФ-рибоза)-полимеразы-1 (PARP1) в ответ на усиление влияния факторов повреждения ДНК, что позволяет клеткам противостоять влияниям окружающей среды, снижая последствия повреждения ДНК, приводя митохондрии в «режим выживания».

Снижение же регуляторной функции miRNA-124 ведет к усилению функции фактора сшива-

ния РНК – связывающего полипиримидиновые участки белка-1 (РТВР1) как в гладкомышечных клетках, так и в фибробластах. РТВР1 регулирует сшивание изоформ мышечной пируват-киназы, увеличивая накопление неактивной ее формы 2, усиливающей гликолиз, пролиферацию и сопротивление апоптозу даже в аэробных условиях. Также описаны изменения, касающиеся путей апоптоза, влияния воспалительных факторов, в частности интерлейкинов, эпителиально-мезенхимального перехода. Возможность влияния на эти и другие изменения, в том числе с помощью лекарственных средств, открывает большие перспективы в лечении ЛГ/ЛАГ, в связи с чем в настоящее время выполняется множество клинических исследований [12, 16].

Генетика и геномика ЛАГ

В конце прошлого века совершенствование методов исследований генома позволило изучить новые аспекты генетической предрасположенности в семьях с ЛАГ, что явилось движущим фактором в пересмотре классификации ЛАГ на 3м всемирном симпозиуме по легочной гипертензии [17]. Так, в 2000 году генетический анализ лиц с семейным анамнезом ЛАГ позволил определить гетерозиготные мутации в BMPR2. Впоследствии такие мутации были выявлены в некоторых случаях идиопатической ЛАГ [17, 18].

На настоящий момент установлено, что мутации в BMPR2 имеются в 70-80% случаев семейной (наследственной) ЛАГ и 10-20% идиопатической ЛАГ. У людей с диагностированной у более, чем одного члена семьи ЛАГ, но без мутации BMPR2 выявлена мутация в CAV1, кодирующем caveolin-1 (выявляется также у детей раннего возраста с липодистрофией и ЛАГ). Также определена мутация KCNK3 (элемент подсемейства К калиевых каналов-3), кодирующем калиевые каналы, определяющие мембранный потенциал и тонус легочных сосудов. При сравнении групп с манифестацией ЛАГ в детстве и взрослом возрасте обнаружены делеция и мутация с потерей функции в TBX4 (T-box 4) – гене, который также связан с синдромом малого надколенника. Его мутация – одна из наиболее частых генетических причин ЛАГ у детей и предполагает, что ЛАГ – «болезнь развития», если развивается в раннем детстве. Также тяжелая ЛАГ развивается в семьях с наследственной геморрагической телеангиоэктазией (синдром Рандю-Ослера-Вебера) и связана с мутациями ACVRL1 (ALK1) и ENG (эндоглина). Мутации во всех приведенных генах наследуются аутосомно-доминантно с неполной пенетрацией, что предполагает наличие дополнительных генетических, эпигенетических и/или факторов внешней среды [19]. В 2014 году была обнаружена биаллель-

ная мутация в EIF2AK4, гене, кодирующем 2α-киназу эукариотического фактора инициации трансляции-4, как причина наследственного легочного капиллярного гемангиоматоза и легочной веноокклюзивной болезни, наследуемая обычно аутосомно-рецессивно с почти полной пенетрацией в отличие от других форм ЛАГ, что позволяет диагностировать их без необходимости взятия биопсии легочной ткани. Описанные мутации ведут к проявлению различных эффектов, среди которых описаны изменения, касающиеся нарушения апоптоза, усиления пролиферации, изменения влияния воспалительных факторов, в частности интерлейкинов, активации эпителиально-мезенхимального перехода. Знание описанных изменений помогает в диагностике и прогностической оценке течения болезни, а также открывает перспективы поиска методов лечения [20].

Диагностика ЛГ

Диагностика ЛГ проводится по классической схеме, включающей сбор анамнеза, в том числе семейного, и жалоб больного, физикальных, лабораторных и инструментальных, включая инвазивные, исследований [21, 22]. Новые методы – вентиляционно-перфузионная монофотонная эмиссионная компьютерная томография, двуэнергетическая компьютерная томография, объемный динамический магнитный резонанс с контрастом и функциональный магнитный резонанс – обладают высокой чувствительностью и позволяют оценить как морфологические, так и перфузионные нарушения, что, наряду с возрастающей значимостью генетического консультирования, помогает точнее определиться с методами лечения и прогнозом заболевания [23]. Отмечено, что ЛГ, развивающаяся вследствие патологии левого желудочка, легких, закупорки легочной артерии и других болезней (клинические группы 2, 3, 4 и 5 соответственно по приведенной классификации) имеет более неблагоприятный прогноз и ограниченные методы лечения, и поэтому общая схема диагностики может быть модифицирована для каждой группы заболеваний [24-26].

Медикаментозно лечение ЛГ

Медикаментозно лечение ЛГ было одобрено и включено в лечебные алгоритмы уже после III Всемирного симпозиума по ЛГ и направлено на три главных регуляторных пути функционирования эндотелия: простаглицлиновый и оксида азота (NO), активность которых снижена, и эндотелиновый, активность которого повышена у больных с ЛАГ. Такой дисбаланс вазоактивных медиаторов играет решающую роль в развитии и прогрессировании пролиферативных изменений в мелких легочных артериях, что, при от-

сутствии лечения, может оказаться фатальным, а действие применяемых разными путями (внутривенно, подкожно, перорально и ингаляционно) лекарственных препаратов (аналоги простациклина, агонисты его рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы, а также антагонисты рецепторов эндотелина) направлено на восстановление нарушенного баланса [27-29].

Последние 15 лет прогресс в медикаментозном лечении ЛГ сводился к разработке и апробации новых препаратов и стратегий комбинированного лечения, а также расширению подходов к лечению, базирующихся на системном анализе реакции на лечение [30].

Кроме медикаментозного лечения для лече-

ния ЛАГ применяются хирургические методы: эндартериэктомия, предсердная септостомия, а также пересадка легких и комплекса «сердце-легкие» в случаях, не поддающихся лечению другими методами [31-33].

Все последние описанные достижения отражены в национальных клинических рекомендациях и успешно применяются на практике [34]. Но, к большому сожалению, несмотря на прогресс, достигнутый в лечении, некоторые формы ЛАГ остаются неуклонно прогрессирующими и приводящими к фатальному исходу состояниями, т.е., по сути неизлечимыми на текущий момент, что заставляет специалистов разных областей искать, разрабатывать и применять новые методы диагностики и лечения.

К.В. Поляков

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

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОТ АВЕЛ АЙЕРЗА ДО НАШИХ ДНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В приведенном обзоре представлены краткая историческая справка и современное состояние проблемы легочной гипертензии – группы тяжелых состояний, характеризующихся обструктивной перестройкой сосудистого русла легких, приводящей к прогрессирующей правожелудочковой недостаточности. Отмечено, что, несмотря на прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагно-

стике и лечении, некоторые формы болезни остаются на текущий момент неизлечимыми, что является стимулом для специалистов разных областей для разработки и применения новых методов диагностики и лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, классификация, диагностика, лечение.

К. V. Polyakov

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

PULMONARY HYPERTENSION: FROM ABEL AYERZA TILL NOWADAYS (LITERATURE REVIEW)

Brief historical background and state-of-the-art state of pulmonary hypertension – group of severe conditions characterized by obstructive remodeling of pulmonary vascular bed resulting in progressive right heart failure is presented in the review. It's marked that despite of the progress achieved in understanding of pathogenesis, di-

agnostics and treatment some forms of the disease are still incurable at this time which is the stimulus for different specialists for elaboration and application of new methods of diagnostics and treatment.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, classification, diagnostics, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazzei J.A., Mazzei M.E. A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. Eur. Respir. Rev. 2011; 20 (122): 220-221. doi:10.1183/09059180.00006811
2. Heath Donald, Edwards Jesse E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation. 1958; 18: 533-547. doi:10.1161/01.CIR.18.4.533
3. Wagenvoort C.A., Wagenvoort Noeke Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation. 1970; 42: 1163-1184.

REFERENCES

1. Mazzei J.A., Mazzei M.E. A tribute: Abel Ayerza and pulmonary hypertension. Eur. Respir. Rev. 2011; 20 (122): 220-221. doi:10.1183/09059180.00006811
2. Heath Donald, Edwards Jesse E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation. 1958; 18: 533-547. doi:10.1161/01.CIR.18.4.533
3. Wagenvoort C.A., Wagenvoort Noeke Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation. 1970; 42: 1163-1184.

4. Hatano S., Strasser T. eds. Primary pulmonary hypertension: Report on a WHO meeting. 1973, October 15-17; Geneva; Switzerland. WHO: Geneva; 1975. ISBN 92 4 156044 4 URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39094/9241560444_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения 1.03.2019).
5. Galiè Nazzareno, Rubin Lewis J. Introduction: new insights into a challenging disease: a review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl): S1. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.003
6. Humbert M., McLaughlin V.V. The 4th world Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S1-2. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.013
7. Galiè Nazzareno, Simonneau Gerald. The 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.030>
8. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1802148. doi:10.1183/13993003.02148-2018
9. Barst R.J. Evaluation and treatment for angina in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med.* 2004; 116 (6): 427-428. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.002
10. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M., Loyd J.E., Manes A., McGoon M., Naeije R., Olschewski H., Oudiz R.J., Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
11. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
12. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018
13. Pietra et al. Histopathology of Pulmonary Hypertension. *JACC.* 2004; 43 (12 Suppl S): 25S-32S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.033
14. Stewart S., Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology.* 2009, 54: 104-116. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03180.x
15. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L., Stenmark K.R., MacLean M.R., Lang I.M., Christman B.W., Weir E.K., Eickelberg O., Voelkel N.F., Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43 (12 Suppl S): 13S-24S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.029
16. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801908. doi:10.1183/13993003.01908-2018
17. Newman J.H., Trembath R.C., Morse J.A., Grunig E. et al. Genetic basis of pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 33S-39S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.028
18. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G., Geraci M.W. et al. JACC Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S32-42. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.015
19. Soubrier F., Chung W.K., Machado R., Grünig E. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D13-21. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.035
20. Morrell N.W., Aldred M.A., Chung W.K., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801899. doi:10.1183/13993003.01899-2018
21. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., Sitbon O., Krowka M.J., Olschewski H., Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 40S-47S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.032
4. Hatano S., Strasser T. eds. Primary pulmonary hypertension: Report on a WHO meeting. 1973, October 15-17; Geneva; Switzerland. WHO: Geneva; 1975. ISBN 92 4 156044 4 URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39094/9241560444_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения 1.03.2019).
5. Galiè Nazzareno, Rubin Lewis J. Introduction: new insights into a challenging disease: a review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl): S1. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.003
6. Humbert M., McLaughlin V.V. The 4th world Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S1-2. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.013
7. Galiè Nazzareno, Simonneau Gerald. The 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D1-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.030>
8. Galiè N., McLaughlin V.V., Rubin L.J., et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1802148. doi:10.1183/13993003.02148-2018
9. Barst R.J. Evaluation and treatment for angina in pulmonary arterial hypertension. *Am J Med.* 2004; 116 (6): 427-428. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.002
10. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M., Loyd J.E., Manes A., McGoon M., Naeije R., Olschewski H., Oudiz R.J., Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
11. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
12. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018
13. Pietra et al. Histopathology of Pulmonary Hypertension. *JACC.* 2004; 43 (12 Suppl S): 25S-32S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.033
14. Stewart S., Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology.* 2009, 54: 104-116. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.03180.x
15. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L., Stenmark K.R., MacLean M.R., Lang I.M., Christman B.W., Weir E.K., Eickelberg O., Voelkel N.F., Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43 (12 Suppl S): 13S-24S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.029
16. Sitbon O., Gombert-Maitland M., Granton J. et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801908. doi:10.1183/13993003.01908-2018
17. Newman J.H., Trembath R.C., Morse J.A., Grunig E. et al. Genetic basis of pulmonary hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 33S-39S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.028
18. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G., Geraci M.W. et al. JACC Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl S): S32-42. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.015
19. Soubrier F., Chung W.K., Machado R., Grünig E. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl D): D13-21. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.035
20. Morrell N.W., Aldred M.A., Chung W.K., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801899. doi:10.1183/13993003.01899-2018
21. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., Sitbon O., Krowka M.J., Olschewski H., Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 40S-47S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.032

22. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
23. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018
24. Vachiéry J.-L., Tedford R.J., Rosenkranz S. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018
25. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018
26. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018
27. Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M., Vizza C.D., Olschewski H., Sitbon O., Barst R.J. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):56S-61S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.036
28. Channick R.N., Sitbon O., Barst R.J., Manes A., Rubin L.J. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 62S-67S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.042
29. Ghofrani H.A., Pepke-Zaba J., Barbera J.A., Channick R. et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 68S-72S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.031
30. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., Grünig E. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53 1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018
31. Klepetko W., Mayer E., Sandoval J. et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 73S-80S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.039
32. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S67-77. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.016
33. Hoepfer M.M., Benza R.L., Corris P. et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018
34. Легочная гипертензия. Клинические рекомендации [ID: КР158] / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136> (дата обращения 1.03.2019).
22. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., Hoepfer M.M. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S55-66. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.011
23. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018
24. Vachiéry J.-L., Tedford R.J., Rosenkranz S. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018
25. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801914. doi:10.1183/13993003.01914-2018
26. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018
27. Badesch D.B., McLaughlin V.V., Delcroix M., Vizza C.D., Olschewski H., Sitbon O., Barst R.J. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):56S-61S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.036
28. Channick R.N., Sitbon O., Barst R.J., Manes A., Rubin L.J. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 62S-67S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.042
29. Ghofrani H.A., Pepke-Zaba J., Barbera J.A., Channick R. et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 68S-72S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.031
30. Galiè N., Channick R.N., Frantz R.P., Grünig E. et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53 1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018
31. Klepetko W., Mayer E., Sandoval J. et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 73S-80S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.039
32. Keogh A.M., Mayer E., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1, Suppl S): S67-77. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.016
33. Hoepfer M.M., Benza R.L., Corris P. et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018
34. Legochnaya gipertenziya. Klinicheskie rekomendatsii [ID: KR158] / Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertenzii. 2016. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136> (data obrashcheniya 1.03.2019) (in Russian).

УДК 615.357+599.323.45-092

В.В. Глинкин, И.В. Василенко, В.А. Клемин

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ КРЫСЫ ДЕКСАМЕТАЗОНА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Глюкокортикостероиды – гормоны, синтезируемые корой надпочечников. Они влияют на большинство клеток организма. Выработка гормонов надпочечников находится под контролем ЦНС и тесно связана с функцией гипофиза [6]. Гормоны задерживают в организме натрий и воду на фоне потери калия, в кишечнике тормозят всасывание кальция, способствуют выходу последнего из костной ткани и выведению его с мочой. Глюкокортикоиды повышают сенсорную чувствительность и возбудимость нервной системы, участвуют в осуществлении стрессовых реакций, влияют на психику человека [2].

