

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

научно-практический журнал

## **УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

---

scientific practical journal

## **UNIVERSITY CLINIC**

**№ 3 (32), 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)

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)

Каливрадзиян Э.С. (Воронеж)

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)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

**Университетская Клиника**  
научно-практический журнал

**University Clinic**  
scientific practical journal

№ 3 (32), 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 30.09.2019

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

## Содержание

Г.А. Игнатенко, Н.М. Енгенов ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ.....	5	А.Э. Багрий, О.А. Приколота, Е.Е. Ковыршина, К.А. Котова, Н.О. Реутова АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	54
О.С. Налётова ВЛИЯНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА И L-АРГИНИНА В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ.....	13	В.К. Чайка, А.А. Железная, Н.Н. Лунева ДИАГНОСТИКА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА ПО ФЕНОТИПИЧЕСКИМ И ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ПРИЗНАКАМ.....	60
С.Е. Золотухин, А.Д. Есаулов, А.И. Фабер ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ КРЫС С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ МИАКАЛЬЦИКОМ.....	20	Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, Е.С. Гасендич, Д.С. Герасименко, Е.А. Контовский ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА.....	65
А.А. Ворожко КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СТОМАТИТА НА СЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ ИЗ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ.....	25	Ю.И. Стрельченко МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАВМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (СОБСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	71
А.Э. Багрий, А.В. Приколота, Е.В. Щукина, О.А. Приколота, И.В. Ракитская ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ТИТРОВАНИЕ КАРВЕДИЛОЛА У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА.....	31	А.Г. Гринцов, А.Б. Матийцев, Г.Г. Пилюгин, А.А. Христуленко ПЕРИАППЕНДИЦИТ КАК ПРИЧИНА НЕОБОСНОВАННОГО УДАЛЕНИЯ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	77
В.Д. Слепушкин, В.З. Тотиков, С.С. Айсханов КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ.....	35	Е.А. Чебалина, Ю.А. Сотник, А.И. Салоникиди СЛУЧАЙ АВТОХТОННОГО ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА Е В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ.....	81
А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, И.В. Коктышев ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА.....	40	И.И. Пацкань СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ.....	87
Г.А. Игнатенко, Н.М. Енгенов ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНА E <sub>2</sub> ПРИ РАЗЛИЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ.....	43	Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский, Ю.О. Брыжатая ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ – МИНУВШИЙ БЛЕСК И НЫНЕШНЯЯ НИЩЕТА? ЧАСТЬ I – ПЕРКУССИЯ.....	93
О.Ю. Николенко, Д.О. Ластков ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР).....	49	Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, Т.С. Игнатенко, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ – МИНУВШИЙ БЛЕСК И НЫНЕШНЯЯ НИЩЕТА? ЧАСТЬ II – АУСКУЛЬТАЦИЯ.....	101
		А.И. Салоникиди, Е.А. Чебалина, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, Ю.А. Сотник ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ПРЕПОДАВАНИИ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ПОЗИЦИИ ИНФЕКЦИОНИСТА И ТЕРАПЕВТА.....	106
		Памяти профессора Дядыка Александра Ивановича.....	111

## Глубокоуважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Активно развивающееся сотрудничество с зарубежными высшими образовательными организациями и научно-исследовательскими учреждениями, участие сотрудников нашего университета в международных конгрессах, конференциях, форумах, съездах и т.д. способствует обмену информацией повышению авторитета ученых.

В 2018 году была организована и проведена 31 конференция, из них 19 – Республиканского уровня с международным участием, где были широко представлены результаты собственных научных исследований.

Сотрудники Университета и обучающиеся использовали возможности Интеграционной программы при содействии Русского Центра, действующей в Донецкой Народной Республике, для участия в 28 конференциях, конгрессах, форумах, олимпиадах, которые проводились в медицинских образовательных организациях высшего профессионального образования и медицинских учреждениях Российской Федерации.

С января 2019 года было проведено 14 республиканских и 19 внутривузовских конференций, а также 6 международных онлайн-конференций, на которых сотрудники Университета представили 10 научных докладов, провели их обсуждение и научные дискуссии с коллегами из Монголии, Польши, Белоруссии, Казахстана, ряда городов РФ, не вошедших в программу интеграционного комитета (Чита, Тюмень, Новосибирск, Череповец, Челябинск, Брянск, Барнаул). В настоящее время проводится активная подготовка к III Международному медицинскому форуму Донбасса «Наука побеждает... болезнь», который будет проходить в г. Донецке 14-15 ноября 2019 года, а также к Республиканской конференции «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019 годы».

В 2019 г. наши сотрудники принимали очное, заочное и он-лайн участие с 27 докладами в 75 международных научных конференциях, конгрессах, форумах, проводимых в Российской Федерации, Республике Беларусь, Республике Южная Осетия, Греческой Республике, Луганской Народной Республике.

В рамках V Международного научного форума Донецкой Народной Республики в мае 2019 года было организовано пять секций научно-практической конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса», на заседаниях которых было представлено 66 докладов. Такую конференцию планируется сделать ежегодной.

Руководство Университета является ежегодным участником Ассамблеи Русского мира, при поддержке Интеграционного комитета «Россия – Донбасс» принимает участие в рабочих совещаниях по вопросам сотрудничества учреждений образования и науки Республики Крым, Донецкой Народной Республики и Луганской Народной Республики.

В октябре 2018 года делегация Университета приняла участие в симпозиуме «Медико-социальная реабилитация», который проходил на базе Юго-Осетинского государственного университета им. А. А. Тибилова. В ЮОГУ также был проведен Круглый



стол, на заседании которого рассматривались вопросы межвузовского сотрудничества нашего Университета и ЮОГУ.

Научные разработки молодых учёных – это будущее нашей Республики и здравоохранения. В настоящее время на кафедрах трудятся на различных должностях 135 молодых учёных в возрасте до 35 лет. Среди них 2 доктора медицинских наук и 21 кандидат наук, причем оба доктора наук и 10 кандидатов наук защитились в диссертационных советах Донецкой Народной Республики.

Для координации работы по подготовке кадрового резерва в 2018/2019 учебном году в Университете создан Совет молодых ученых; организовано проведение семинара по совершенствованию навыков исследовательской деятельности в области доказательной медицины, медицинской статистики, повышению научно-образовательного и гуманитарного уровней научных и научно-педагогических работников. С этой же целью в Университете работает «Школа молодых ученых». Для выявления и поддержки талантливых молодых ученых Университета, стимулирования научно-ориентированной молодежи к решению актуальных проблем медицины ежегодно проводится Конкурс молодых учёных Университета и Международный медицинский конгресс молодых ученых. Команда студентов Университета в 2018/2019 учебном году стала призёром 5-ти олимпиад в Российской Федерации, 29 студентов Университета 47 раз становились призёрами двадцати одного международного мероприятия.