Терапевтическая эффективность глюкокортикоидов нарастает при увеличении дозы и частоты приема, но в равной степени возрастает и выраженность осложнений [1]. В настоящее время полностью избежать побочных эффектов при проведении терапии гормонами нельзя [4].

Увеличение дозы гормонов в организме является стрессовой ситуацией для организма и приводит к неблагоприятным последствиям. Установлено, что стрессорные стимулы активируют все сигналы, исходящие из центральной нервной системы, что осуществляется сетью сложных ответов эндокринной и иммунной систем [5]. Возможно предположить, что изменение уровня гормонов глюкокортикостероидов в организме оказывает влияние на зубы, приводя к возникновению зубочелюстной патологии.

Однако, причины декальцинации твёрдых тканей зубов могут быть связаны как с угнетением защитных свойств слюны, так и с функциональным состоянием клеток пульпы зуба, обеспечивающих трофику твёрдых тканей [3]. В тоже время общеизвестным является тот факт, что любой стресс приводит к дисбалансу в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе.

Цель работы: выяснить, какие изменения происходят в организме крыс, и в частности в ее зубах, при введении в ее организм дексаметазона в адекватной терапевтической для человека дозе.

В организм самца белой беспородной крысы весом 200-250 гр вводили дексаметазон в адекватной терапевтической для человека дозе 0,25 мг/кг веса в течении 30 дней 1 раз в 2 дня.

Бали исследованы следующие органы самца белой беспородной крысы: почки, надпочечники, селезенка, щитовидная и паращитовидные железы, зубы.

Материал изучали с помощью светового микроскопа Olympus BX-40.

Организм крысы подвергался фармакологическому, в частности гормональному, стрессу. В результате патоморфологических исследований нами были выявлены следующие изменения в исследуемых органах. В почках наблюдали геморрагический экссудат в капсуле клубочков. Во всех клубочках выявлено резкое полнокровие, очаговый мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит. В эпителии канальцев тяжелая вакуольная дистрофия вплоть до некроза, в основном в корковом слое. В строме изменений нет (рис. 1.).

Кора надпочечников резко утолщена, в ее клетках выраженное накопление липидов. В мозговом слое в клетках вакуоли. Этот слой слабо представлен – атрофирован. В клетках базофильный секрет (рис. 2.).

В щитовидной железе тяжелые изменения. Жидкий коллоид в просвете тиреоидных фолликулов. Тяжелая вакуольная дистрофия вплоть до некроза эпителия фолликулов со слущиванием клеток в просвет. Дистрофия и некроз отдельных клеток паращитовидных желез.

В селезенке тяжелейшее полнокровие. Сосуды утолщены за счет склероза так, что вытеснена лимфоидная ткань. Гиалиноз в сосудах, особенно мелких артериолах.

Для исследования брали фронтальные зубы на обеих челюстях. В биоптате зуба верхней челюсти в периодонте хроническое воспаление с

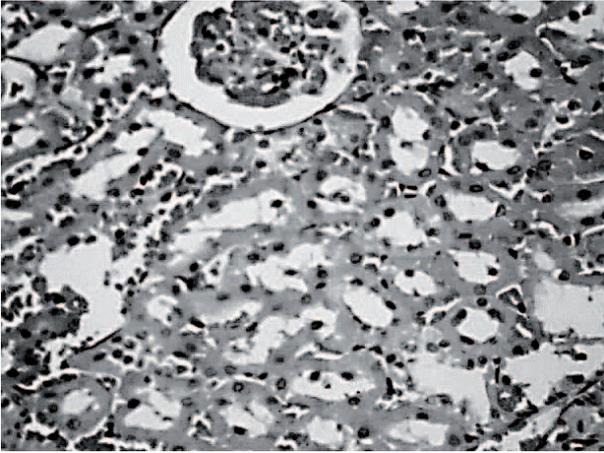


Рис. 1. Почка. Очаговая пролиферация мезангиальных клеток в клубочках. В эпителии канальцев дистрофия и некроз единичных и значительных групп клеток вплоть до сохранности единичных клеток. Окраска гематоксилином с эозином, $\times 400$.

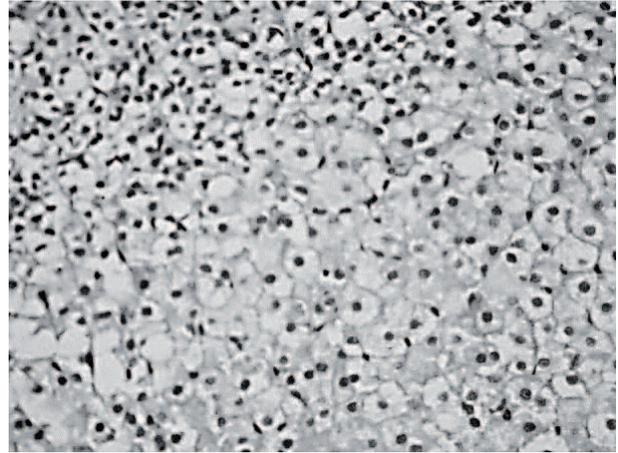


Рис. 2. Надпочечники. Накопление липидов в клетках коры надпочечников, что свидетельствует о высокой функциональной активности. Окраска гематоксилином с эозином $\times 400$.

резко выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с разрастанием вокруг грануляционной ткани, созревающей в волокнистую и рубцовую соединительную ткань. Вблизи зуба разрастание незрелой волокнистой соединительной ткани богатой клетками, кнаружи от зуба число клеток уменьшается, а число волокнистых структур увеличивается, вплоть до образования рубцовой соединительной ткани. Вблизи зуба волокнистая соединительная ткань богата молодыми клетками, дальше от корня фибробласты приобретают более вытянутую форму, они более зрелые, вырабатывающие коллаген. В эмали зуба изменений нет. Дентинные каналы не изменены, четкие, тесно прилегающие друг к другу. В пульпе пролиферативное воспаление и изредка кровоизлияния. Клетки в основном незрелые, ядра крупные с узким ободком цитоплазмы. В центре пульпы созревающие фибробласты, а по периферии молодые. Местами видны сосуды.

На нижней челюсти в десне многослойный плоский эпителий слегка утолщен, местами единичные выпячивания в подлежащую ткань. В периодонте очаговое негнойное воспаление с единичными группами лимфоцитов и разрастанием волокнистой соединительной ткани – это пролиферативный компонент воспаления. В периодонте вблизи тканей зуба клетки более мо-

лодые с ядрами полигональной, округлой формы, а ближе к периферии фибробласты приобретают более вытянутую форму, вырабатывают коллаген – это рубцовая волокнистая соединительная ткань. Фиброзная ткань в периодонте является результатом воспаления. В эмали зуба изменений нет. Дентинные каналы не изменены. В единичных дентинных каналах микрофлора на небольшом протяжении. В пульпе рубцовая волокнистая соединительная ткань. По периферии пульпы более молодая соединительная ткань, фибробласты округлой формы с крупными ядрами. К центру пульпы размеры ядер постепенно уменьшаются, клетки становятся вытянутой формы с заостренными концами, т.е. фибробласты созревают в фиброциты и здесь много коллагена – волокнистой соединительной ткани, по сути рубцовой.

Выводы

Таким образом можно сделать выводы, что изменения, происходящие в организме крысы, вызванные введением большого количества глюкокортикостероидов, затрагивают все жизненно важные органы, в том числе и зубы. Изменения носят дистрофический характер. Причем патологические изменения в зубе изначально происходят в пульпе.

В.В. Глинкин, И.В. Василенко, В.А. Клемин

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

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ КРЫСЫ ДЕКСАМЕТАЗОНА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Глюкокортикостероиды, синтезируемые корой надпочечников, влияют на большинство клеток организма. Увеличение дозы гормонов в организме является стрессовой ситуацией для организма и приводит к неблагоприятным последствиям. Установлено, что стрессорные стимулы активируют все сигналы, исходящие из центральной нервной системы, что осуществляется сетью сложных ответов эндокринной и иммунной систем. Возможно предположить, что изменение уровня гормонов глюкокортикостероидов в организме оказывает влияние на зубы, приводя к возникновению зубочелюстной патологии. В результате патоморфологических исследований органов белой беспородной крысы, подвергшейся в течение

месяца воздействию дексаметазона и формотерола в адекватных для человека дозах, нами были выявлены тяжелые дистрофические изменения в исследуемых органах.

Таким образом можно сделать выводы, что изменения, происходящие в организме крысы, вызванные введением большого количества глюкокортикостероида и бета-адреномиметического средства, затрагивают все жизненно важные органы, в том числе и зубы. Причем патологические изменения в зубе изначально происходят в пульпе.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, дистрофический характер изменений.

V.V. Glinkin, I.V. Vasilenko, V.A. Klemmin

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

MORPHOLOGICAL CHANGES IN TISSUES WITH THE INTRODUCTION OF PHARMACEUTICAL DOSES OF DEXAMETHASONE INTO THE RAT'S BODY. CLINICAL CASE

Glucocorticosteroids, synthesized by the adrenal cortex, affect most cells in the body. An increase in the dose of hormones in the body is a stressful situation for the body and leads to adverse effects. It has been established that stress stimuli activate all signals, emanating from the central nervous system, which is carried out by a chain of complex responses of the endocrine and immune systems. It appears probable that a change in the level of hormones glucocorticosteroids in the body affects the teeth, leading to the emergence of dentoalveolar pathology. As a result of pathomorphological studies

of the white outbred rat's organs, was exposed to impact of dexamethasone and formoterol in adequate for humans doses for a month, we detected severe dystrophic changes in the organs under investigation.

Thus, it can be concluded that changes in the rat's body, caused by the introduction of a large amount of glucocorticosteroid and beta-adrenomimetic means, affect all vital organs, including teeth. Moreover pathological changes in the tooth initially occur in the pulp.

Key words: glucocorticosteroids, dystrophic nature of changes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Глюкокортикостероиды: клиническое применение: Пособие для врачей. Харьков; 1995. 42.
2. Функции надпочечников. В кн.: Ткаченко Б. И., ред. Основы физиологии человека. СПб.: Международный фонд истории науки; 1994; Т. 1: 178—183.
3. Островская И. Г. Влияние стресса на метаболические процессы в пульпе зуба (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008. 19.
4. Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R., Ballow J.E. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Annals of internal medicine*. 1993; 119 (12): 1198-1208.
5. Melmed S. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In : E. Braunwald (eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001: 2029-2052.
6. Фармакологическая группа – глюкокортикостероиды. URL : https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_287.htm (Дата обращения:18.01.2018).

REFERENCES

1. Bereznyakov I.G. Glyukokortikosteroidy: klinicheskoe primeneniye : Posobie dlya vrachey [Glucocorticosteroids: clinical use: A grant for doctors]. Harkov; 1995. 42 (in Russian).
2. Funktsii nadpochechnikov [Functions of adrenals]. V kn.: Tkachenko B. I., red. *Osnovy fiziologii cheloveka*. SPb.: Mezhdunarodnyy fond istorii nauki; 1994; T. 1: 178—183 (in Russian).
3. Ostrovskaya I. G. Vliyanie stressa na metabolicheskie protsessy v pulpe zuba (eksperimentalnoye issledovanie) [Influence of a stress on metabolic processes in a tooth pulp (pilot study)]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2008. 19 (in Russian).
4. Boumpas D.T., Chrousos G.P., Wilder R.L., Cupps T.R., Ballow J.E. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Annals of internal medicine*. 1993; 119 (12): 1198-1208.
5. Melmed S. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In : E. Braunwald (eds.). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill; 2001: 2029-2052.
6. Farmakologicheskaya gruppya – glyukokortikosteroidy [Pharmacological group – glucocorticosteroids]. Available at: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_287.htm (accessed: 18.01.2018).

УДК 616.153.455-008.64-06:615.276+615.015.12

Е.А. Чебалина, В.Н. Жидких, А.И. Салоникиди, А.А. Соколова

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

СЛУЧАЙ ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Лекарственное повреждение печени является обычным побочным эффектом, встречающимся в клинической практике, поскольку огромное количество соединений, метаболизируется в микросомах печени. Наиболее неблагоприятным клиническим проявлением является фульминантная печеночная недостаточность, когда у пациентов, не имеющих в анамнезе заболеваний печени, развивается коагулопатия, гипогликемия, печеночная энцефалопатия, желтуха и другие проявления печеночной недостаточности.

Ацетаминофен, также известный как парацетамол (в Европе и других районах мира), АРАР (в США), или N-ацетил-п-аминофенол, является одним из наиболее часто используемых соединений во всем мире. Начиная с 1955 года его использование в качестве антипиретического или анальгетического препарата было доминирующим, в том числе и из-за его дешевизны и общедоступности [1]. Парацетамол содержится более чем в 500 препаратах, продаваемых без рецепта, включая лекарственные препараты для детей, а также входит в состав многих лекарственных средств, назначаемых по рецепту [2].

Препарат рекламируется Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США, как безопасное в дозах до 4000 мг каждые 24 часа средство, и потребление в такой дозе обычно не приводит к каким-либо токсическим эффектам [3, 4].

Сообщения о случаях гепатотоксичности, вызванной ацетаминофеном, впервые появились в середине 1980-х годов, и с тех пор отмечается растущая частота заболеваемости. Имеются многочисленные сообщения, что парацетамол является одним из самых распространенных фармацевтических продуктов, вызывающих лекарственное поражение печени [1, 3-6]. Хотя и отмечалось, что дозы парацетамола, вызывающие печеночную недостаточность, обычно превышают 150 мг/кг, в последнее время все большее число сообщений указывает на то, что и более низкие дозы ацетаминофена могут привести к острому поражению печени и печеночной недостаточности [1, 3-5].

В США ежегодно в больницы поступают около 30 000 пациентов для лечения проявлений гепатотоксичности парацетамола [7]. При том, что у большинства пациентов развиваются легкие побочные реакции, такие как гепатит, холестаза или асимптоматический рост ферментов печени, по оценкам, гепатотоксичность ацетаминофена отвечает за почти половину случаев острой печеночной недостаточности [1, 3, 4, 6].

Более того, исследования показали, что 29% пациентов с острой печеночной недостаточностью, обусловленной токсичностью парацетамола, подвергаются трансплантации печени, и что эти случаи имеют 28% смертности [1, 3, 4].

Клинические проявления передозировки ацетаминофена в первые часы после приема препарата характеризуется неспецифическими симптомами: тошнотой, рвотой, недомоганием, летаргией, потливостью. При отсутствии терапии в течение 72-96 часов после первичной передозировки парацетамола отмечается повышение АСТ и АЛТ в сочетании с желтухой, энцефалопатией, гипогликемией, коагулопатией и лактоацидозом. На этом этапе происходит максимальное поражение печени, которое характеризуется самым высоким риском смертности. Гибель больных чаще всего связана с полиорганной недостаточностью, которая может включать отек мозга, почечную недостаточность, выраженную гипогликемию, коагулопатию и лактоацидоз [5, 7-10].