Нам необходимо придерживаться набранного темпа и уверенно идти к намеченным целям.

Томас Эдисон говорил: «Все приходит к тому, кто работает и умеет ждать». Все в наших руках!

Главный редактор,  
член-корреспондент НАМНУ

Григорий Игнатенко

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).348

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

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

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

## ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

До настоящего времени много нерешенных вопросов остается в расшифровке патогенетических механизмов раневого процесса при аллогерниопластике передней брюшной стенки. Очевидно, что операционная травма в сочетании с применением сетчатого импланта и имеющейся в большинстве случаев дисплазией соединительной ткани [8, 14], нарушает классические механизмы патогенеза воспалительно-репаративного процесса в поврежденных тканях. Имеющиеся в литературе сведения о заживлении дефектов передней брюшной стенки у пациентов с герниопластикой касаются лишь отдельных звеньев патогенеза, при этом прослеживаются два направления исследований последствий аллогерниопластики у пациентов. Основываясь на биомеханической концепции патогенеза грыж в работах [1, 2, 5, 7, 10, 11, 13] оценивали состояние мышечно-апоневротического комплекса брюшной стенки при грыжах с помощью инструментальных, функциональных и морфологических методов исследования. Вторым направлением исследований стало изучение проявлений системного воспалительного ответа – динамика сывороточных маркеров (концентрация лейкоцитов, цитокинов и белков острой фазы до и после восстановления целостности передней брюшной стенки с или без использования сетчатого импланта у пациентов с грыжами) [3, 9, 13].

Тем не менее, несмотря на имеющиеся сведения о клеточных, биохимических и потенциальных молекулярных событиях в поврежденных тканях мышечно-апоневротического комплекса передней брюшной стенки [8, 13], целостная картина патогенеза формирования, прогрессирования, заживления и послеоперационных осложнений грыжи передней брюшной стенки остаются плохо изученными. При этом совершенно неизученной остается роль центральных механизмов регуляции воспалительно-репаративного процесса при данной патологии. Поскольку на любое оперативное вмешатель-

ство организм реагирует стресс-реакцией [4, 17], целесообразно оценить роль основных нейроэндокринных систем, иницирующих системные и локальные структурно-метаболические изменения в тканях передней брюшной стенки – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГНЦ) и симпато-адреналовой.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить особенности центральных механизмов нейроэндокринной регуляции раневого процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной до и после протезирующей аллогерниопластики.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 162 больных с первичными грыжами передней брюшной стенки различной локализации (паховыми, белой линии живота, боковыми), находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 Донецкого клинического территориального объединения с 2010 по 2018 годы. Кровь для проведения лабораторных исследований отбирали из вены утром, натощак. Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия) в динамике раневого процесса (до лечения, на 1, 5 и 10 сутки после выполнения оперативного вмешательства). Адренореактивность эритроцитов оценивали по способу [6], основанному на изменении их осмотической резистентности (ОРЭ) в условиях 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде с добавлением (10-10-10-6 г/мл) и совместно с адреналином и с адреноблокатором (пропранолол, 10-6 моль/л). Исходную ОРЭ

определяли до лечения по способу [12], основанному на определении числа негемолизированных эритроцитов при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде, содержащей 2,5 мМ CaCl<sub>2</sub> (абсолютный контроль). Во всех случаях подсчет числа эритроцитов проводили визуально с использованием микроскопа типа «Биолам ЛОМО» в счетной камере Алферова-Бюркера с сеткой Горяева в 80 малых квадратах. Число негемолизированных эритроцитов в каждой из 5 пробирок выражали в процентах к абсолютному контролю. Определение содержания ионов натрия в сыворотке крови проводили путем прямой потенциометрии с помощью ионоселективных электродов.

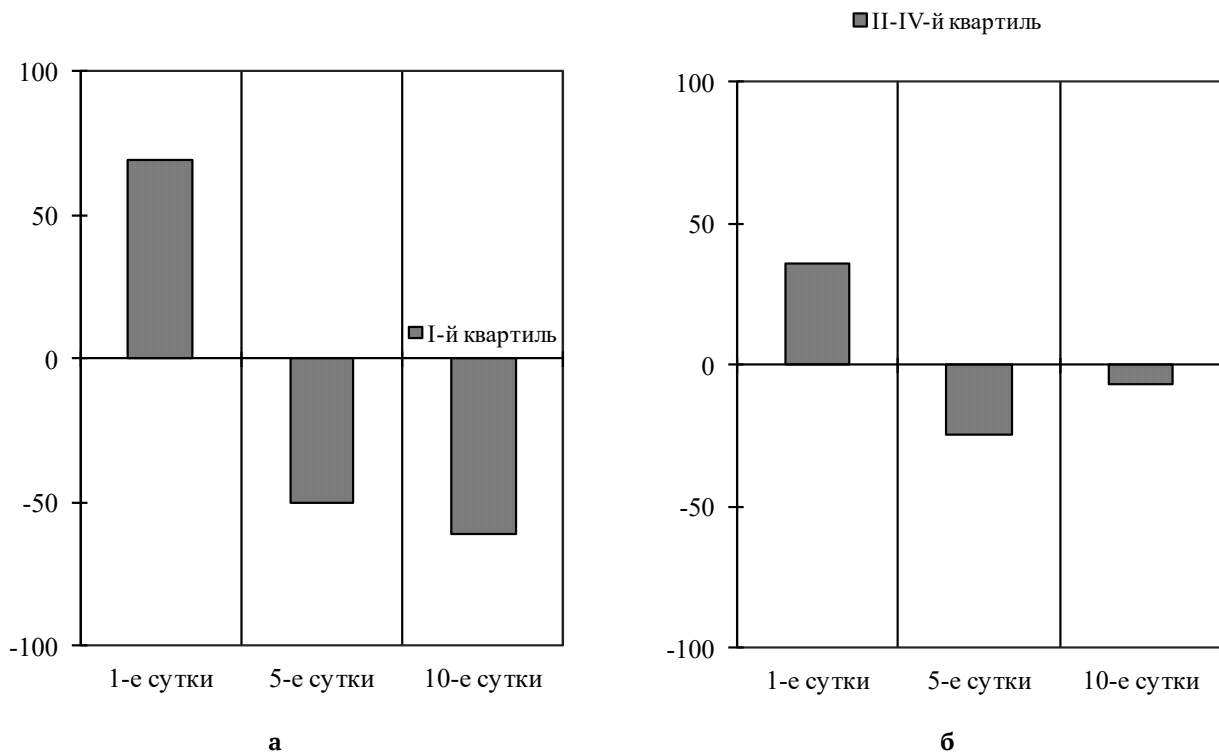
Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Полученные результаты обработаны пакетом программы Statistica 6.0. При анализе межгрупповых различий числовых данных групп в основных и контрольной группах применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент кор-

реляции Пирсона R (в случае нормального закона распределения), или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отличия закона распределения от нормального).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценку функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГНАС) проводили по изменениям содержания в плазме крови ее эффекторного продукта – кортизола. До лечения содержание кортизола в крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки составило 459,4 нмоль/л (лев.-прав. 95% ДИ составили 298,7-521,5 нмоль/л). В зависимости от уровня кортизолемии пациенты были разбиты по квартилям: I квартиль – содержание кортизола в пределах 206,8-298,7 нмоль/л (39 чел); II квартиль – 299,0-459,5 нмоль/л (41 чел); III квартиль – 460,0-521,5 нмоль/л (42 чел); IV квартиль – 522,0-671,3 нмоль/л (40 чел).