Одним из грозных проявлений гепатотоксичности парацетамола, является гипогликемия. FDA США в своем отчете, основанном на исследовании 203 883 человек, имевших побочные эффекты при приеме препаратов с ингредиентами ацетаминофена, указывает, что 925 из них (0,5%) имели гипогликемию. В отчете отмечается, что гипогликемия чаще встречается у лиц, которые употребляют препараты парацетамола, особенно у женщин, старше 60 лет, которые принимали ацетаминофен в течение 1 ме-

сыца, а также сочетали медикаментозное лечение с аспирином и имели сахарный диабет 2 типа. [11]

Левин и др. установили, что у пациентов с ацетаминофен-индуцированной печеночной недостаточностью даже один эпизод гипогликемии был очень высоко информативным предиктором смерти, а сочетание гипогликемии, коагулопатии и лактоацидоза является надежным критерием для прогнозирования смерти или трансплантации печени [12, 13].

Наиболее важным определяющим фактором как в развитии, так и в тяжести гепатотоксичности парацетамола является доза препарата, однако некоторые авторы утверждают, что время от приема парацетамола до начала терапии N-ацетилцистеином (НАС) одинаково, если не более, важно [14-17].

Кроме того, известен целый ряд других факторов, влияющих на развитие и тяжесть поражения печени при приеме парацетамола: возраст, образ питания, хронический гепатит в анамнезе, одновременное употребление препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (изониазид, рифампицин, противосудорожные средства и т.д.), генетическая предрасположенность, истощение, хроническая сердечно-легочная недостаточность, беременность [4, 14, 15, 17-21]. Особенно чувствительны к токсическому действию парацетамола пациенты с «алкогольной историей» (алкоголизм, бытовое пьянство, прием алкоголя), что связано с индукцией изоэнзимов цитохрома P-450 и истощением резервов глутатиона, а также активацией продукции ферментов, ответственных за синтез NAPQI и повреждение печени у них может произойти после приема парацетамола даже в рекомендуемых дозах [22-25].

Отмечена также чрезвычайно широкая индивидуальная изменчивость чувствительности к парацетамолу. Как минимум у 20% лиц с токсическими уровнями данного вещества в крови поражение печени отсутствует, а у лиц с повышенной чувствительностью могут наблюдаться токсические эффекты и при низких дозах ацетаминофена (в некоторых случаях острое повреждение печени наблюдается даже при приеме менее 2,5 г/сутки) [26].

В качестве примера гепатотоксического действия парацетамола с развитием гипогликемии, мы хотим привести описание случая из нашей клинической практики.

Пациент А., 1978 года рождения, был доставлен в инфекционное отделение на 4-й день болезни 04.01.2017 г. в 04:00 в тяжелом состоянии в сопровождении родственников. Самостоятельно жалоб изложить не может.

Из анамнеза со слов родственников установлено, что пациент заболел остро с повышения температуры тела до 39°C, головной боли, общей слабости, сухого кашля, ломоты в теле, заложенности носа. В течение последующих 4-х дней состояние без существенной динамики: сохранялась высокая температура в пределах 38,5-39°C и вышеперечисленные жалобы. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно, принимал парацетамол (по 0,5 г 3-4 раза в сутки) в течение 4-х дней. Из анамнеза жизни установлено, что в течение недели отмечалось употребление алкоголя.

На четвертые сутки болезни, в связи с резким нарушением сознания и появлением судорог был доставлен в инфекционное отделение. При поступлении зафиксирована спутанность сознания, психомоторное возбуждение и галлюцинаторный синдром, заторможенность. В месте, времени и личности не ориентирован. Выраженные симптомы интоксикации, температура тела 37,5-38°C. Кожные покровы обычной окраски, влажные, сыпи нет, склеры иктеричны. Имеются явления ринита. Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Аускультативно в легких везикулярное дыхание с жестким оттенком, несколько ослаблено в нижних отделах, выслушиваются единичные сухие хрипы. SaO₂ = 92%. ЧДД – 24 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД 90/70 мм рт. ст. Пульс – 116 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 1-2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Перистальтика выслушивается. Перитонеальных знаков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Ригидность мышц шеи. ОНС, патологические рефлекссы отсутствуют. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Отмечаются судороги, отеков нет.

В приемном отделении, учитывая анамнез заболевания, эпидситуацию (зимний период времени и подъем заболеваемости гриппом), лихорадку, головную боль, кашель, явления интоксикации, а также возникновение на этом фоне нарушения сознания, судорог и ригидности мышц шеи, установлен предварительный диагноз «грипп, осложненный менингоэнцефалитом».

Больному назначена дезинтоксикационная, антибактериальная противоотечная, противовоспалительная и противосудорожная терапия. В отделении больной обследован. Клинические и лабораторные данные больного при поступлении и в динамике в последующие дни лечения и обследования представлены в таблице.

При обследовании в 1-й день лечения в стационаре (4-й день болезни): биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креати-

Таблица.

Данные лабораторных и объективного исследования

Показатель	Дни болезни/дни пребывания в стационаре			
	4-й/1-й	5-й/2-й	7-й/4-й	10-й/7-й
Общий анализ крови				
Эритроциты, Т/л	3,8	3,7	3,8	3,9
Гемоглобин, г/л	118	115	120	124
ЦП	1,0	0,97	0,94	0,98
СОЭ, мм/ч	28	24	18	12
Тромбоциты, Г/л	132	151	164	236
Лейкоциты, Г/л	11,8	10,5	9,8	8,8
- базофилы, %	1	-	-	-
- эозинофилы, %	-	-	-	1
- миелоциты, %	-	1	1	2
- метамиелоциты, %	-	1	2	2
- палочкоядерные, %	21	15	16	18
- лимфоциты, %	12	12	14	18
- моноциты, %	5	4	3	5
- сегментоядерн., %	61	67	61	52
- бластные клетки	-	-	2	2
Биохимические показатели крови				
Общий белок, г/л	60	58	60	62
Мочевина, ммоль/л	8,5	7,8	8,1	6,9
Креатинин, мкмоль/л	98	112	89	89
Глюкоза, ммоль/л	2,2 – 2,7	2,9 – 3,1	3,2 – 3,5	3,5 – 3,9
Билирубин общий, мкмоль/л	26	32	21	19
- прямой	22	26	18	16
- не прямой	4	6	3	3
АЛТ, Е/л	250	264	186	82
АСТ, Е/л	80	76	79	53
Амилаза крови, Е/л	389	328	231	186
ПТИ, %	80	81		
АЧТВ, сек.	47			
Фибриноген, г/л	8,05	7,6	5,8	4,6
Общий анализ мочи				
Плотность мочи, кг/л	1015	1008	1009	1018
Белок в моче, г/л	0,05	0,19	0,49	0,05
Сахар, ммоль/л	отр.	отр.	отр.	отр.
Лейкоциты в п/зр	2-3	3-4	2-4	0-1
Эритроциты в п/зр	0-1	1-3	3-4	1-3
Цил. гиалиновые.	-	-	-	-
Цил. зернистые	-	-	-	-
Ацетон	отр.	отр.	отр.	отр.
СМЖ				
Цитоз, кл/мм ³	2			
Белок, мг/л	400			
Объективное исследование				
АД, мм рт. ст.	90/70	100/70	120/80	120/80
Пульс, уд./мин.	116	92	84	86
ЧДД, в мин.	24	20	20	18
SaO ₂ (%)	92	92	94	94

нин, билирубин, без значительных изменений. Отмечалось повышение АЛТ в 5 раз, АСТ в 2 раза. Общий анализ мочи без патологии, ацетон в моче не обнаружен. При исследовании спинномозговой жидкости патологических изменений не выявлено. Определялся низкий уровень глюкозы крови – 2,2-2,7 мкмоль/л.

Отсутствие изменений воспалительного характера в результатах исследования спинномозговой, дали основание исключить диагноз менингит. А на основании низкого уровня глюкозы в крови и имеющейся клинической картины заболевания, заподозрена гипогликемическая кома.

Пациент осмотрен эндокринологом: наследственность по сахарному диабету не отягощена, ранее сахарным диабетом не болел, глюкоза крови в пределах 2,2-2,7 ммоль/л. Заключение: гипогликемическая кома. Назначено внутривенное введение глюкозы.

На 2-й день лечения в стационаре состояние больного улучшилось, восстановилось сознание, регрессировали судороги и менингеальные знаки, однако сохраняется заторможенность. Периодически отмечается повышение температуры тела до 37,2-37,4°C в вечернее время, кашель, головная боль, головокружения, слабость, ЧДД 18 в мин., пульс 82 уд. в мин., АД 110/70 мм рт. ст. Печень на 1,5 см ниже реберной дуги, эластичной консистенции. Содержание глюкозы крови поднялось до уровня 2,9-3,1 ммоль/л.

Произведено УЗИ органов брюшной полости,

при котором выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, хронический холестазит, макролиты обеих почек.

На протяжении последующих 5-ти дней лечения больного в стационаре состояние его улучшалось. Нормализовались показатели гемограммы (лейкоциты снизились, СОЭ нормализовалась, тромбоциты повысились) биохимических исследований и непосредственно уровня глюкозы в крови, снизилась, однако сохранялась повышенная АЛТ. Обследования на маркеры вирусных гепатитов (АТ HCV, ПЦР РНК HCV, HBsAg HBV, АТ Ig M HAV) отрицательные. ГГТ – 350 Ед/л, ЩФ – 85 Ед/л.

На 7-й день лечения больной в удовлетворительном состоянии был выписан с диагнозом «грипп, лекарственный гепатит, гипогликемическая кома».

Е.А. Чебалина, В.Н. Жидких, А.И. Салоникиди, А.А. Соколова

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

СЛУЧАЙ ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Парацетамол (ацетаминофен) содержится более чем в 500 препаратах, продаваемых без рецепта, а также, назначаемых по рецепту. Парацетамол является одним из самых распространенных фармацевтических продуктов, вызывающих лекарственное поражение печени, и отвечает за почти половину случаев острой печеночной недостаточности. Проанализированы литературные данные, посвященные причинам, особенностям и клиническим проявлениям дан-

ной патологии. Описаны предикторы тяжелого поражения печени.

В работе представлен случай токсического действия парацетамола (ацетаминофена), приведшего к возникновению у пациента лекарственного поражения печени и гипогликемии.

Ключевые слова: парацетамол (ацетаминофен), гипогликемия, печеночная недостаточность, лекарственная болезнь.

E.A. Chebalina, V.N. Zhidkikh, A.I. Salonikid, A.A. Sokolova

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

CASE OF PARACETAMOL-INDUCED HYPOGLYCEMIA

Paracetamol (acetaminophen) is contained in over 500 over-the-counter drugs, as well as prescription drugs. Paracetamol is one of the most common pharmaceutical products that cause drug damage to the liver and is responsible for almost half of cases of acute liver failure. Literature data are analyzed on the causes, peculiarities and clinical manifestations of this pathology. Predictors of severe liver damage are described.

The article presents a case of the toxic effect of paracetamol (acetaminophen), which led to the appearance of a drug-induced liver injury and hypoglycemia in the patient.

Key words: paracetamol (acetaminophen), hypoglycemia, liver failure, drug disease.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013; 17: 587-607. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005
2. Rogalski A.L., Smith K.M. Changing winds: practice implications of acetaminophen regulations. *Orthopedics.* 2009; 32 (10). doi: 10.3928/01477447-20090818-17
3. Herndon C.M., Dankenbring D.M. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014; 28: 109-116. doi: 10.3109/15360288.2014.908993
4. Clark R., Fisher J.E., Sketris I.S., Johnston G.M. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol.* 2012; 12: 11. doi: 10.1186/1472-6904-12-11
5. Murray K.F., Hadzic N., Wirth S., Bassett M., Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 395-405. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181709464
6. Michna E., Duh M.S., Korves C., Dahl J.L. Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications. *Pain Med.* 2010; 11: 369-378. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00811.x
7. Blieden M., Paramore L.C., Shah D., Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014; 7: 341-348. doi: 10.1586/17512433. 2014. 904744
8. McGill M.R., Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res.* 2013; 30: 2174-2187. doi: 10.1007/s11095-013-1007-6
9. Cholongitas E., Theocharidou E., Vasianopoulou P., Betrosian A., Shaw S., Patch D. [et al.] Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl.* 2012; 18: 405-412. doi: 10.1002/lt.23370
10. Craig D.G., Ford A.C., Hayes P.C., Simpson K.J. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 1064-1076. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04279.x
11. US Food and Drug Administration. Acetaminophen and Hypoglycemia. Available at <https://www.ehealthme.com/ds/acetaminophen/hypoglycemia/>. Accessed: April 08, 2018.
12. Levine M., Pizon A.F., Stellpflug S.J., Wiegand T., Villano J., Peak D.A. [et al.] Hypoglycemia in Acetaminophen-induced hepatic failure: What is the Significance? *Annals of Emergency Medicine.* 2015; 66 (4), Suppl.: S140.
13. Levine M., Stellpflug S.J., Pizon A.F., Peak D.A., Villano J., Wiegand T. [et al.] Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2018; 5: 1-4.
14. Liu Z.X., Govindarajan S., Kaplowitz N. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004;127:1760-1774. doi: 10.1053/j.gastro.2004.08.053
15. Xie Y., McGill M.R., Dorko K., Kumer S.C., Schmitt T.M., Forster J. [et al.] Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 279: 266-274. doi: 10.1016/j.taap.2014.05.010
16. Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T., Colonese C.R., Colucci S.V., Stewart P.W. [et al.] Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 87-93. doi: 10.1001/jama.296.1.87
17. Schmidt L.E., Dalhoff K., Poulsen H.E. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology.* 2002; 35: 876-882. doi: 10.1053/jhep.2002.32148
18. Dart R.C., Erdman A.R., Olson K.R., Christianson G., Manoguerra A.S., Chyka P.A. [et al.] Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44: 1-18. doi: 10.1080/15563650500394571
19. Marzilawati A.R., Ngau Y.Y., Mahadeva S. Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2012; 13: 8. doi: 10.1186/2050-6511-13-8.
20. Mennecozzi M., Landesmann B., Palosaari T., Harris G., Whelan M. Sex differences in liver toxicity-do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLoS One.* 2015; 10: e0122786. doi: 10.1371/journal.pone.0122786
21. Budden L.; Vink R. Paracetamol overdose: pathophysiology and nursing management. *Br J Nurs.* 1996; 5: 145-152.
22. Waring W.S., Stephen A.F., Malkowska A.M., Robinson O.D. Acute ethanol coingestion confers a lower risk of hepatotoxicity after deliberate acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med.* 2008; 15: 54-58. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00019.x
23. Altomare E., Leo M.A., Lieber C.S. Interaction of acute ethanol administration with acetaminophen metabolism and toxicity in rats fed alcohol chronically. *Alcohol Clin Exp Res.* 1984; 8: 405-408.
24. Lauterberg B.H., Velez M.E. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988; 29: 1153-1157.
25. Lystbaek B.B., Svendsen L.B., Heslet L. Paracetamol poisoning. *Nord Med.* 1995; 110: 156-159.
26. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine.* 2003; 349: 474-485.