При анализе значений кортизолемии у обследованных пациентов выявили достоверные различия его динамики в течение 10-ти суток послеоперационного периода. У пациентов I квартиля степень его прироста на 1-е сутки и снижения на 5-е и 10-е сутки исследования были максимальными по сравнению с другими пациентами (см. рис.). Изменения уровня кортизола в I



**Рис.** Динамика изменений уровня кортизола в периферической крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) в послеоперационном периоде (в %, по сравнению с исходными значениями, принятыми за 100%).

квартиле проявились максимальным его приростом на 1-е сутки послеоперационного периода (на  $82,50 \pm 3,11\%$ ,  $p < 0,001$  по сравнению с исходным) с прогрессирующим снижением на 5-е и 10-е сутки (соответственно на  $50,11 \pm 2,38\%$  и  $60,99 \pm 2,71\%$ ,  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями). Иная тенденция имела место у пациентов II-IV квартилей. Во II квартиле уровень гормона на 1-е сутки после операции возрос на  $40,27\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным), к 5-м и 10-м суткам он начал снижаться, превысив при этом исходные значения соответственно на  $29,15\%$  и  $6,38\%$ . Сходная картина отмечалась у пациентов III и IV квартилей. В III квартиле содержание кортизола в крови на 1-е сутки после операции возросло на  $31,01\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным), а к 5-м и 10-м суткам превышал исходный на  $20,54\%$  и  $8,00\%$  соответственно. В IV квартиле на 1-е сутки послеоперационного периода уровень гормона возрос по сравнению с исходным на  $27,52\%$ , а на 5-10-е сутки снизился и превысил исходный соответственно на  $25,68$  и  $7,86\%$ . Резкие колебания секреции кортизола у пациентов I квартиля в виде значимого прироста на 1-е сутки послеоперационного периода и выраженного снижения в последующие сроки исследования позволил выделить данную подгруппу пациентов как гиперреактивный тип (подгруппа IA). Однонаправленная и сходная в количественном отношении динамика кортизолемии у пациентов II-IV квартилей позволила объединить их в подгруппу IB (нормореактивные). В среднем по подгруппе IB на 5-е сутки уровень кортизолемии возрос на  $35,51\%$  по сравнению с исходными значениями, а к 5-м и 10-м суткам – снизился на  $24,46\%$  и  $7,14\%$  соответственно. При этом у данной категории пациентов к 10-м суткам после операции уровень кортизолемии возвращался к исходным значениям, которые лежат в референсном интервале кортизолемии в норме (в контрольной группе).

Таким образом, динамика изменений кортизолемии – результирующего показателя активности ГНС, носит гетерогенный характер у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки и свидетельствует об индивидуальной стресс-реактивности ГНС на операционную травму и синтетический имплант.

Активность симпато-адреналовой системы оценивали по чувствительности  $\alpha 1$ - и  $\beta$ -адренорецепторов эритроцитов. Анализ активности генетически детерминированной активности  $\alpha 1$ - и  $\beta 2$ -адренорецепторов проведен на эритроцитах крови обследованных пациентов согласно способу [6]. Установлено, что у обследованных пациентов исходное среднее зна-

чение осмотической резистентности эритроцитов – число негемолизированных эритроцитов при их 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде без адренергических средств составило  $64,9 \pm 3,8\%$ , что на  $3,8\%$  превысило таковое в контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ данных, полученных при инкубации венозной крови пациентов подгрупп IA и IB с различными дозами адреналина (A) позволил констатировать инверсию дозозависимого эффекта A по сравнению с контрольной группой, что проявлялось большей степенью повышения ОРЭ при использовании низких концентраций лиганда и снижением показателя по мере увеличения концентрации A.

У пациентов подгруппы IA максимальные значения ОРЭ имели место при инкубации с  $10$ - $10$  г/мл A ( $97,8 \pm 3,7\%$ ) против  $76,3\%$  в контроле, что свидетельствует о высокой активности  $\alpha 1$ -адренорецепторов по сравнению с контролем. По мере увеличения концентрации лиганда с  $10$ - $9$  г/мл до  $10$ - $7$  г/мл значения ОРЭ в обследованной группе пациентов статистически достоверно превышали контрольные. Лишь при максимальной концентрации A ( $10$ - $6$  г/мл) имела место низкая ОРЭ у пациентов ( $86,6 \pm 4,5\%$ ) против высокой в контрольной группе ( $93,4 \pm 4,1\%$ ). Выявленное повышение удельного веса негемолизированных эритроцитов венозной крови при инкубации с низкими дозами A у данной категории пациентов является свидетельством дозозависимого повышения эффективности активации  $\alpha 1$ -адренорецепторов эритроцитов по сравнению с контролем.

Сходная с контрольной была динамика дозозависимого снижения ОРЭ при инкубации эритроцитов пациентов комбинацией A и адrenoблокатора, при этом степень снижения ОРЭ ( $\Delta \text{ОРЭ} \beta$ ) возрастала по мере увеличения концентрации A. Достоверная степень снижения ОРЭ, свидетельствующая о повышенной эффективности активации  $\beta 2$ -адренорецепторов, имела место при концентрации A  $10$ - $10$  и  $10$ - $9$  г/мл (соответственно  $7,6 \pm 0,5\%$  и  $9,0 \pm 0,8\%$ ), а по мере увеличения дозы лиганда недостоверно отличалась от таковой в контрольной группе, что отражает повышенную чувствительность  $\beta 2$ -адренорецепторов эритроцитов при низких концентрациях A. При этом более выраженная степень активации  $\beta 2$ -адренорецепторов по сравнению с таковой  $\alpha 1$ -адренорецепторов привела в данной подгруппе к снижению значений отношения  $\Delta \text{ОРЭ} \alpha / \Delta \text{ОРЭ} \beta$  по сравнению с контролем. Лишь при концентрации A  $10$ - $10$  г/мл отношение было максимальным по сравнению с таковым при более высоких дозах лиганда и составило  $4,19$ . При более высоких концен-

трациях А значения данного отношения достоверно отличались от контрольных, хотя были незначительно ниже таковых – 3,37-2,04, против 4,48-3,16 в контроле.

У пациентов подгруппы IV прирост ОРЭ при концентрации А 10-10 и 10-9 г/мл был менее выраженным по сравнению с подгруппой IA и составил соответственно 81,3±2,9% и 84,2±4,1% (против 76,3% в контроле), что свидетельствует о повышенной активности  $\alpha$ 1-адренорецепторов по сравнению с контролем. По мере увеличения концентрации лиганда с 10-8 г/мл до 10-6 г/мл значения ОРЭ дозозависимо снижались в отличие от прироста показателя в контрольной группе. Дозозависимый эффект снижения ОРЭ при инкубации эритроцитов пациентов комбинацией А и адреноблокатора у пациентов данной подгруппы был сходен с таковым в контроле, однако степень снижения ОРЭ ( $\Delta$ ОРЭ $\beta$ ) превышала контрольную в 12,33-2,20 по мере увеличения концентрации А. Достоверная степень снижения ОРЭ, свидетельствующая о гиперактивации  $\beta$ 2-адренорецепторов, имела место при всех используемых концентрациях А 10-10 – 10-6 г/мл.

Незначительное повышение активности  $\alpha$ 1-адренорецепторов по сравнению с максимальным приростом активности  $\beta$ 2-адренорецепторов отразилось на значениях отношения степени активации  $\alpha$ - и  $\beta$ 2-адренорецепторов ( $\Delta$ ОРЭ $\alpha$ / $\Delta$ ОРЭ $\beta$ ) – у пациентов подгруппы IV оно варьировало в пределах 0,88-0,50, тогда как в контрольной группе составляло 10,13-3,16 по мере увеличения концентрации А, что подтверждает преимущественную активацию  $\beta$ 2-адренорецепторов у обследованных пациентов.

Отражением физиологической функциональной обратной связи в ГНС являются взаимоотношения уровней кортизола и АКТГ [21], в связи с чем нами исследовано плазменное содержание АКТГ у пациентов обеих подгрупп. Исходные значения содержания АКТГ в плазме крови пациентов обследованных подгрупп повышались по сравнению с контрольным – в подгруппе IA на 28,1±0,9% ( $p < 0,05$ ) выше, в подгруппе IV на 30,4±1,6% ( $p < 0,001$ ). При изучении динамики уровня АКТГ в плазме крови у обследованных пациентов подгруппы IA на первые сутки после аллогерниопластики установили сохранение повышенного уровня гормона (на 20,7±5,1%,  $p < 0,05$  по сравнению с контрольным). Наибольший прирост уровня АКТГ имел место на 5-е сутки, превысив исходный на 39,7±1,1% ( $p < 0,005$ ). К 10-м суткам исследования значения показателя достоверно отличались от исходного, превысив контрольные значения на 21,6±0,7%,

$p < 0,05$ ) и варьировали в пределах 28,4-31,3 пг/мл (в контроле 27,1±7,3 пг/мл). У пациентов подгруппы IV исходно высокое содержание АКТГ в плазме крови (на 30,4±2,2% по сравнению с контролем,  $p < 0,005$ ) к первым суткам после оперативного вмешательства незначительно снижалось по сравнению с исходным, однако оставалось на 22,8±1,0% ( $p < 0,05$ ) выше контрольного. К 5-м суткам уровень гормона восстанавливался практически до контрольных значений, превысив их на 10,9±0,6% ( $p < 0,05$ ), а к 10-м восстанавливался до исходных значений (превышал контрольный на 25,5±1,1%,  $p < 0,05$ ).

Принимая во внимание установленные [15, 17, 19] факты высвобождения АКТГ в аденогипофизе гетерогенными популяциями кортикотропцитов – чувствительными к кортикотропин-рилизинг-гормону или вазопрессину, для косвенной оценки функционального эффекта последнего нами исследована динамика содержания натрия в плазме крови пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки.

Плазменный уровень натрия у пациентов до оперативного вмешательства достоверно отличался от контрольного. В подгруппе IA достоверная разница в виде повышения его концентрации на 13,4±0,7% ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем) имела место на первые сутки после операционного периода, а в последующие сроки была в пределах контрольных значений. В отличие от этого, в подгруппе IV уровень натрия в крови был значимо выше контрольного до аллогерниопластики (на 25,7±1,8%,  $p < 0,05$ ) и сохранялся повышенным в течение первых суток после операционного периода. Однако к 5-м суткам показатель снижался на 28,9±1,4% ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем) и восстанавливался до исходных значений лишь к 10-м суткам исследования. Выявленная динамика изменений натрия в крови обследованных пациентов может служить отражением разнонаправленных функциональных эффектов вазопрессина [18].

Корреляционный анализ изученных исходных показателей у пациентов подгруппы IA продемонстрировал высокую обратную связь между плазменными уровнями кортизола и АКТГ ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,01$ ), и прямую – между активностью  $\alpha$ 1-адренорецепторов эритроцитов и АКТГ ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,005$ ), что свидетельствует о преимущественном контроле секреции кортизола симпато-адреналовой системы. Возбуждающие сигналы норадреналина через  $\alpha$ 1-адренорецепторы воздействуют непосредственно на нейроны ядер заднего отдела гипоталамуса, секретирующие кортикотропин-рилизинг-гормон в кровеносные сосуды в срединном повышении, инициируя нейроэндокринный ка-



скад, кульминацией которого является активация ответов ГГНС [20, 21]. Наличие положительной корреляционной связи между активностью  $\beta$ 2-адренорецепторов эритроцитов и уровнем натрия в крови ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ) отражает синергичный с норадреналином механизм стимуляции продукции АКТГ вазопрессинном посредством V1b-рецепторов кортикотропоцитов аденогипофиза [15], что явилось компенсаторным механизмом в ответ на ингибирующий эффект гиперактивированных  $\alpha$ 1-адренорецепторов у данной подгруппы пациентов [22, 23].

В первые сутки после операции у пациентов подгруппы IA корреляционная связь между содержанием кортизола и уровнем АКТГ в плазме крови уменьшалась ( $r=-0,55$ ;  $p<0,005$ ). Учитывая сохранение при этом повышенного уровня АКТГ в крови, выявленный факт может свидетельствовать о наличии других дополнительных активирующих механизмов, обеспечивающих повышенную секреторную активность кортикотропоцитов. Одним из таких механизмов может быть активирующее воздействие на клетки аденогипофиза циркулирующего в крови интерлейкина  $1\beta$  [16] или дополнительная секреция АКТГ кортикотропоцитами псевдофолликулов промежуточной доли гипофиза.