УДК 616.71-007.271+616.5-003.829.1:575

М.А. Андропова., Д.Ю. Сайко, Е.А. Стафинова, Л.Г. Регуш

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

БОЛЕЗНЬ ОЛБРАЙТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Разнообразие наследственных форм костной патологии, полиморфизм и неспецифичность большинства клинических симптомов при различных нозологических вариантах, способны затруднить их своевременную диагностику и выбор терапевтической тактики [1]. В нашей статье мы хотим осветить особенности клинических проявлений и диагностики болезни Олбрайта, которая является редким наследственным полисистемным заболеванием, характеризующимся невосприимчивостью клеток-мишеней к паратгормону. Впервые эта патология описана в 1942 г. Ф. Олбрайтом и в последующем получила эпонимический термин [2]. Заболевание обычно проявляется у детей и подростков [3, 4]. В зависимости от различий клинических, биохимических и генетических данных заболевание подразделяется на несколько типов: 1 (А, В, С), 2.

Тип 1А. Отмечается дефицит гуанин-нуклеотидсвязывающего белка (Gs-белок) [5]. Имеет аутосомно-доминантный тип наследования. При объективном обследовании у больных наблюдаются диспропорциональность физического развития, низкий рост (окончательный рост 137-142 см), реже нормальный, умеренное ожирение, уменьшенный размах рук, короткая шея, брахидактилия, круглое «лунообразное» лицо [6]. Патогномичным признаком считается резкое укорочение I, III и V пястных и плюсневых костей (особенно III и IV), вследствие чего II Пальцы на кистях и стопах оказываются длиннее остальных, а при сжатии кисти в кулак отсутствуют выпуклости в области IV и V пястно-фаланговых суставов (брахиметафалангизм). Иногда наблюдается позднее прорезывание зубов, гиподонтия, гипоплазия эмали. Отмечаются кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты, которые могут выявляться уже при рождении [7].

Нередко наблюдается одновременное вовлечение других эндокринных желез, в связи с низкой рецепторной восприимчивостью к другим гормонам: тиреотропному, лютеинизирующему фолликулостимулирующему, соматолиберину, и кальцитонину. Со стороны нервной системы ча-

сто наблюдаются подкорковые нарушения: хо-реоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм и другие. Иногда имеют место мозжечковая атаксия. Но наиболее характерны тетанические судороги, в основе которых лежит тяжелая гипокальцемика. Нарушения когнитивных функций умеренной степени наблюдается примерно у 20% больных. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Могут отмечаться невротические реакции: страхи, тревога, беспокойство, плохой сон. При биохимическом исследовании выявляются гипокальцемика, гиперфосфатемия, увеличение уровня паратиреоидного гормона в крови, гипофосфатурия, снижение уровня Gs-белка. При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа. [1].

Тип 1В. Отмечается дефект нуклеотидсвязывающего белка, локализованного в липидном слое клеточной мембраны, который функционально связывает рецептор с аденилатциклазой. Аутосомно-доминантный тип наследования, однако не исключен сцепленный с X-хромосомой тип. В отличие от 1А типа для данного типа нехарактерно поражение эндокринных желез, реже встречается остеодистрофия. У больных отсутствует реакция на экзогенное введение паратиреоидного гормона в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата с мочой. Уровень Gs-белка в крови нормален [1].

Тип 1С. Согласно данным некоторых авторов выделяется в отдельный тип, либо же считается разновидностью 1А типа [6, 8, 9]. Для него характерны нормальные уровни кальция, фосфора в крови и моче, показатели паратгормона и Gs-белка остается нормальным. В работах последних лет у ряда больных определялась делеция *De novo* в хромосоме 2q37 [8].

Тип 2. Обусловлен ферментативной недо-

статочностью аденилатциклазы. Паратгормон при этом связывается с рецепторами и вызывает нормальную ответную реакцию клеток на паратгормон в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Однако внутриклеточная нечувствительность к цАМФ не позволяет в полной мере реализоваться действию паратгормона. Клинические проявления идентичны типу 1. Отличие данного типа от остальных форм болезни Олбрайта заключается в том, что сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение паратиреоидного гормона в виде увеличения экскреции цАМФ с мочой [9]. В связи с редкостью и недостаточную изученности остеодистрофии Олбрайта, возможны клинические случаи, диагностируемые в позднем возрасте.

В нашей статье мы представляем описание клинического случая болезни Олбрайта с глазодвигательными нарушениями, двусторонней рефлекторной пирамидной недостаточностью в конечностях, экстрапирамидными нарушениями, атактическим синдромом, легкими когнитивными нарушениями, остеопорозом, эндокринными нарушениями (гипотиреозом).

Пациентка 39 лет поступила в неврологическое отделение Донецкого клинического территориального медицинского объединения с жалобами на головную боль давящего характера, эпизоды головокружения системного характера, усиливающиеся при движении, шаткость, неустойчивость при ходьбе, шум в ушах, эпизоды онемения дистальных отделов конечностей, дрожь и скованность в правой руке, нарушение сна в виду выраженности головной боли, нестабильность цифр АД с повышением максимально до 150/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания: перинатальный анамнез не был отягощен, развивалась в соответствии с возрастом. В связи с невысоким ростом, ранним половым созреванием (menstris с возраста 10 лет) неоднократно обращалась за медицинской помощью по месту жительства, также выполнено исследование кариотипа – 46XX. Акушерско-гинекологический анамнез: роды – 0, беременности – 0, менструальный цикл в настоящее время не нарушен. Ухудшение состояния было зафиксировано с 2006 г., когда впервые на фоне общего благополучия появились жалобы на головную боль, головокружение, сопровождавшееся тошнотой и рвотой. Выполнена Компьютерная томография (КТ) головного мозга – выявлен гиперденсивный, неравномерно обызвествленный очаг в левой гемисфере мозжечка. До 2013 г. многократно находилась на амбулаторном и стационарном лечении с диагнозом «резидуальная энцефалопатия с ликворо-сосудистой

дисциркуляцией, синдромом вегето-сосудистой дистонии (ВСД) со стойкой цефалгией, вестибулопатией, астено-невротическим синдромом». Последний курс стационарного лечения в условиях неврологического отделения по месту жительства с диагнозом «резидуальная энцефалопатия с наличием обызвествленного очага левой гемисферы мозжечка и липомы серпа мозга, киста полости Верге на КТ от 02.09.2017 г. в виде ликворо-сосудистой дисциркуляции, рассеянной органической неврологической симптоматики, синдрома ВСД с цефалгией, вестибулопатией, астено-невротического синдрома». На фоне полученного лечения (сосудистые, ноотропные, седативные препараты) без динамики. С целью уточнения диагноза выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга – выявлены очаговые изменения вещества головного мозга. Обратилась на консультацию к невропатологу Донецкого клинического территориального медицинского объединения, госпитализирована с целью уточнения диагноза, определения дальнейшей тактики лечения.

На момент осмотра при поступлении общее состояние удовлетворительное. Круглое лицо, короткая шея, антимоноголоидный разрез глазных щелей, высокий лоб, брахидактилия. Рост – 140 см, вес – 55 кг. Множественные пятна цвета кофе с молоком с изрезанными, географическими краями, расположенные в области бедер, спины, передней брюшной стенки диаметром от 3-5 до 7-10 см.

Неврологический статус. Сознание ясное. Ориентирована в месте, времени, собственной личности. Глазные щели, зрачки равны. Единичные нистагмоидные подергивания при крайних отведениях. Парез конвергенции с двух сторон. Слабость отведения глазных яблок. Легкая асимметрия носогубных складок. Язык по средней линии. Глотание, фонация не нарушены. Мышечная сила диффузно снижена до 4 баллов. Слабоположительный симптом Нойка справа. Тремор покоя правой руки. Сухожильные рефлексы с рук повышены, D равно S, Положительные патологические кистевые и стопные знаки. Коленные повышены с расширенной рефлексогенной зоной с 2-х сторон, равны, ахилловы повышены, D больше S, D с поликинетичным ответом. Брюшные рефлексы живые. В позе Ромберга выраженная шаткость, при попытке выполнения координаторных проб – падает назад. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет с интенцией с двух сторон. На момент осмотра четких чувствительных нарушений не выявлено. Паравертебральные точки при пальпации безболезненны. Менингеальных знаков нет.

Согласно данным дополнительных методов исследования, Шкала MMSE – 27 б., результаты общеклинических исследований – без особенностей. Согласно данным СКТ головного мозга: очаг левой гемисферы мозжечка, без достоверной динамики от 07.06.2006 г., киста полости Верге, КТ-признаки асимметрии боковых желудочков, умеренной дилатации ликворосодержащих. КТ-признаки липомы серпа мозга.

При выполнении МРТ головного мозга с МР-ангиографией (без внутривенного контрастирования) были выявлены очаговые изменения в веществе головного мозга (в левой лобной области единичные очаговые изменения размерами 4x5), вероятно, сосудистого генеза (последствия перенесенных лакунарных нарушений мозгового кровообращения или иметь демиелинизирующий генез); умеренное расширение желудочковой системы (на уровне боковых желудочков – асимметричное) и подболобочных пространств; киста межжелудочковой перегородки; МР-признаки липомы серпа; МР-признаки снижения кровотока по обеим позвоночным артериям (больше справа), правой задней мозговой артерии, левой передней мозговой артерии, левой внутренней сонной артерии, извитой ход обеих внутренних сонных артерий, обеих позвоночных артерий; косвенные признаки нестабильности гемодинамики в вертебробазилярном бассейне.

По данным дуплексного сканирования сосудов шеи и транскраниального доплерографического исследования сосудов основания головного мозга выявлены эхографические признаки нестенозирующего атеросклероза; снижение скорости кровотока по левым общей, внутренним сонным и позвоночным артериям; снижение кровотока по левой передней, правой задней мозговой и правой позвоночной артериям; ускорение кровотока по основной артерии; асимметрия кровотока по передним мозговым и позвоночным артериям. В условиях клиники с целью верификации диагноза выполнено диагностическое исследование спинномозговой жидкости (общий и биохимический анализ в пределах нормы, фибринозная пленка не образовалась, нормальные значения ликворного давления).

Согласно данным сонографического исследования были выявлены диффузные изменения в веществе щитовидной железы. Учитывая характер кожных изменений, малый рост и множественные стигмы дизэмбриогенеза, данные анамнеза заболевания и жизни было про-

изведено гормональное исследование крови (тиреоидная панель) – данные свидетельствуют в пользу гипотиреоза. Согласно исследованию электролитного баланса: кальций ионизированный – 1,3 ммоль/л (1-1,32), кальций общий – 2,41 ммоль/л (2,02-2,6). Изменений уровня паратгормона не выявлено. Однако, при выполнении денситометрического исследования было выявлено что денситометрические показатели МПКТ в пределах остеопении; на уровне L1-L4 остеопороз.

В отделении пациентка получала лечение: Реамберин, Милдронат, Венарус, Диакарб, L-лизина эсцинат, Липотиаксон, Актовегин, Анальгин, Винпоцетин, Дикофенак, физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия шейно-воротниковой зоны 30% 100 Гц 15 минут), ЛФК. Согласно рекомендации ревматолога: Кальцецин 1 таблетка 2 раза в сутки в течение 3 месяцев. Выписана с положительной динамикой в состоянии в виде уменьшения выраженности головной боли и головокружения. На основании жалоб, анамнеза жизни (низкорослость, дизрафический статус, раннее половое созревание) и заболевания (раннее начало), полиморфизма симптомов поражения костной, эндокринной и нервной систем, был установлен диагноз: Болезнь Олбрайта с глазодвигательными нарушениями, двусторонней рефлекторной пирамидной недостаточностью в конечностях, экстрапирамидными нарушениями, атактическим синдромом, легкими когнитивными нарушениями, остеопорозом, эндокринными нарушениями (гипотиреозом).

Мы надеемся, что описание данного клинического случая окажется полезным для врачей невропатологов, терапевтов, семейных врачей, педиатров и поможет в верификации и подборе верной терапии для пациентов со столь редкими нозологиями. Также раннее выявление подобного полиморфизма симптомов, своевременная диагностика комплекса необходимых биохимических, клинических, инструментальных результатов поможет объединить их в единый симптомокомплекс, который является ядром остеодистрофии Олбрайта. В итоге это поможет ранней постановке диагноза и подбору эффективной терапии, направленной на коррекцию устойчивости тканей к гормонам до появления инвалидизирующих признаков и поможет улучшить качество жизни пациентов, а также прогнозированию заболевания для членов семьи.

М.А. Андропова, Д.Ю. Сайко, Е.А. Стафинова, Л.Г. Резуш

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

БОЛЕЗНЬ ОЛБРАЙТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В данном обзоре представлен редкий спорадический случай остеодистрофии Олбрайта. Неврологические нарушения включали в себя глазодвигательные, когнитивные, экстрапирамидные, координаторные нарушения. Также были выявлены: характерная эндокринопатия в виде гипотиреоза, низкорослости, со стороны опорно-двигательного аппарата, подтвержденный денситометрическим исследованием остеопороз. Диагноз был подтвержден на основании ха-

рактерных клинико-неврологических, лабораторных (соответствующие норме показатели электролитного баланса и паратгормона), инструментальных (МРТ головного мозга, денситометрия) методах исследования.

Ключевые слова: болезнь Олбрайта, наследственная остеодистрофия Олбрайта, остеодистрофия, невосприимчивость к паратгормону, диагностика.

М. Andronova., D. Sayko, E. Statinova, L. Regush

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

ALBRIGHT DISEASE. CLINICAL CASE

This review presents a rare sporadic case of Albright osteodystrophy. Neurological disorders included oculomotor, cognitive, extrapyramidal, coordination disorders. There were also identified: specific endocrinopathy in the form of hypothyroidism, short stature, on the part of the musculoskeletal system, osteoporosis, confirmed by a densitometric study. The diagnosis was confirmed on the

basis of distinctive clinical, neurological, laboratory (indicators of electrolyte balance and parathyroid hormone that corresponds to normal), instrumental (brain MRI, densitometry) research methods.

Key words: Albright disease, Albright hereditary osteodystrophy, osteodystrophy, parathyroid hormone resistance, diagnostics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лискина А.С., Кудряшова Е.К., Никитина И.Л. Редкий, но незабытый синдром: Остеодистрофии Олбрайта тип 1А. Трансляционная медицина. 2015; 2-3 (31-32): 98-102.
2. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб.: Фолиант, 2005: 105-109.
3. Казанцева Л.З., Новиков П.В., Белова Н.А. и др. Наследственная остеодистрофия Олбрайта (псевдогипопаратиреоз) у детей. Российский вестник перинатальной патологии и педиатрии. 1998; (5): 43-45.
4. Phelan M.C., Rogers R.C., Clarkson K.B. et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. Am. J. Med. Genet. 1995; 58 (1): 1-7.
5. Spiegel A. M. The molecular basis of disorders caused by Defects in G proteins. Horm Res. 1997; 47 (3): 89-96.
6. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of "Seabright-Bantam syndrome": Report of three cases. Endocrinology. 1942; (30): 922.
7. Spranger JW. Skeletal dysplasia and the eye: Albrights Hereditary osteodystrophy. Birth Defects. 1969; 5: 122.
8. Wilson L.C., Leverton K., Oude L.M.E. et al. Brachydactily and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. Am. J. Med. Genet. 1995; 56 (2): 400-407.
9. Koo B.B., Schwindiger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. Acta. Pediatr. Scan. 1995; 36 (1): 3-13.