При этом в течение первых суток после аллогерниопластики сохранялась неизменной по сравнению с исходной прямая корреляционная связь между плазменными уровнями кортизола и натрия ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ), что имело место на 5-е и 10-е сутки после аллогерниопластики ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствует о незначительном стимулирующем эффекте вазопрессина на секрецию АКТГ и кортизола и подтверждает доминирующую роль симпато-адреналовой системы в активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [23]. Обращает на себя внимание сильная обратная корреляционная связь между активностью  $\alpha$ 1-адренорецепторов эритроцитов и уровнем натрия в крови на 1-е сутки после аллогерниопластики ( $r=-0,80$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствует о длительном сохранении ингибирующего действия норадреналина на секрецию вазопрессина [22, 23]. Данный эффект сохранялся по мере увеличения сроков исследования, хотя в количественном отношении был менее выраженный по сравнению с 1-ми сутками послеоперационного периода. К 10-м суткам послеоперационного периода восстанавливалась до исходных значений теснота обратной связи между содержанием кортизола и уровнем АКТГ в плазме крови ( $r=-0,72$ ;  $p<0,05$ ).

У пациентов подгруппы IB исходное содержание кортизола прямо коррелировало с уровнем натрия в плазме крови ( $r=0,58$ ;  $p<0,005$ ), что

сохранялось в течение первых суток после операции ( $r=0,63$ ;  $p<0,005$ ) и возрастало на 5-е сутки ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ). Учитывая выявленное [16] ингибирующее влияние пропранолола на стимулирующее действие вазопрессина в отношении секреции кортикостерона и установленную нами гиперактивацию  $\beta$ -адренорецепторов, данный феномен свидетельствует о нивелировании ингибирующего эффекта кортизола на секрецию вазопрессина. Наиболее сильной была корреляционная связь между активностью  $\beta$ 2-адренорецепторов и уровнем натрия в крови (в исходных условиях и на 1-е сутки после операции – соответственно  $r=0,80$ ;  $p<0,005$  и  $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ), что отражает преобладание вазопрессинового звена в регуляции ГГНС. Обращает на себя внимание обратная и менее сильная, чем в подгруппе IA, корреляционная связь между исходными плазменными уровнями кортизола и активностью  $\alpha$ 1-адренорецепторов эритроцитов, выявленная на 5-е и 10-е сутки послеоперационного периода (соответственно  $r=-0,59$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ). Отражением измененной функциональной обратной связи в ГГНС на 5-е сутки послеоперационного периода у пациентов подгруппы IB явилась прямая корреляционная связь между уровнями кортизола и АКТГ, тогда как во все другие сроки исследования она была обратная и слабая, подтверждая незначительный вклад симпато-адреналовой системы в активации ГГНС [4, 8, 15]. Причиной данной диссоциации ответов кортизола и АКТГ может быть высокое относительное содержание в плазме простагландина E2, который воздействуя на  $\alpha$ 1b подтип адренорецепторов в паравентрикулярном ядре и медиальном возвышении и может передавать вызванную агонистом  $\alpha$ 1-рецептора в среднем отделе гипоталамуса стимуляцию секреторных клеток аденогипофиза [16, 17].

Такими образом, выявленные нами особенности центральных механизмов регуляции стресс-системы у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в динамике хирургического лечения обусловлены специфическим взаимодействием активирующих и ингибиторных компонентов, которые определяют закономерности системного воспалительного ответа и течение тканевых реакций при формировании грыжи и воспалительно-репаративном процессе в послеоперационной ране, что требует дальнейших исследований.

## Выводы

1. Пациенты с первичными грыжами передней брюшной стенки характеризуются гетерогенностью количественных изменений уровня кортизола в сыворотке крови до и в динамике

после аллогерниопластики, что позволило констатировать гиперергический и нормергический тип кортизолемии.

2. У пациентов с гиперергическим типом кортизолемии (подгруппа IA) до операции установили доминирующую роль симпатoadrenalовой системой в контроле секреции кортизола, что подтверждали гиперактивация  $\alpha$ 1-адренорецепторов эритроцитов и повышенный плазменный уровень АКТГ, выполнение аллогерниопластики сопровождалось дискоординацией функциональной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в течение первых суток после аллогерниопластики в виде

рецептор-опосредованного ингибирования секреции вазопрессина и снижение его стимулирующего эффекта на секрецию АКТГ и кортизола, что сохранялось до конца исследования.

3. Нормергический тип кортизолемии у пациентов подгруппы IB характеризовался гиперактивацией  $\beta$ 2-адренорецепторов эритроцитов, доминированием вазопрессиновой регуляции активности ГГНС в раннем послеоперационном периоде, а в течение 5-10-х суток послеоперационного периода – нивелированием ингибирующего эффекта кортизола на секрецию вазопрессина, а также диссоциацией функциональной связи кортизола и АКТГ.

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

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

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

#### **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ**

В работе проведен анализ динамики плазменного уровня кортизола, АКТГ и натрия, осмотической резистентности эритроцитов при инкубации с адреналином и в комбинации адреналин+адреноблокатор у 162 пациентов с грыжами передней брюшной стенки различной локализации. Гетерогенные изменения уровня кортизола в крови и адренореактивности эритроцитов до и после аллогерниопластики выявлены у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. Специфические механизмы регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы идентифицированы у пациентов с различными типами реакции кортизолемии на хирургический стресс. Установили доминирование симпатoadrenalового

звена регуляции кортизолемии у пациентов с исходно низкими значениями уровня кортизола, а также преобладание вазопрессинового механизма активации кортикотропных нейронов у пациентов с исходно высоким уровнем кортизола в крови. Выявленные особенности функционирования центральных механизмов регуляции кортизолемии могут модулировать закономерности системного воспалительного ответа и течение тканевых реакций при формировании грыжи и воспалительно-репаративном процессе в послеоперационной ране.

**Ключевые слова:** раневой процесс, кортизол, осморезистентность эритроцитов, АКТГ, аллогерниопластика первичных грыж.

*Г.А. Ignatenko<sup>1</sup>, N.M. Engenov<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup>Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

#### **CENTRAL MECHANISMS OF PATHOGENESIS OF THE WOUND PROCESS IN PATIENTS WITH PRIMARY HERNIAS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL**

The publication contains the analysis of dynamics of plasma level of cortisol, ACTH and sodium, the osmotic resistance of red blood cells during incubation with adrenaline and in the combination of adrenaline + adrenergic blocking in 162 patients with hernias of the anterior abdominal wall of various localization. Heterogeneous changes in the level of cortisol in the blood and erythrocyte adrenoreactivity before and after allohernioplasty were detected in patients with primary hernias of the anterior abdominal wall. The specific mechanisms of regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system have been identified in patients with various types of cortisolemia reactions to surgical stress. The dominance of the sympatho-adrenal link in the regulation of

cortisolemia in patients with initially low values of cortisol levels, as well as the predominance of the vasopressin mechanism of activation of corticotropic neurons in patients with initially high levels of cortisol in the blood, was established. The revealed features of the functioning of the central mechanisms of cortisolemia regulation modulate the patterns of a systemic inflammatory response and the course of tissue reactions during the formation of a hernia and the inflammatory-reparative process in a postoperative wound.

**Key words:** wound healing process, cortisol, erythrocytes osmoresistance, ACTH, allohernioplasty of primary hernias

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Белоконов В.И., Федорина Т.А., Заводчиков Д.А., Пономарева Ю.В. Патогенез паховой грыжи и обоснованность применения натяжных и ненатяжных способов пластики при ее лечении. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2008; 3: 49-54.
2. Визгалов С.А., Смотрин С.М. Паховые грыжи: современные аспекты этиопатогенеза и лечения. *Журнал ГрГМУ*. 2010; 4: 17-22.
3. Винник Ю.Ю., Чайкин А.А., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И. Современный взгляд на проблему лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 6: 5-13.
4. Дюжикова Н. А. Эпигенетические механизмы формирования постстрессорных состояний/Н. А. Дюжикова, Е. Б. Скоморохова, А. И. Вайдо. *Успехи физиологических наук*. 2015; 46 (1): 47-75.
5. Земляной В. П., Печерский А. В., Старосельцев К. Л., Кузовлев А. В. Патогенез и основные принципы диагностики и лечения паховых грыж у мужчин старших возрастных групп. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2009; 3: 106-111.
6. Крысова А.В., Циркин В.И. Способ оценки альфа- и бета2-адренореактивности эритроцитов человека по изменению их осмотической резистентности под влиянием адреналина и адреноблокаторов: приоритетная справка № 2011134138/17(050548) от 17.08.2011.
7. Нагапетян С.В. Патогенез послеоперационных вентральных грыж и выбор способа операции: автореф. канд.мед.наук. Самара; 2002. 20.
8. Райляну Р.И., Подолинный Г.Г., Маршалюк А.В. Влияние соединительнотканной недостаточности и размеров срединных грыж на до- и послеоперационную функцию брюшных мышц. *Вестник РУДН*. 2019; 23 (1): 40-53.
9. Роткин Е.А., Агаларян А.Х., Хохлова О.И. Аспекты раневого процесса в выборе метода хирургического лечения вентральных грыж. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21 (3): 62-65.
10. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Авдеев С.С., Газуани А. И. Пупочные грыжи и патогенетическое обоснование выбора метода их коррекции. *Анналы хирургии*. 2013; 6: 5-11.
11. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Авдеев С.С., Газуани А.И. Функциональные механизмы белой линии живота и их роль в патогенезе вентральных грыж. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 4: 154-161.
12. Циркин В.И., Крысова А.А., Куншин А.А. Способ оценки осмотической резистентности эритроцитов. Патент РФ № 2419792 C1; 2011.
13. Чайкин Д.А., Черданцев Д.В. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 23.
14. Чекушин А.А. Выбор метода лечения у больных с грыжами передней брюшной стенки: дис. ... канд.мед.наук. Рязань; 2011. 26.
15. Aguilera G., Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000; 96 (1-2): 23-29.
16. Bugajski J., Gydek-Michalska A., Bugajski A.J. Nitric oxide and prostaglandin systems in the stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neurotransmitters and neurohormones. *Journal of physiology and pharmacology*. 2004; 55 (4): 679-703.
17. Füchsl A.M., Langgartner D., Reber S.O. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2000; 33 (10): 1121-1131.
18. Gábor B., Makara J., Varga I., Barna O., Pintér B., Klausz D. The Vasopressin-Deficient Brattleboro Rat: Lessons for the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012; 32 (5): 759-766.

**REFERENCES**

1. Belokonev V.I., Fedorina T.A., Zavodchikov D.A., Ponomareva YU.V. Patogeneza pahovoj gryzhi i obosnovannost' primeneniya natyazhnyh i nenatyazhnyh sposobov plastiki pri ee lechenii. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoj i esteticeskoy hirurgii*. 2008; 3: 49-54 (in Russian).
2. Vizgalov S.A., Smotrin S.M. Pahovye gryzhi: sovremennye aspekty etiopatogeneza i lecheniya. *ZHurnal GrGMU*. 2010; 4: 17-22 (in Russian).
3. Vinnik YU.YU., CHajkin A.A., Nazar'yanc YU.A., Petrushko S.I. Sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya bol'nyh s posleoperacionnymi ventral'nymi gryzhami. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2014; 6: 5-13 (in Russian).
4. Dyuzhikova N. A. Epigeneticheskie mekhanizmy formirovaniya poststressornyh sostoyanij/N. A. Dyuzhikova, E. B. Skomorohova, A. I. Vajdo. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015; 46 (1): 47-75 (in Russian).
5. Zemlyanoj V. P., Pecherskij A. V., Starosel'cev K. L., Kuzovlev A. V. Patogeneza i osnovnye principy diagnostiki i lecheniya pahovyh gryzh u muzhchin starshih vozrastnyh grupp. *Vestnik SurGU. Medicina*. 2009; 3: 106-111 (in Russian).
6. Krysova A.V., Cirkin V.I. Sposob ocenki al'fa- i beta2-adrenoreaktivnosti eritrocitov cheloveka po izmeneniyu ih osmoticheskoy rezistentnosti pod vliyaniem adrenalina i adrenoblokatorov: prioritetnaya spravka № 2011134138/17(050548) ot 17.08.2011.
7. Nagapetyan S.V. Patogeneza posleoperacionnyh ventral'nyh gryzh i vybor sposoba operacii: avtoref. kand.med.nauk. Samara; 2002. 20 (in Russian).
8. Rajlyanu R.I., Podolinnij G.G., Marshalyuk A.V. Vliyanie soedinitel'notkannoj nedostatochnosti i razmerov sredinnyh gryzh na do- i posleoperacionnyuyu funkciu bryushnyh myshc. *Vestnik RUDN*. 2019; 23 (1): 40-53 (in Russian).
9. Rot'kin E.A., Agalaryan A.H., Hohlova O.I. Aspekty ranevogo processa v vybere metoda hirurgicheskogo lecheniya ventral'nyh gryzh. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2014; 21 (3): 62-65 (in Russian).
10. Fedoseev A.V., Murav'ev S.YU., Avdeev S.S., Gazuani A. I. Pupochnye gryzhi i patogeneticheskoe obosnovanie vybora metoda ih korrekcii. *Annaly hirurgii*. 2013; 6: 5-11 (in Russian).
11. Fedoseev A.V., Murav'ev S.YU., Avdeev S.S., Gazuani A.I. Funkcional'nye mekhanizmy beloj linii zhivota i ih rol' v patogeneze ventral'nyh gryzh. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2013; 4: 154-161 (in Russian).
12. Cirkin V.I., Krysova A.A., Kunshin A.A. Sposob ocenki osmoticheskoy rezistentnosti eritrocitov. Patent RF № 2419792 C1; 2011 (in Russian).
13. CHajkin D.A., CHerdancev D.V. Novye dannye o patogeneze pahovyh gryzh (obzor literatury). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; 3: 23 (in Russian).
14. CHekushin A.A. Vybor metoda lecheniya u bol'nyh s gryzhami perednej bryushnoj stenki: dis. ... kand.med.nauk. Ryazan'; 2011. 26 (in Russian).
15. Aguilera G., Rabadan-Diehl C. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for stress adaptation. *Regul Pept*. 2000; 96 (1-2): 23-29.
16. Bugajski J., Gydek-Michalska A., Bugajski A.J. Nitric oxide and prostaglandin systems in the stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neurotransmitters and neurohormones. *Journal of physiology and pharmacology*. 2004; 55 (4): 679-703.
17. Füchsl A.M., Langgartner D., Reber S.O. Role of the hypothalamic pituitary adrenal axis in the control of the response to stress and infection. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2000; 33 (10): 1121-1131.
18. Gábor B., Makara J., Varga I., Barna O., Pintér B., Klausz D. The Vasopressin-Deficient Brattleboro Rat: Lessons for the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Regulation. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012; 32 (5): 759-766.
19. Ghuman S.P., Jones D.N., Prabhakar S., Smith R.F., Dob-