REFERENCES

1. Liskina A.S., Kudrjashova E.K., Nikitina I.L. Redkij, no nezabytyj sindrom: Osteodistrofii Olbrajta tip 1A. [Rare but unforgotten syndrome: Albright osteodystrophy type 1A]. Translacionnaja medicina. 2015; 2-3 (31-32): 98-102 (in Russian).
2. Ponomarev V.V. Redkie nevrologicheskie sindromy i bolezni. [Rare neurological syndromes and diseases]. St. Petersburg.: Foliant, 2005: 105-109 (in Russian).
3. Kazantseva Kazanceva L.Z., Novikov P.V., Belova N.A. i dr. Nasledstvennaja osteodistrofija Olbrajta (psevdogipoparatireoz) u detej. [Hereditary osteodystrophy of Albright (pseudohypoparathyroidism) in children]. Rossijskij vestnik perinatal'noj patologii i pediatrii. 1998; (5): 43-45. (in Russian).
4. Phelan M.C., Rogers R.C., Clarkson K.B. et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. Am. J. Med. Genet. 1995; 58 (1): 1-7.
5. Spiegel A. M. The molecular basis of disorders caused by Defects in G proteins. Horm Res. 1997; 47 (3): 89-96.
6. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of "Seabright-Bantam syndrome": Report of three cases. Endocrinology. 1942; (30): 922.
7. Spranger JW. Skeletal dysplasia and the eye: Albrights Hereditary osteodystrophy. Birth Defects. 1969; 5: 122.
8. Wilson L.C., Leverton K., Oude L.M.E. et al. Brachydactily and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. Am. J. Med. Genet. 1995; 56 (2): 400-407.
9. Koo B.B., Schwindiger W.F., Levine M.A. Characterization of Albright hereditary osteodystrophy and related disorders. Acta. Pediatr. Scan. 1995; 36 (1): 3-13.

И.П. Вакуленко, М.Б. Первак, А.Л. Оборнев, Е.В. Котлубей, О.В. Губенко

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

РЕАЛИЗАЦИЯ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Качество подготовки специалистов – один из основных приоритетов современного высшего профессионального образования [1-3]. Одним из эффективных механизмов решения данной проблемы является реализация компетентностного подхода в обучении [3-5]. Он развился на базе профессионально-деятельностного принципа организации учебного процесса, предложенного корифеями советской высшей школы. Отличительной особенностью такого методологического подхода является ориентация обучения на всех его этапах на достижение конечных целей – овладение компетенциями и умениями, необходимыми для будущей профессиональной деятельности.

В Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (ДонНМУ) в 1981-1985 гг. была разработана и внедрена оригинальная система управления качеством подготовки специалистов, в основу которой был положен профессионально-деятельностный принцип, в последующем дополненный компетентностным подходом [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Представить опыт внедрения и реализации компетентностного подхода к обучению на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из созданной в нашем вузе сквозной программы целей для каждой специальности, было определено место лучевой диагностики на додипломном этапе подготовки врачей и цели изучения предмета. В связи с этим лучевая диагностика студентам 3 курса медицинских и стоматологического факультетов преподается на пропедевтическом уровне, который является базисным и обеспечивает изучение последующих клинических дисциплин.

Согласно действующим государственным образовательным стандартам высшего профессионального образования для направления подготовки 31.00.00 «Клиническая медицина» (специ-

альности 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 31.05.03 «Стоматология») лучевая диагностика участвует в формировании следующих компетенций:

- ОК-1 – способность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;

- ОПК-9 – способность к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач;

- ПК-5 – готовность к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, морфологических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания.

Исходя из этого, конечные цели изучения лучевой диагностики сформулированы следующим образом:

1. Анализировать лучевую семиотику функционально-морфологических изменений при патологии различных органов и систем.

2. Выбирать оптимальный метод лучевого исследования для выявления функционально-морфологических изменений при патологии различных органов и систем.

На основании указанных конечных целей нашей дисциплины были определены общие и конкретные цели изучения всех тем.

Например, общими целями занятий по лучевой семиотике заболеваний сердечно-сосудистой системы являются:

1. Анализировать лучевую семиотику функционально-морфологических изменений при патологии сердца и сосудов.

2. Выбирать оптимальный метод лучевого исследования для выявления функционально-морфологических изменений при патологии сердца и сосудов.

Из этих общих целей вытекают конкретные цели занятий:

- 1) уметь выявлять лучевые признаки заболеваний сердца и сосудов;
- 2) уметь выделять ведущие лучевые синдромы заболеваний сердца и сосудов;
- 3) уметь трактовать морфологический субстрат ведущего синдрома (морфологические или функциональные изменения, которые его обуславливают);
- 4) уметь выбирать наиболее информативный метод исследования для диагностики патологии сердца и сосудов.

После создания общей системы целей по предмету были определены и переданы на кафедры предыдущего уровня преподавания перечни тех знаний-умений, без которых нельзя достичь целей нашего предмета, т.е. был сформулирован исходный уровень для изучения лучевой диагностики.

Например, уже рассмотренные цели занятий по лучевой семиотике заболеваний сердечно-сосудистой системы обеспечиваются такими целями исходного уровня:

1. Трактовать анатомию и физиологию сердца и сосудов (эти цели обеспечивают кафедра анатомии человека и кафедра физиологии).
2. Трактовать морфологические и функциональные изменения в сердце и сосудах при различных патологиях (обеспечивается соответственно кафедрами патологической анатомии и патологической физиологии).
3. Трактовать основные физические принципы формирования медицинского изображения сердца и сосудов (эту цель обеспечивает кафедра медицинской физики).

На основании созданной системы целей по предмету мы отобрали блоки содержания, информационно обеспечивающие каждую цель. Причем для каждой темы были построены графы логической структуры, которые приводятся в методических указаниях для подготовки студентов к практическим занятиям. Графы позволяют студенту отбирать учебную информацию в необходимом порядке и объеме. Кроме того, сотрудниками кафедры были созданы учебники [7, 8], подающие материал в соответствии с целями его изучения, а также – обучающие задания, средства контроля и методические указания для студентов и методические рекомендации для преподавателей.

Рассмотрим каким образом мы обеспечиваем достижение целей на примере двух занятий по лучевой семиотике заболеваний сердечно-сосудистой системы:

1. Рентгенологическая семиотика заболеваний сердца и сосудов.

2. Ультразвуковая, магнитно-резонансно-томографическая и радионуклидная семиотика заболеваний сердца и сосудов. Выбор оптимального лучевого метода исследования для диагностики патологии сердца и сосудов.

Общие и конкретные цели каждого практического занятия следуют из целей темы.

Так, общая цель первого занятия сформулирована следующим образом – оценивать рентгенологические признаки патологии сердца и сосудов. Из этой общей цели выходят конкретные цели занятия:

- 1) оценивать форму сердечной тени;
- 2) выявлять рентгенологические признаки изменений желудочков и предсердий;
- 3) выявлять рентгенологические признаки изменений малого круга кровообращения;
- 4) выделять ведущие рентгенологические синдромы заболеваний сердца и сосудов;
- 5) трактовать морфологический субстрат ведущего синдрома.

Достижение названных целей реализуется соответствующей организацией учебного процесса. Уже на лекции, построенной по проблемному принципу, студенты активно участвуют в решении проблем, сформулированных на основании целей. Большое внимание уделяется организации самостоятельной внеаудиторной работы, которую обеспечивают методические указания для студентов. С их помощью обучающийся знакомится с целями темы, необходимым исходным уровнем, различными средствами ориентировочной основы действия, структурой будущего занятия и решает компетентностно-ориентированные задания, позволяющие проверить достижение целей.

Все практические занятия на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии построены по единому принципу. В начале занятия преподаватель определяет и корректирует уровень готовности студентов к данному практическому занятию. Это осуществляется проверкой выполнения заданий, которые приведены в методических указаниях для подготовки студентов к практическим занятиям. Задания являются профессионально-ориентированными и обеспечены средствами самоконтроля и самокоррекции. Все составляющие такого обучающего задания выражены в профессиональных умениях. В качестве заданий для проверки готовности студента к занятию мы применяем модели ситуаций, с которыми будущий врач может встретиться в своей профессиональной деятельности. Для усиления эффекта применения подобных заданий они объединены в системы – наборы заданий, которые охватывают все цели занятия и решаются в той же последовательности, в которой расположены цели.

Так, в заданиях для проверки готовности к занятию «Рентгенсиомика заболеваний сердца и сосудов» приводятся описания рентгенограмм пациентов. Исходя из этих данных студент должен выделить ведущий рентгенологический синдром патологии сердца и объяснить его морфологический субстрат. Таким образом, уже во время внеаудиторной подготовки студент выполняет действия, подобные тем, которые будут осуществляться им на аудиторном этапе, т.е. на занятии. Проверка и коррекция готовности к занятию занимает, как правило, 5-7 минут.

Следующим этапом занятия является самостоятельная работа студентов, которая занимает большую часть общей продолжительности занятия. В качестве заданий для самостоятельной работы на занятии «Рентгенсиомика заболеваний сердца и сосудов» применяются реальные объекты профессиональной деятельности – рентгенограммы органов грудной полости пациентов с прилагающейся к ним разработанной на нашей кафедре стандартизированной схемой описания. Следуя этой схеме как алгоритму, студент анализирует рентгенограмму.

На третьем этапе занятия преподаватель проверяет правильность выполнения самостоятельной работы. Во время проверки преподаватель обсуждает со студентами результаты основного этапа занятия и указывает на допущенные ими ошибки.

Оценивание самостоятельной работы студентов стандартизировано на основе соответствующего локального документа ДонНМУ. Для каждого занятия нами разработана собственная шкала оценивания. Так, схема описания рентгенограммы, используемая на занятии «Рентгенсиомика заболеваний сердца и сосудов», содержит 18 вопросов, т.е. 18 операций. Если студент допускает 1-2 ошибки, он получает «5», 3-4 ошибки – «4», 5-7 ошибок – «3», больше 7 – «2».

Однако, так как наша кафедра преподаёт на пропедевтическом уровне, главные умения в диагностике сводятся к распознаванию ведущего синдрома и трактовке его морфологического субстрата. Эти операции являются ведущими, и их невыполнение влечет за собой неудовлетворительную оценку. Если же эти операции выполнены, то решение задания оценивается по вышеуказанной шкале.

Шкала оценивания приведена во всех схемах описания, используемых на практических занятиях, чтобы студенты понимали, на основании чего рассчитывается оценка.

Завершающий этап занятия – подведение его итогов – длится около 5 мин.

Второе занятие, посвященное ультразвуковой, магнитно-резонансной и радионуклидной семиотике заболеваний сердечно-сосудистой системы и выбору наиболее информативного метода лучевого исследования для выявления функционально-морфологических изменений при патологии, проводится аналогично первому и имеет такую же структуру. Однако в соответствии с целями этого занятия в качестве профессионально-ориентированных заданий на внеаудиторном этапе применяются описания лучевых изображений сердца (модель ситуации), а также профессионально-ориентированные задания-модели, представляющие собой описание клинической ситуации. В ситуации перечислены клинические признаки определенного заболевания сердца, которые выявляются у пациента. Студент должен в каждой конкретной ситуации, исходя из возможностей различных лучевых методов исследования выявлять определенные изменения в сердце и сосудах, выбрать оптимальный метод обследования для данного пациента.

На аудиторном этапе – на практическом занятии – используются реальные ультразвуковые, магнитно-резонансные, радионуклидные изображения сердца и сосудов конкретных пациентов с прилагающейся к ним схемой описания и задания-модели с описанием клинической ситуации, требующие выбора оптимального метода обследования для данного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построенное таким образом обучение обеспечивает достижение студентами целей изучения дисциплины, формирование у них необходимых компетенций, предусмотренных государственными образовательными стандартами высшего профессионального образования, и тем самым – подготовку к будущей профессиональной деятельности.

И.П.Вакуленко, М.Б.Первак, А.Л.Оборнев, Е.В.Котлубей, О.В.Губенко

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

РЕАЛИЗАЦИЯ КОМПЕТЕНТНОСТНОГО ПОДХОДА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Авторами статьи представлен опыт реализации оригинальной системы управления качеством подготовки специалистов, основанной на профессионально-деятельностном принципе и компетентностном подходе к обучению при организации и методическом обеспечении изучения студентами 3

курса клинической дисциплины пропедевтического уровня – лучевой диагностики на примере изучения конкретных тем.

Ключевые слова: компетентностный подход в обучении; лучевая диагностика; пропедевтический уровень.

I.P. Vakulenko, M.B. Pervak, A.L. Obornev, E.V. Kotlubey, O.V. Gubenko

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

IMPLEMENTATION OF THE COMPETENCY-BASED APPROACH IN STUDYING RADIOLOGY

The article writers represent experience of realization of original quality management system for training specialists based on professional-activity principle and competency-based approach in the organization and methodological support of 3rd year students studying clinical

subject of propaedeutical level – radiology on the example of studying specific topics.

Key words: competency-based approach in education; radiology; propaedeutical level.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гатиятуллин Р.Ф., Исмагилова Р.Р. Выпускники медицинского ВУЗа и инновационное развитие. Медицинское образование. Пути повышения качества. Материалы Всероссийской научно-педагогической конференции. Оренбург; 2017: 67-71.
2. Лукичёв П.М. Концепция «обучение всю жизнь»: необходимость и возможности применения в России. Образование и наука в России и за рубежом. 2018; 4: 69-73.
3. Оськина М.Н. Повышение качества подготовки специалистов: выбор мер. Образование и наука. 2013;1(10):52-66.
4. Аргюхина А.И. и др. Компетентностно-ориентированное обучение в медицинском вузе: Учебно- методическое пособие. Омск; 2012. 198.
5. Гельман В.Я., Хмельницкая Н.М. Компетентностный подход в преподавании фундаментальных дисциплин в медицинском ВУЗе. Образование и наука. 2016; 4: 33-45
6. Казаков В.Н. и др. Управление качеством подготовки специалистов: программно-целевой подход: монография. Москва-Донецк. 2007. 215.
7. Каменецкий М.С. та ін. Радіологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. Донецьк.; 2010. 401.
8. Каменецкий М.С. та ін. Радіологія: підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів. Донецьк.; 2013. 260.

REFERENCES

1. Gatijatullin R.F., Ismagilova R.R. Vypuskniki medicinskogo VUZa i innovacionnoe razvitie [Medical graduates and innovating development]. Medicinskoe obrazovanie. Puti povysheniya kachestva [Medical education. Ways to improve the quality]. Materialy Vserossijskoj nauchno-pedagogicheskoy konferencii. Orenburg; 2017: 67-71 (in Russian).
2. Lukichjov P.M. Konceptija «obuchenie vsju zhizn'»: neobhodimost' i vozmozhnosti primeneniya v Rossii [The concept of "lifelong learning": need and possibilities of application in Russia]. Obrazovanie i nauka v Rossii i za rubezhom. 2018; 4: 69-73 (in Russian).
3. Os'kina M.N. Povyshenie kachestva podgotovki specialistov: vybor mer [Raising the Quality of Specialists' Training: the Procedure Selection]. Obrazovanie i nauka. 2013;1(10):52-66 (in Russian).
4. Artjuhina A.I. i dr. Kompetentnostno-orientirovannoe obuchenie v medicinskom vuze: Uchebno- metodicheskoe posobie [Competence-Based Medical Education: A Text-Book]. Omsk; 2012. 198 (in Russian).
5. Gel'man V.Ja., Hmel'nickaja N.M. Kompetentnostnyj podhod v prepodavanii fundamental'nyh disciplin v medicinskom VUZe [Competence-based approach while teaching fundamental science subjects at medical university]. Obrazovanie i nauka. 2016; 4: 33-45 (in Russian).
6. Kazakov V.N. i dr. Upravlenie kachestvom podgotovki specialistov: programmno-celevoj podhod: monografija [Quality management of training: program-purpose approach: monograph.] Moskva-Donetsk. 2007. 215.
7. Kamenec'kij M.S. ta in. Radiologija: pidruchnik dlja studentiv vishnih medichnih navchal'nih zakladiv [Radiology: A Text-Book]. Donec'k.; 2010. 401 (in Russian).
8. Kamenec'kij M.S. ta in.. Radiologija: pidruchnik dlja studentiv stomatologichnih fakul'tetiv vishnih medichnih navchal'nih zakladiv [Radiology: A Text-Book]. Donec'k.; 2013. 260 (in Ukrainian).