19. Ghuman S.P., Jones D.N., Prabhakar S., Smith R.F., Dobson H. Noradrenergic control of GnRH release from the ewe hypothalamus in vitro: sensitivity to oestradiol. *Reprod Domest Anim.* 2008; 43 (6): 753-759.
20. Heida J.E., Boesten L.S.M., Ettema E.M., Muller Kobold A.C., Franssen C.F.M., Gansevoort R.T., Zittema D. Comparison of ex vivo stability of copeptin and vasopressin. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55 (7): 984-992.
21. Herman J. P. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (1): 25-35.
22. Jia S.W., Liu X.Y., Wang S.C., Wang Y.F. Vasopressin Hypersecretion-Associated Brain Edema Formation in Ischemic Stroke: Underlying Mechanisms. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25 (6): 1289-300.
23. Yamamoto M, Shimizu T, Shimizu S., Higashi Y., Nakamura K., Fujieda M., Saito M. Effect of naftopidil on brain noradrenaline-induced decrease in arginine-vasopressin secretion in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2016; 132 (1): 86-91.
- son H. Noradrenergic control of GnRH release from the ewe hypothalamus in vitro: sensitivity to oestradiol. *Reprod Domest Anim.* 2008; 43 (6): 753-759.
20. Heida J.E., Boesten L.S.M., Ettema E.M., Muller Kobold A.C., Franssen C.F.M., Gansevoort R.T., Zittema D. Comparison of ex vivo stability of copeptin and vasopressin. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55 (7): 984-992.
21. Herman J. P. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (1): 25-35.
22. Jia S.W., Liu X.Y., Wang S.C., Wang Y.F. Vasopressin Hypersecretion-Associated Brain Edema Formation in Ischemic Stroke: Underlying Mechanisms. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25 (6): 1289-300.
23. Yamamoto M, Shimizu T, Shimizu S., Higashi Y., Nakamura K., Fujieda M., Saito M. Effect of naftopidil on brain noradrenaline-induced decrease in arginine-vasopressin secretion in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2016; 132 (1): 86-91.

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).324

**О.С. Налётова**

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

## **ВЛИЯНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА И L-АРГИНИНА В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ**

Артериальная гипертензия (АГ) во многом определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Осложнения АГ (инфаркт миокарда, мозговые инсульты) могут быть фатальными [10, 12]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 30 до 40%; в группе лиц старше 65 лет этот показатель достигает 50–65% [5, 12]. В 2016 году в Донецкой Народной Республике распространенность АГ составила 44,7% [8, 9].

В настоящее время депрессия рассматривается как независимый фактор риска в патогенетической цепи ССЗ, а не как вторичная эмоциональная реакция на заболевание [1, 2, 13]. Некоторые авторы акцентируют внимание на влиянии хронического эмоционального стресса на формирование эндотелиальной дисфункции и процессы ремоделирования сосудов, которые определяют прогрессирование АГ [11, 12, 14]. Некоторые авторы акцентируют внимание на влиянии хронического психического стресса на формирование дисфункции эндотелия (ДЭ) и процессы ремоделирования сосудов [11, 12, 14]. В этой связи представляет интерес препарат L-аргинин, рекомендованный к использованию при ГБ, но в практической медицине назначаемый довольно редко. L-аргинин является субстратом NO-синтаз в синтезе NO и повышает, таким образом, его образование клетками эндотелия сосудов [12]. Данных о длительном назначении L-аргинина в составе комбинированной антигипертензивной терапии при ГБ представлено немного. Одним из показаний к применению L-аргинина является ГБ; препарат рекомендуют использовать 2-х недельным курсом.

Изучение стресса, как пускового фактора при АГ остается актуальным. Не менее важное значение имеет поиск факторов, способствующих ослаблению стресс-реакции организма на раз-

дражители внешней среды. Длительно воздействующий стресс, в конечном итоге, приводит к жизненному истощению (vital exhaustion), обусловливающему очень высокую вероятность развития инфаркта миокарда в ближайшие 3–5 лет [3, 4, 15, 16].

Нет данных о влиянии психотерапевтического (аутотренинга, функциональной музыки) воздействия на течение ГБ у пациентов, находящихся в условиях длительного воздействия психического стресса, обусловленного гражданским противостоянием. Стратегия комплексного подхода к лечению больных ГБ с расстройством адаптации пока не определена.

В настоящее время в центре внимания оказывается качество жизни (КЖ) больных [7]. Оценка КЖ – новое и перспективное направление медицины, которое позволяет точно оценить нарушения состояния здоровья пациента, ясно представить суть его клинической проблемы, определить наиболее рациональный метод лечения, а также оценить его ожидаемый результат по параметрам, которые находятся на стыке научного подхода специалистов и субъективной точки зрения пациента, при этом оценивая все составляющие здоровья [21]. Сфера применения оценки КЖ в медицине охватывает широкий круг проблем и включает [17, 21]:

- общую оценку состояния не только конкретного здорового или больного человека, но и популяции в целом;
- изучение влияния на здоровье производственных, социальных и других факторов, профилактических и реабилитационных программ;
- оценку эффективности лечения;
- разработку индивидуализированной программы терапии;

- комплексную экспертизу трудоспособности;
- клинические исследования новых медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Современная терапия АГ направлена, прежде всего, на предотвращение сердечно-сосудистых катастроф. Для достижения этой цели необходимо решение целого ряда тактических задач, таких как ослабление симптоматики АГ и снижение частоты эпизодов проявления симптомов, что способствует улучшению КЖ. Отсутствие нежелательных изменений в различных субсферах КЖ является залогом успешного лечения АГ, в первую очередь, за счет высокой приверженности к такому лечению (комплаентности).