УДК 613:378.147.88:159.931
DOI: 10.26435/UC.V0I1(30).276

А.А. Потапов, М.И. Ежелева

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В СИСТЕМЕ ОБУЧЕНИЯ НА КАФЕДРАХ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В настоящее время во многих странах мира весьма актуальна проблема пониженной остроты зрения среди населения. Одним из путей преодоления неблагоприятных тенденций в этом направлении является рациональная организация зрительной работы для представителей всех без исключения профессиональных и возрастных групп.

Опыт показывает, что информированность молодого поколения о рациональной организации освещения недостаточна. В программе обучения на кафедре гигиены и экологии ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО» предусмотрен ряд тем, затрагивающих вопросы гигиены зрительной работы. Тем не менее, не удается осветить в должном объеме все особенности, понимание которых необходимо будущим врачам. Решение проблемы, на наш взгляд, возможно за счет увеличения количества академических часов на темы, в структуру которых входят вопросы гигиены зрительной работы.

Опыт показывает, что некоторые фрагменты материала студенты осваивают недостаточно хорошо. Например, гигиенические требования к освещению и гигиеническое нормирование. Правильное понимание данных проблем особенно важно для будущих специалистов именно лечебного профиля. В перспективе, им предстоит самостоятельно организовывать, и, впоследствии, оценивать условия зрительной работы на своем рабочем месте без использования инструментальных методов изучения и оценки производственного освещения. Рассматривая ситуацию самостоятельной подготовки студентов к занятиям, хотелось бы особо отметить полное отсутствие какого-то контроля со стороны специалистов санитарно-эпидемиологической службы, поскольку, санитарный врач не имеет возможности осуществлять контроль за условиями зрительной работы в жилищах, тем более в вечернее время. Студенты в полной мере осознают важность проблем гигиены зрения, поскольку очень хорошо понимают, что современные технологии существенно меняют специфи-

ку нагрузки на зрительный анализатор врача-клинициста, а это, в свою очередь, обуславливает повышение значимости сохранения остроты зрения на должном уровне.

Обеспокоенность преподавателей вызывает еще одно важное обстоятельство. Недостаточно полное понимание студенты, также, демонстрируют при интерпретации и оценке условий освещения рабочего места, серьезные затруднения вызывают вопросы размещения рабочего места относительно источников света, как при естественном, так и при искусственном освещении. Причина этого, по нашим наблюдениям, в формировании у студентов фрагментарного понимания целого ряда проблем по направлению «Гигиена зрения и зрительной работы». Для формирования у студентов целостного представления о проблеме, мы считаем необходимым увеличить количество времени на рассмотрение данных вопросов.

Актуальность обсуждаемой темы обостряется еще и в связи с тем, что новые технические решения становятся причиной появления новых проблем. В условиях современного информационного изобилия даже специалисты, далеко не всегда имеют возможность получать объективную информацию о различных новых видах современных технических устройств.

Например. Одним из таких видов техники являются светодиодные лампы. В настоящее время они получают все более широкое распространение.

Причиной выбора светодиодных ламп для освещения жилых помещений являются некоторые светотехнические характеристики данного вида источников света. А именно. Потребление электроэнергии светодиодной лампой в 7-10 раз меньше, чем лампой накаливания. Светодиоды долговечны. Их срок действия до 50 тысяч часов непрерывной работы. Они не вре-

дят окружающей среде и с ними удобно создавать осветительные системы любого назначения. Главное достоинство ровный неяркий свет высокого качества.

В определенный период времени были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о благоприятном воздействии светодиодного освещения. Направленность данных исследований имела характер сравнения двух видов источника света – светодиодных ламп и люминесцентных ламп.

Были сделаны выводы о более благоприятной световой среде и менее выраженных неблагоприятных реакциях со стороны зрительного анализатора [1]. При этом отмечены менее выраженные неблагоприятные реакции и со стороны других систем.

Весьма любопытны результаты сравнительного анализа функционального состояния организма, формирующегося в процессе обучения школьников начальных, средних и старших классов [2]. Авторами сделаны выводы о меньшей физиологической стоимости учебных нагрузок в случае использования в классах светодиодных источников света. Сравнительно с условиями при освещении люминесцентными лампами, были отмечены более высокие значения количественных и качественных показателей умственной работоспособности и меньшей в 2-2,5 раза частотой случаев выраженного утомления. Причем, как в начальных, так и в старших классах, а также и на протяжении всей учебной недели. Функциональное состояние зрительного анализатора, в том числе и аккомодационного аппарата глаза, независимо от возраста, было стабильнее при светодиодном освещении. Опять же, при светодиодном освещении отмечено лучшее психоэмоциональное состояние. Причем, и учащиеся, и педагоги субъективно оценили условия при светодиодном освещении, как более комфортные.

Преимущества светодиодных источников света были обнаружены и в случае организации работы с использованием компьютерной техники [1, 2].

При исследовании учащихся младших классов [3] установлено также, что светодиодное освещение по сравнению с люминесцентным приводит к достоверному ослаблению негативных изменений функциональной лабильности зрительного анализатора, силы возбуждения нервной системы и когнитивных функций, а также к усилению позитивных изменений психомоторики.

Таким образом, полученные разными авторами результаты позволяют рекомендовать светодиодные источники света для применения в современных учебных заведениях.

Однако, рассматривать применение светодиодов как один из вариантов гигиенической оптимизации условий зрительной работы все-таки не стоит. Результаты, полученные другими авторами, а также материалы более поздних исследований показывают, что имеются веские, с гигиенических позиций, причины для ограничений в использовании данного вида источника света.

В частности. Искажение цветопередачи и увеличение диаметра зрачка. Причина – большая доза синего света в спектре излучения, в том числе и у светодиодов белого света. В этой связи следует особо отметить, что данная информация представлена в специализированных изданиях, поэтому риски для здоровья человека далеко не всегда оцениваются адекватно. Например, при ежедневном воздействии синего света на глаза, в подростковом возрасте, может развиваться дегенерация сетчатки к тридцати годам [4, 5].

Оценивая особенности воздействия светодиодных светильников на организм, хотелось бы акцентировать внимание на тех моментах, которые при оценке освещения, как санитарно-технической системы, обычно ускользают от внимания, в том числе и специалистов, работающих в практическом здравоохранении.

В частности. Преобладание в спектре синего света подавляет выработку мелатонина. Поскольку мелатонин является активным антиоксидантом, возникают изменения не только со стороны зрительного анализатора [4].

Не менее важен значительный выброс кортизола. Отмечается более чем двукратное превышение выработки этого гормона. Поскольку кортизол является регулятором углеводного обмена, способствует сохранению энергетических ресурсов организма, а также принимает участие в развитии стрессовых реакций («гормон стресса»), можно констатировать наличие генерализованной реакции на воздействие излучения светодиодных ламп. Таким образом, имеется патофизиологический фон для гормональных сдвигов. В свою очередь, это является причиной повышения чувствительности к изменениям магнитного поля, а также биоритмологических нарушений [4, 6].

Данное обстоятельство обусловлено еще и тем, что отмечается наличие пульсирующего магнитного поля в среде обитания. Кроме того, результаты исследований [4] свидетельствуют о том, что в связи с биоритмологическими особенностями организма человека не рекомендуется выполнять зрительную работу, с использованием светодиодов, после 19 часов.

Подтверждением того, что даже специалисты

не имеют полной информации по данной проблеме, является тот факт, что нормативы, разработанные для люминесцентных ламп, безусловно используются при гигиенической оценке светодиодного освещения. При этом необходимо подчеркнуть, что в результатах исследований, опубликованных разными авторами, выводы имеют противоречивый характер.

В современных условиях важнейшей составляющей зрительной работы является использование компьютерной техники, в частности видеодисплейных терминалов. Условия зрительной работы всегда признавались наиболее значимыми с точки зрения гигиены и физиологии труда. Однако, при этом, опять же, некоторые нюансы недооцениваются большинством специалистов-практиков.

Например. О специфичности изображения на экране видеотерминала знают все. При этом, недостаточно полно оцениваются риски для организма в целом, поскольку противоестественность изображения для природы зрительного анализатора не принимается во внимание при оценке трудового процесса. В частности, заслуживают отдельного упоминания следующие характеристики изображения. Необычный контраст между фоном и символами на экране, при наличии периодического мерцания; изображение на экране является самосветящимся, тогда как человек адаптирован к восприятию изображения только в отраженном свете; изображение формируется дискретными точками или линиями раstra, тогда как человек адаптирован к восприятию целостного изображения; значение яркости изображения подвержено колебаниям внутри одного символа (знака). В этой связи уместно вспомнить результаты, опубликованные группой экспертов ВОЗ [7]. Результаты последующих исследований, в том числе и современных [8, 9], свидетельствуют о специфичности реакций зрительного анализатора, обусловленных особенностями изображения, предъявляемого на экранах видеотерминалов. Кроме того, отмечены типичные изменения психофизиологического состояния и стресс-реакции, в том числе и у подростков [10].

Современные технологические решения позволили нивелировать осознанное восприятие перечисленных особенностей. Но никуда не исчезло их подсознательное, подкорковое восприятие. Данное обстоятельство нам представляется особенно важным. Необходимо подчеркнуть, что факторы трудового процесса, в отличие от факторов производственной среды, практически не изменяются [7, 8, 11]. Их количество и характеристики мало зависят от модификаций компьютерной техники. При этом, роль именно

факторов трудового процесса в формировании специфических функциональных состояний является ведущей [11].

В этой связи, хотелось бы особо отметить, что многие виды отдыха, требующие напряжения зрительного анализатора, с точки зрения гигиены и физиологии труда являются работой, и могут быть причиной, не только ухудшения функционального состояния, но и патологии. Однако, в представлении большинства наших современников любые виды деятельности в нерабочее время оцениваются как вариант отдыха. Например, просмотр телепередач, занятия компьютерными играми и прочие варианты организации досуга. При этом, даже студенты-медики, после детального анализа и подробных объяснений, не всегда в полной мере отдают себе отчет в том, что отдых, который считается таковым с точки зрения трудового законодательства и распределения времени в течение суток, может оказывать воздействие на организм даже более выраженное, чем производственная нагрузка.

Например. В последнее время наметилась тенденция к повышению интереса у студентов к чтению художественной литературы. Студенты для чтения обычно используют такое устройство как ридер. Довольно-таки часто бывают случаи чтения с ридера, в том числе и во время перерывов. Поскольку имеет место отвлечение от предмета, изучаемого на кафедре, студенты пребывают в полной уверенности, что, именно таким образом, осуществляется процесс отдыха. Однако, при этом формируется повышенная эмоциональная напряженность [12]. Кроме того, отмечается [13] ухудшение функции оперативной памяти. То есть речь идет, не только о влиянии специфических гигиенических особенностей изображения, но и о снижении качества усвоения учебного материала.

Проблема усугубляется еще и тем, что информация о характеристиках ридера, которую легко найти в сети Internet, зачастую представляет материал тенденциозно, сглаживая острые, в гигиеническом отношении, моменты. Естественно, сайты, доступные широкому кругу пользователей, не дадут информацию, которая представлена в серьезных научных изданиях. Например, о том, что при использовании ридера, в сравнении с бумажными носителями информации, отмечается сохранение повышенной активации ЦНС после завершения чтения, что говорит о более выраженном утомлении [12].

Отдельная тема – отдых с использованием компьютерных игр. С точки зрения гигиены и физиологии труда, игра за компьютером – это работа за компьютером. Однако ставить меж-

ду этими понятиями знак равенства нельзя, поскольку в процессе работы человек отдает себе отчет в том, что он именно работает. Все хорошо знают, что в работе должны быть перерывы. Если же речь идет об игре, то психологически это воспринимается как отдых. Тем более, что в игре человек мотивирован. Стремление достичь желаемого результата и потом улучшить его, зачастую приводит к тому, что человек, отведя на отдых 10-15 минут, проводит за игрой несколько часов. Естественно, что в течение этого времени формируется и накапливается переутомление. Причина в воздействии на пользователя стандартного набора факторов трудового процесса и производственной среды. В частности, зрительная нагрузка, выполняемая при компьютерной игре, оказывает наибольшее воздействие на частотно-временные характеристики зрительного анализатора [14].

В настоящее время подходы к оценке данной ситуации, к сожалению, практически не изменились. Более того новые технические решения становятся причиной появления новых особенностей и проблем. Например. Специфические особенности светодиодов являются причиной специфических жалоб. А именно, появ-

ление «глазных мушек». Как известно, это симптом нарушений в стекловидном теле. Жалобы на появление «глазных мушек» чаще всего регистрировались после работы на LCD-мониторах со светодиодной RGB-подсветкой [6].

Принимая во внимание изложенные нюансы, можно констатировать возрастание роли преподавателя, который, естественно, обязан использовать новые научные данные в материалах лекций. Однако, обсуждение ряда новых проблем, требует дополнительных затрат времени также еще и на практических занятиях. Увеличивая плотность практических занятий, необходимого результата добиться крайне сложно, или, точнее, наверное, даже невозможно. Поэтому, необходимость увеличения количества учебного времени для детального рассмотрения и анализа современной научной информации, по обсуждаемой проблеме, вряд ли можно считать предметом для дискуссий.

Оценивая значимость условий зрительной работы в сохранении здоровья современного человека, следует особо отметить важность этого вида деятельности для подрастающего поколения и студенческой молодежи.

А.А. Потапов, М.И. Ежелева

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ В СИСТЕМЕ ОБУЧЕНИЯ НА КАФЕДРАХ ГИГИЕНИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В статье обсуждается специфика преподавания вопросов организации зрительной работы. Акцентируется внимание на гигиенических особенностях новых видов техники и проблемах, связанных с их внедрением. В частности, оцениваются особенности использования светодиодного освещения, видеодисплейных терминалов и ридеров. Необходимость расширения объема материала и увеличения времени для преподавания обсуждаемых вопросов обосновы-

вается тем, что в условиях современного информационного изобилия даже специалисты далеко не всегда имеют возможность получать объективную информацию о различных новых видах современных технических устройств.

Ключевые слова: организация зрительной работы, светодиодное освещение, видеодисплейные терминалы, ридеры.

A. Potapov, M. Yezheleva

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

MODERN PROBLEMS OF THE ORGANIZATION OF VISUAL WORK IN THE SYSTEM OF EDUCATION AT THE HYGIENIC PROFILE DEPARTMENTS

The article discusses the specifics of teaching the organization of visual work. Attention is focused on the hygienic features of new types of equipment and the problems associated with their introduction. In particular, the features of using LED-based lighting, video display terminals and readers are evaluated. The need to expand the volume of material and increase the time for teaching the

issues discussed is justified by the fact that, in the conditions of modern information abundance, even specialists do not always have the opportunity to receive unbiased information about various new types of modern technical devices.

Key words: organization of visual work, LED-based lighting, video display terminals, readers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Степанова М.И., Сазанюк З.И., Лапонова Е.Д., Лашнева И.П., Березина Н.О. Гигиеническая регламентация занятий школьников за компьютером. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 8: 25-27.
2. Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Текшева Л.М., Степанова М.И., Сазанюк З.И. Гигиенические аспекты применения светодиодных источников света для общего освещения в школах. Гигиена и санитария. 2013; 5: 27-31.
3. Текшева Л.М., Надеждин Д.С. Состояние нервно-психической сферы младших школьников в течение учебного дня при люминесцентном и светодиодном освещении учебного кабинета. Гигиена и санитария. 2014; 4: 123-127.
4. Дейнего В.Н., Капцов В.А. Гигиена зрения при светодиодном освещении. Современные научные представления. Гигиена и санитария. 2014; 5: 54-58.
5. Капцов В.А., Дейнего В.Н. Синий свет светодиодов – новая гигиеническая проблема. Анализ риска здоровью. 2016; 1 (13): 15–25.
6. Дейнего В.Н., Капцов В.А. Свет энергосберегающих и светодиодных ламп и здоровье человека. Гигиена и санитария. 2013; 6: 81-84.
7. Видеодисплейные терминалы и здоровье пользователей: Пер. с англ. ВОЗ: Женева; 1989. 150.
8. Матюхин В.В., Шардакова Э.Ф., Ямпольская Е.Г., Елизарова В.В. Обоснование физиолого-эргономических мероприятий по снижению развития зрительного утомления при работе с видеодисплейными терминалами. Анализ риска здоровью. 2017; 3: 66-75.
9. Кочина М.Л., Яворский А.В., Маслова Н.М. Особенности влияния разных видов визуальной нагрузки на функциональное состояние зрительной системы детей и подростков. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2017; 17, 1 (57): 112-116.
10. Догуревич О.А., Сугрובה Г.А. Влияние работы на ПЭВМ с разными видами информации на психофизиологическое состояние подростков. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. 2017; 4 (20): 65–73.
11. Потапов О.А. Гігієно-фізіологічна оптимізація праці операторів ЕОМ з відеотерміналами. Дисертація на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. Київ; 1999: 195.
12. Кучма В.Р., Текшева Л.М., Вятлева О.А., Курганский А.М. Физиолого-гигиеническая оценка восприятия информации с электронного устройства для чтения (ридера). Гигиена и санитария. 2013; 1: 22-26.
13. Петренко А.О. Гигиеническая оценка эффективности использования школьниками ридеров. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 1: 38-42.
14. Тимерханов Р.И., Ахмадеев Р.Р., Кошелев Д.И., Еникеев Д.А. Показатели хроматической критической частоты слияния мельканий при кратковременной компьютерной зрительной нагрузке различного характера. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9 (5): 92-95.

REFERENCES

1. Stepanova M.I., Sazanjuk Z.I., Laponova E.D., Lashneva I.P., Berезина N.O. Hygienic regulation of classes for schoolchildren at the computer. Public health and habitat. 2012; 8: 25-27 (in Russian).
2. Kuchma V.R., Suhareva L.M., Teksheva L.M., Stepanova M.I., Sazanjuk Z.I. Hygienic aspects of the use of LED light sources for general lighting in schools. Gigena i sanitarija. 2013; 5: 27-31 (in Russian).
3. Teksheva L.M., Nadezhdin D.S. The state of the neuropsychic sphere of younger schoolchildren during the school day with the fluorescent and LED lighting of the classroom. Gigena i sanitarija. 2014; 4: 123-127 (in Russian).
4. Dejnego V.N., Kapcov V.A. Hygiene of vision at LED lighting. Modern scientific presentation. Gigena i sanitarija. 2014; 5: 54-58 (in Russian).
5. Kapcov V.A., Dejnego V.N. Blue LED light is a new hygienic problem. Health risk analysis. 2016; 1 (13): 15–25 (in Russian).
6. Dejnego V.N., Kapcov V.A. Light energy saving and LED lamps and human health. Gigena i sanitarija. 2013; 6: 81-84. (in Russian)
7. Video display terminals and user health. VOZ: Zheneva; 1989. 150.
8. Matjuhin V.V., Shardakova Je.F., Jampol'skaja E.G., Elizarova V.V. Justification of physiological and ergonomic measures to reduce the development of visual fatigue when working with video display terminals. Health risk analysis. 2017; 3: 66-75 (in Russian).
9. Kochina M.L., Javorskij A.V., Maslova N.M. Features of the influence of different types of visual load on the functional state of the visual system of children and adolescents. Visnik VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademija». 2017; 17, 1 (57): 112-116. (in Russian)
10. Dogurevich O.A., Sugrobova G.A. The influence of work on computers with different types of information on the psycho-physiological state of adolescents. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Estestvennye nauki. 2017; 4 (20): 65–73 (in Russian).
11. Potapov O.A. Hygienic and physiological optimization of the work of computer operators with video terminals. Disertacija na zdobuttja naukovogo stupenja kand. med. nauk. Kiiiv; 1999: 195 (in Russian).
12. Kuchma V.R., Teksheva L.M., Vjatleva O.A., Kurganskij A.M. Physiological-hygienic assessment of information perception from an electronic reader (reader). Gigena i sanitarija. 2013; 1: 22-26 (in Russian).
13. Petrenko A.O. Hygienic assessment of the effectiveness of the use of schoolchildren readers. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2015; 1: 38-42 (in Russian).
14. Timerhanov R.I., Ahmadeev R.R., Koshelev D.I., Enikeev D.A. Indicators of the chromatic critical frequency of flicker fusion with short-term computer visual load of a different nature. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2014; 9 (5): 92-95 (in Russian).

УДК 616-089:378.147+004
DOI: 10.26435/UC.V011(30).306

А.А. Васильев, Н.Л. Смирнов, И.К. Ельский

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

ИНТЕРАКТИВНЫЕ СЕМИНАРЫ В ПРЕПОДАВАНИИ ХИРУРГИИ

Длительное время в нашем ВУЗе активно практиковалась система «вопрос – ответ», при которой преподаватель на занятии задает вопрос одному студенту, и затем непосредственный адресат вопроса обязан был ответить. В последующем данная система подверглась реформированию, когда на вопросы преподавателя ответить уже мог любой из аудитории студентов. Таким образом, сам опрос трансформировался в активную дискуссию, с учетом подготовки студентов к занятию. С приходом «Болонского процесса», как известно, система опроса студентов практически нивелировалась, приоритет был отдан тестовой оценке знаний. Данная система оценивания по сей день весьма широко используется, хотя в течение последних лет подвергается существенной критике, согласно проведенным опросам среди студентов и преподавателей.

Болонская система обучения широко распространена в странах западного мира, где большая роль отводится самообучению, которое в нашей высшей школе традиционно занимает не первое место, а приоритет отдан работе преподавателя со студентом. Несмотря на принятый болонский процесс по сей день профессорско-преподавательский состав нашего ВУЗа отдает предпочтение старым канонам, проводя опросы, устраивая консультации, успешно совмещая практические и теоретические занятия, – то есть практикуют комбинированные системы обучения. Невозможно представить, чтобы студент-медик все 6 лет обучения 80% знаний приобрел самостоятельно!

В то же время, какой бы ни была система, основным залогом успеха в преподавании (в частности – хирургии), является то, как материал преподносится студентам. Студенты, усваивая ежедневные знания в ходе занятия, должны их получать в простой и доступной форме, что позволит им при любом виде оценивания продемонстрировать свои знания и навыки. Для этого, по нашему убеждению, необходимо внедрять активные формы обучения.

Интерактивное обучение – это специальная

форма организации познавательной деятельности, способ познания, осуществляемый в форме совместной деятельности студентов. Все участники взаимодействуют друг с другом, обмениваются информацией, совместно решают проблемы, моделируют ситуации, погружаются в реальную атмосферу делового сотрудничества по разрешению проблемы.

В Российской Федерации применение активных форм обучения в преподавании широко распространено и обусловлено тем, что студенты должны не только получить определенные знания, но и уметь применять их в конкретной практической ситуации. Такие формы учебного процесса, как «кейс-метод», «деловые игры», «круглые столы» значительно активизируют учебный процесс.

На наш взгляд, в ходе обучения на клинических кафедрах, в отличие от теоретических, методы освоения материала существенно должны различаться, а именно в большей степени переходить от теоретических к практическим. Преподавателю теперь недостаточно быть просто компетентным в области своей дисциплины, давая теоретические знания в аудитории. Учебный процесс должен быть организован таким образом, что практически все обучающиеся оказываются вовлеченными в процесс познания, они имеют возможность понимать и рефлексировать по поводу того, что они знают и думают. Особенность интерактивных методов – это высокий уровень взаимно направленной активности субъектов взаимодействия, эмоциональное, духовное единение участников.

Пример моделирования ситуации – моделирование клинического случая – мы используем в повседневной практике преподавания госпитальной хирургии студентам выпускного курса.

В ходе устного разбора материала по изучению одной из нозологических единиц частной хирургии, студенту предлагается исполнить роль пациента, заведомо зная, какой клинический

диагноз у него (преподаватель в начале занятия раздаёт листы с указанием патологий). Напарник данного студента, соответственно, исполняет роль врача приемного отделения клиники по оказанию экстренной помощи. Далее, «врач», не зная, какой диагноз у его пациента, обязан грамотно опросить своего «больного», в то же время «пациент», придерживаясь правил формата подобного моделирования, обязан грамотно отвечать на вопросы напарника, сугубо оперируя жалобами, характерными для больных с диагнозом, о котором он узнает в начале занятия.

Вводные данные, такие как результаты лабораторных и инструментальных исследований, детали анамнеза жизни и анамнеза заболевания; незначительные подсказки и намеки даёт сам преподаватель непосредственно в ходе занятия. Если студент, исполняющий роль врача, примет решение, что ему необходима консультация смежного специалиста с целью исключения той или иной сопутствующей патологии, а также уточнения основного клинического диагноза, то преподаватель назначает «консультанта» из числа оставшихся студентов, ранее не задействованных в разборе клинического случая.

Студент, исполняющий роль смежного специалиста, обязан знать, какие симптомы ему необходимо исключить, какие вопросы он должен задать и какие детали анамнеза должны его насторожить либо в пользу своей патологии, либо для исключения последней. К примеру, при изучении темы «острый аппендицит», в начале занятия преподаватель не ставит условие, что у «больного» именно этот диагноз. Не секрет, что симптомы острого аппендицита очень часто имитирует острая гинекологическая патология. Таким образом смежным специалистом в группе студентов выступает гинеколог, который, пользуясь вводными данными от преподавателя, подтвердит диагноз и для «врача приемного отделения» клиническая задача уже будет решена.

И таких примеров для решения приводится большое количество. В группе 6 курса, как правило, не более 8 студентов. 8 человек легко разделить на 4 пары, которые по очереди решают свои задачи, установленные преподавателем, чередуются также и смежные специалисты-консультанты, исполняя роль «гинеколога» в одном случае, тот же студент уже в следующий раз обязан вспомнить все накопленные за 6 лет знания по терапии, будучи «кардиологом», для исключения острого коронарного синдрома, ведь «больным» может оказаться и 86-летний

мужчина с болью за грудиной, согласно вводным данным преподавателя.

Таким образом, нами отмечено, что при изучении патологий частной хирургии, используя моделирование клинических случаев, материал занятия усваивается студентами намного легче, в сравнении с классическим формальным опросом и тестированием. Сам факт подачи материала в подобном формате воспринимается студентами с позитивом и вновь приобретенным азартом. Также стимулируется самоподготовка студентов к каждому последующему занятию, т.к. участие в подобном опросе требует от учащихся знаний и возможность их использования не только применительно к изучаемой патологии, но и необходимость ориентироваться в симптомокомплексах, способных имитировать указанные заболевания. Явным признаком положительного эффекта от моделирования клинического случая самими студентами является появление у обучающихся к окончанию цикла хирургии четкого понимания дифференцировки жалоб и симптомов при разных заболеваниях, умение грамотно выбирать и интерпретировать полученные данные лабораторных и инструментальных исследований, формирование тактики лечения.

Моделирование клинического случая позволяет упростить процесс понимания, усвоения и творческого применения знаний при решении практических задач в хирургии. Эффективность обеспечивается за счет более активного включения студентов в процесс не только получения, но и непосредственного использования своих знаний. Если подобный формат занятия применяется регулярно, то у студентов формируются продуктивные подходы к овладению информацией, исчезает страх высказать неправильное предположение (поскольку ошибка не влечет за собой негативной оценки) и устанавливаются доверительные отношения с преподавателем.

В заключении следует отметить, что интерактивное обучение повышает мотивацию и вовлеченность студентов-медиков в решение обсуждаемых клинических случаев, что дает эмоциональный толчок к последующей поисковой активности, побуждает их к конкретным действиям, процесс обучения становится более осмысленным и увлекательным. Внедрение интерактивных методов обучения – одно из важнейших направлений совершенствования подготовки студентов на всех клинических кафедрах и обязательное условие эффективной реализации будущих врачей.

А.А. Васильев, Н.Л. Смирнов, И.К. Ельский

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

ИНТЕРАКТИВНЫЕ СЕМИНАРЫ В ПРЕПОДАВАНИИ ХИРУРГИИ

В статье рассмотрены аспекты использования интерактивных методов обучения в хирургии. Интерактивное обучение способствует лучшему усвоению материала, интенсифицирует процесс понимания, усвоения и творческого применения знаний при решении хирургических задач. Использование в ходе интерактивного семинара моделирования клинического случая позволяет задействовать всех студентов в группе, что в свою очередь повышает мотивацию и вовлечен-

ность участников в решение обсуждаемых проблем в сравнении с классическими методами опроса и тестирования. Данный метод позволяет наглядно разобратся в изучаемой патологии, быстрее интерпретировать полученные лабораторные и инструментальные данные, а также усвоить тактику лечения больного.

Ключевые слова: интерактивное обучение, метод клинического моделирования, хирургия.

A.A. Vasiliev, N.L. Smirnov, I.K. Yelskiy

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

INTERACTIVE SEMINARS IN TEACHING SURGERY

The article describes aspects of interactive teaching methods using in surgery. Interactive learning promotes better learning, intensifies the process of understanding, learning and creative application of knowledge in solving surgical problems. The use of a clinical case simulation during an interactive seminar allows you to use all students in a group, which in turn increases the motivation and involvement of participants in solving the prob-

lems discussed in comparison with the classical survey and testing methods. This method allows you to visually understand the pathology during the study, interpret the obtained laboratory and instrumental data more quickly, and also learn the tactics of treating a patient.

Key words: Interactive learning, method of clinical modeling, surgery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтина Ю.М. Шпаргалка по общим основам педагогики. Аллель. 2008; 72.
2. Гулакова М.В., Харченко Г.И. Интерактивные методы обучения в вузе как педагогическая инновация. Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2013, 11: 31-35.
3. Кукушкин В.С. Теория и методика обучения. Ростов-на-Д.: Феникс, 2005. 474.
4. Огольцова Е.Г., Хмельницкая О.М. Формирование активного обучения как средство развития познавательной деятельности студентов. Развитие качества высшего профессионального образования в современных условиях: материалы региональной научно-практической интернет-конференции. 2009: 129-133.
5. Панина Т.С., Вавилова Л.Н. Современные способы активизации обучения. Академия. 2008; 176.

REFERENCES

1. Vojtina Ju.M. Shpargalka po obshhim osnovam pedagogiki. [Cheat Sheet on General Basics of Pedagogy] Allel'. 2008; 72 (in Russian).
2. Gulakova M.V., Harchenko G.I. Interaktivnye metody obuchenija v vuze kak pedagogicheskaja innovacija. [Interactive teaching methods in higher education as a pedagogical innovation] Nauchno-metodicheskij jelektronnyj zhurnal «Koncept». 2013, 11: 31-35 (in Russian).
3. Kukushkin V.S. Teorija i metodika obuchenija. [Theory and teaching methods] Rostov-na-D.: Feniks, 2005. 474 (in Russian).
4. Ogoľcova E.G., Hmel'nickaja O.M. Formirovanie aktivnogo obuchenija kak sredstvo razvitija poznavatel'noj dejatel'nosti studentov. Razvitie kachestva vysshego professional'nogo obrazovanija v sovremennyh uslovijah [Formation of active learning as a means of developing students' cognitive activity. Development of the quality of higher professional education in modern conditions]: materialy regional'noj nauchno-prakticheskoj internet-konferencii. 2009: 129-133 (in Russian).
5. Panina T.S., Vavilova L.N. Sovremennye sposoby aktivizacii obuchenija [Modern ways to enhance learning]. Akademija. 2008; 176(in Russian).

О.В. Швыдкий, Е.Н. Тарасенко, Н.П. Паниева

ГПОУ «Донецкий медицинский колледж», Донецк

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА КАК ОСНОВНОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СОВРЕМЕННОГО СПЕЦИАЛИСТА

Одной из основных проблем экономики Республики продолжает оставаться проблема кадрового потенциала. Профессиональное образование отличается от общего четкостью в определении образовательного результата, являющегося отражением социального заказа. Обучение в условиях реализации профессионального образования должно носить прогностический характер и формировать качества личности, которые потребуются выпускнику в будущем.

Одной из главных задач среднего медицинского образования является формирование компетентной личности, способной к саморазвитию, самообразованию, инновационной деятельности. Решение этой непростой задачи вряд ли возможно только путем передачи знаний в готовом виде от преподавателя к студенту. Необходимо в первую очередь перевести студента из пассивного потребителя знаний в активного их творца, умеющего сформулировать проблему, проанализировать пути ее решения, найти способ разрешения проблемы и доказать ее правильность. В результате чего, самообразование студентов становится не просто важной формой образовательного процесса, а основой в подготовке специалиста среднего звена [2]. Усиление роли саморазвития студентов означает принципиальный пересмотр организации учебно-воспитательного процесса в СПО, который должен строиться так, чтобы развивать умение учиться, формировать у студента способности к творческому применению полученных знаний, способам адаптации к профессиональной деятельности в современном мире.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать специфику исследовательской работы будущего медицинского специалиста среднего звена, выявить основные направления исследований и их значение для практического здравоохранения.

Выпускная квалификационная работа (далее ВКР) представляет собой систематизацию разноплановых знаний, полученных студентом за весь период обучения в колледже и является законченным самостоятельным исследованием студента, связанным с решением определенных задач в профессиональной области.

Написание студентом выпускной работы – это особый вид познавательной деятельности, сложная интеллектуальная задача. От студента-выпускника требуется не только высокий уровень общих и профессиональных компетенций, эрудиции, но и умение соответствующим образом излагать свои мысли в письменной форме, правильно организовать свое исследование. Целью исследовательской части выпускной работы является демонстрация знаний и умений студента применять методы научного исследования для решения практических проблем, возникающих в деятельности медицинского учреждения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования в сестринском деле – одно из новых направлений развития и формирования компетентностей современного студента медицинского колледжа и будущего специалиста [1]. Анализ подтверждает качественные изменения в системе образования и дальнейшей профессиональной деятельности при оказании медицинской помощи населению в связи с внедрением сестринских исследований (повышение удовлетворенности пациентов, сокращение сроков пребывания в стационаре, уменьшение числа осложнений и т.д.).

Условно можно выделить три направления исследований в выпускных квалификационных работах.

Первое направление – определение роли среднего медицинского работника в лечении и уходе за пациентом при каком-либо заболевании и состоянии.

Цель работы – осуществить сестринский процесс при уходе за конкретным пациентом.

Практическая часть – обследование пациента, выявление проблем пациента, составление индивидуального плана ухода с учетом особенностей пациента (сопутствующее заболевание, эмоционально-психическое состояние) на основе стандартного плана, реализация плана ухода (прикладывается дневник наблюдения за пациентом не менее чем в течение 10 дней), оценка эффективности вашей работы.

Второе направление – изучение мнения/уровня знаний пациентов по каким-либо медицинским вопросам (классическая исследовательская работа).

Цель работы – выявить уровень знаний по какому-либо вопросу и составить рекомендации для пациентов.

Практическая часть – составить анкету для пациентов, провести анализ анкетирования, определить возможные причины дефицита знаний, составить рекомендации для пациентов.

Третье направление – изучение новых методик, технологий лечения и ухода за пациентом, нового медицинского оборудования.

Цель работы – изучить новую методику/технологии/оборудование и подготовить учебный видеofilm.

Практическая часть – описать методику/технологии/оборудование, сравнить с применяемыми/используемыми ранее или применяемыми в других медицинских организациях, выявить преимущества, подготовить учебный видеofilm [2].

Данное коммуникативное умение не может появиться само собой, без специальных усилий студента в период обучения и должно осуществляться под контролем руководителя ВКР.

Руководитель, как правило, определяет: направление исследования, помогает сформулировать тему, цель, задачи, гипотезу. Оказывает помощь студенту в подборе необходимой литературы и разработке плана практической части.

При выполнении исследовательской работы студент должен продемонстрировать следующие умения и знания:

- самостоятельно поставить исследовательскую задачу, оценить ее актуальность и социальную значимость;

- собрать и обработать информацию по теме исследования;

- изучить и критически проанализировать существующие материалы по проблеме работы;
- глубоко и всесторонне исследовать выявленную проблему;

- выработать, описать и профессионально аргументировать свои варианты решения рассматриваемой проблемы ВКР;

- сформулировать обоснованные выводы, предложения, рекомендации по внедрению полученных результатов в практическую деятельность среднего медицинского персонала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Чтобы исследовательская работа была успешной, тема исследования должна быть актуальной, касаться будущей профессиональной деятельности и отображать критическую позицию творческого мышления студента.

Для выбора темы исследовательской работы внимание должно быть направлено на анализ эффективности использования рабочего времени, качество медицинской помощи, общественное мнение по поводу каких-либо процессов и явлений современной медицины, межличностных отношений медицинского персонала, состояния здоровья медицинского персонала и т.д.

Так, среди тем ВКР в 2017-2018 учебном году можно выделить следующие: «Обучающая роль медицинской сестры в ведении пациентов с гипотиреозом», «Обучающая роль медицинской сестры пациентов с хроническим пиелонефритом как необходимое условие повышения эффективности лечебно-диагностического процесса», «Особенности сестринского процесса у пациентов с железодефицитной анемией», «Анализ состояния здоровья детей на курируемом участке», «Значение школы здоровья для улучшения качества жизни больного сахарным диабетом», «Изучение ассортимента функциональных продуктов в г. Харцызске», «Вредные привычки среди студенческой молодежи. Изучение проблемы», «Анализ методов контрацепции, используемые женщинами фертильного возраста», «Роль акушерки в профилактике невынашивания беременности» и другие.

Выпускные квалификационные работы, написанные в нашем учебном заведении, можно использовать в качестве дополнительного материала, рекомендаций для студентов, пациентов, медицинских работников лечебно-профилактических учреждений. Лучшие выпускные квалификационные работы, представляющие практическую ценность, могут быть использованы в качестве наглядных пособий и рекомендаций, памяток в Республиканском и го-

родских центрах «Здоровье», в кабинетах до-клинической практики[3].

Важнейшей задачей сестринского дела является достижение наивысшей эффективности и качества сестринской помощи населению. Для реализации этой сложной задачи, повышения профессионального и социального статуса сестринского дела необходимо создание базы научных знаний, составляющих основу профессиональной сестринской практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сестринские исследования и участие в них студентов нашего колледжа необходимы для совершенствования сестринской практики, повышения качества медицинской помощи населению и признания уникальной роли сестринской профессии.

Участие в исследовательской работе дает воз-

можность каждому студенту определить свои дальнейшие планы, приобрести необходимые исследовательские навыки и выступать с результатами своих изысканий на конференциях, семинарах, участвовать в дебатах.

В заключении следует отметить, что исследовательская работа рассматривается как фактор, способствующий развитию учебно-исследовательских умений студентов, помогает совершенствовать профессиональную компетентность будущего специалиста, способствует созданию системы теоретических знаний и практических умений, позволяет формировать отношение к науке как важнейшему средству диагностики, проектирования, прогнозирования и совершенствования практики в соответствии требованиям государственного образовательного стандарта.

О.В. Швыдкий, Е.Н. Тарасенко, Н.П. Паниева

ГПОУ «Донецкий медицинский колледж», Донецк

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА КАК ОСНОВНОЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СОВРЕМЕННОГО СПЕЦИАЛИСТА

В статье раскрывается сущность исследовательской работы при написании выпускной квалификационной работы, как условие развития и формирования компетентностей современного студента медицинского колледжа и будущего специалиста. Приводится последовательность проведения исследования и принципы, на которых должно основываться развитие исследовательских навыков у студентов. Делается вывод, что исследовательская работа способствует созданию системы теоретических знаний и прак-

тических умений, позволяет формировать отношение к науке как важнейшему средству диагностики, проектирования, прогнозирования и совершенствования практики в соответствии с требованиями государственного образовательного стандарта.

Ключевые слова: выпускная квалификационная работа, исследовательская работа, сестринское исследование, профессиональные компетенции, самообразование, саморазвитие.

O.V. Shvydkiy, E.N. Tarasenko, N.P. Panieva

Donetsk medical college, Donetsk

FINAL QUALIFYING WORK AS A BASIC METHOD OF RESEARCH COMPETENCE OF THE MODERN SPECIALIST

The article reveals the essence of research work in writing the final qualifying work as a condition for the development and formation of the competencies of a modern student of a medical college and a future specialist. The stages of the research and the principles of students' research skills development are presented. It is concluded that research work contributes to the creation of a system of theoretical knowledge and practical skills, al-

lows to form an attitude towards science as an important means of diagnostics, design, prognosis and improvement of practice in accordance with the requirements of the state educational standard.

Key words: final qualifying work, research work, nursing research, professional competence, self-education, self-development.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безрукова В.С. Педагогика. Проективная педагогика. Екатеринбург: Деловая книга; 2015. 344.
2. Боярский С.Г. Концепция развития российского здравоохранения: проблемы обеспечения кадрами в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; 2: 54-58.
3. Вишнеvский А.Г., Кузьминов Я.И., Шевский В.И., Шейман И.М., Шишкин С.В., Якобсон Л.И., Ясин Е.Г. Российское здравоохранение: как выйти из кризиса. Доклад Государственного университета Высшей школы экономики. М.: Издательский дом ГУ-ВШЭ, 2006. 25.

REFERENCES

1. Bezrukova V.S. Pedagogika. Proektivnaya pedagogika. Ekaterinburg: Delovaya kniga; 2015. 344.
2. Boyarskii S.G. Kontsepsiya razvitiya rossiiskogo zdravookhraneniya: problemy obespecheniya kadrami v sfere organizatsii zdravookhraneniya i obshchestvenno-go zdorov'ya. Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor. 2010; 2: 54-58.
3. Vishnevskii A.G., Kuz'minov Ya.I., Shevskii V.I., Sheiman I.M., Shishkin S.V., Yakobson L.I., Yasin E.G. Rossiiskoe zdravookhranenie: kak vyiti iz krizisa. Doklad Gosudarstvennogo universiteta Vyshei shkoly ekonomiki. M.: Izdatel'skii dom GU-VShE, 2006. 25.

**Профессору
КИРЬЯКУЛОВУ
Георгию Степановичу
85 лет!**



3 февраля 2019 г. исполнилось 85 лет выдающемуся ученому, академику Академии Наук Высшего Образования Украины, Заслуженному деятелю науки и техники Украины Георгию Степановичу Кирьякулову. Георгий Степанович за более чем 50 лет своей трудовой деятельности воспитал не одно поколение студентов, врачей, ученых, и, наверное, нет ни одного человека, связанного с медициной, который бы не слышал об этом ученом-морфологе.

По праву имя Георгия Степановича Кирьякулова стоит в ряду выдающихся людей Донбасса: подготовленные им статьи, монографии, учебники способствовали появлению новых перспективных направлений научной мысли, нацеленных на всестороннее изучение вопросов морфологии сердца и его врожденных пороков. Путь, пройденный Георгием Степановичем от лаборанта кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии до выдающегося профессора-морфолога, – это яркий пример служения науке, верности и преданности выбранным идеалам. Георгий Степанович – воплощение лучших черт ученого, преподавателя, наставника и друга. За 37 лет, которые Георгий Степанович возглавлял кафедру анатомии человека, он создал поистине уникальную анатомическую школу, подготовил 25 кандидатов и 5 докторов медицинских наук. Его многочисленные ученики работают по всему миру, большин-

ство из них стали высококвалифицированными специалистами и с честью несут звание выпускников Донецкого национального медицинского университета и в ближнем и в дальнем зарубежье.

Огромное внимание Георгий Степанович уделял воспитанию нового поколения научной молодежи. Он вкладывал в своих учеников не только фундаментальные знания по анатомии человека, но при этом всегда кропотливо и настойчиво формировал личность будущего врача.

Традиции, сформированные и так бережно сохраняемые Георгием Степановичем, имеют продолжение и по сегодняшний день. Нынешний коллектив кафедры анатомии с благодарностью поддерживает и продолжает великое дело своего Учителя в образовательной и научной деятельности.

Профессора, преподаватели и студенты искренне поздравляют Георгия Степановича Кирьякулова с Юбилеем! Пусть человеческая признательность и доброта всегда будут заслуженной наградой за Ваш многолетний и самоотверженный труд! В этот знаменательный день выражаем Вам свое глубокое уважение за ту огромную работу, которую Вы на протяжении многих лет выполняли на благо развития нашего университета! Крепкого Вам здоровья, благополучия и мира!

Коллектив кафедры анатомии человека