Важную роль в оценке показателей КЖ играет как его изменение под влиянием заболевания в сравнении со здоровой популяцией (другие жители страны), так и его модификация под влиянием терапии. Оценка такого параметра, как КЖ, у отдельного пациента с АГ, подвергается критике как очень субъективная. Однако большинство опросников для определения КЖ включают шкалы, отличающиеся высокой внутренней согласованностью (коэффициент согласованности по данным статистического анализа Кронбаха составляет 0,7-0,8 и выше) и воспроизводимостью (коэффициент 0,7-0,9 и выше), что приближает их по объективности к таким показателям, как оценка конечных точек в клинических исследованиях.

Из клинических аспектов при оценке КЖ следует учитывать влияние установления диагноза АГ на повседневную жизнь больного, в том числе установления инвалидности, использования больными специальных диет и других немедикаментозных методов лечения, включая лечебную физкультуру и психотерапевтические методы, а также влияние побочных эффектов терапии антигипертензивными препаратами на КЖ.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние различных вариантов лечения, включающих стандартную фармакотерапию, аутотренинг, функциональную музыку и L-аргинин на качество жизни больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Как описано ранее [8, 9], из 1328 обследованных больных с подтвержденным диагнозом ГБ II стадии было выявлено 216 пациентов с расстройством адаптации в возрасте 45-65 лет.

Наличие и степень ГБ устанавливали согласно рекомендациям Российского Кардиологиче-

ского Общества [13]. С целью диагностики стадии ГБ анализировались результаты электрокардиографии (ЭКГ), эхо-кардиографии (Эхо-КГ) и консультации офтальмолога. В исследование не включались больные I и III стадий ГБ, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Во время первичного визита (неделя 0) больных ГБ II стадии к врачу были установлены исходные значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД). Измеряли АД косвенным аускультативным методом с помощью сфигмоманометра «Green light 300» (фирмы «Accoson», Япония) по методике Н.С. Короткова в положении больного сидя (после пятиминутного отдыха). Измерение проводили трижды с интервалом 2-3 минуты, фиксировали среднее значение трех измерений; определяли САД и ДАД.

Наличие депрессии, а также ее уровень оценивали по шкале Бека (ШБ), которая содержит 21 группу из четырех утверждений в группе (0-3) (Beck A.T. et al., 1986). По ШБ диагноз депрессии выставляется при общем балле от 20 до 25; результат менее 10 баллов свидетельствует об отсутствии депрессивных тенденций и хорошем эмоциональном состоянии пациента [14]. Согласно дизайну исследования такие больные в дальнейшее исследование не включались. При результате от 10 до 19 баллов говорят о легком уровне депрессии ситуативного или невротического генеза. Диагноз расстройство адаптации (F 43, МКБ-10) был определен на консультации врача-психиатра.

В исследовании приняли участие 216 больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Больные были случайным образом распределены в 3 группы, которые сопоставимы между собой по основным социо-демографическим и медико-физиологическим признакам: пациенты 1-й группы (n=71) в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы ауто-тренинга. Схема лечения пациентов 2-й группы (n=72) была следующей: антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка, а 3-й группы (n=73): антигипертензивная терапия + аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин в дозе 0,75 один раз в сутки (двухнедельными курсами). Аутогенная тренировка проводилась больными по стандартной методике, функциональная музыка предоставлялась больным на ресурсе (<http://gipertonija.ru/talk/muzyka-dlya-snizheniya-arterialnogo-davleniya>), который они использовали на персональных электронных носителях.

Изучение КЖ у больных, участвовавших в исследовании (продолжительность 24 неде-

ли), проводилось с помощью методики Medical Outcomes Study Form «Sf-36». Опросник содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни и дают полное представление как о физическом, так и о психическом компонентах здоровья. В результате расчетов получают показатели КЖ отдельно для каждой из 8 категорий КЖ, в диапазоне значений от 0 до 100,

причем более высокий показатель указывает на более высокий уровень качества жизни. Методика была валидизирована при исследовании лиц, относящихся к разным популяциям. В настоящее время «Sf-36» считается «золотым стандартом» общих методик оценки качества жизни. Показатели КЖ оценивали исходно (неделя 0) и в конце этапа исследования (неделя 24).

**Таблица.**  
Динамика показателей качества жизни больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, при проведении различных вариантов лечения, включающих стандартную фармакотерапию, аутоотренинг, функциональную музыку и L-аргинин,  $\bar{X} \pm \sigma$

Период лечения	1 группа (n=64)	2 группа (n=64)	3 группа (n=65)
Физическое функционирование			
Неделя 0	62,0±11,1	62,0±10,8	61,6±10,9
Неделя 24	62,5±14,3	64,5±14,0	66,5±11,3
Рольевые ограничения вследствие физических проблем			
Неделя 0	52,1±11,3	52,1±10,9	52,5±11,0
Неделя 24	57,8±12,4	59,9±15,1*	60,9±13,1*
Физические боли			
Неделя 0	64,6±14,4	63,9±13,3	64,2±13,8
Неделя 24	65,8±15,6	69,0±11,1*	72,5±12,2*
Восприятие общего состояния здоровья			
Неделя 0	57,5±12,0	55,8±12,0	57,1±12,2
Неделя 24	60,8±13,6	66,3±14,0*	68,5±12,2*
Энергичность / жизнеспособность			
Неделя 0	57,0±8,9	55,7±10,8	56,7±9,9
Неделя 24	62,7±14,6	61,32±12,2	66,4±10,5*
Социальное функционирование			
Неделя 0	49,2±11,2	49,1±11,0	49,5±10,8
Неделя 24	52,8±15,0	55,02±12,2	57,4±11,2*
Рольевые ограничения вследствие эмоциональных проблем			
Неделя 0	44,0±17,1	42,6±15,8	44,3±16,3
Неделя 24	50,3±18,8	56,5±22,6 *	57,2±16,4*
Психическое здоровье			
Неделя 0	50,8±11,9	51,0±10,9	52,0±11,0
Неделя 24	58,7±14,6*	59,2±12,1*	61,8±13,2*

Примечание: \* показатели, для которых выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие от показателей до начала лечения

Полученные количественные показатели качества жизни приведены в формате среднего арифметического  $\pm$  стандартного отклонения. Для сравнения средних значений выборок в динамике использовали непараметрический критерий Вилкоксона (данные не описываются законом нормального распределения – оценку на нормальность проводили тестом Shapiro-Wilk).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице предоставлена динамика показателей КЖ больных всех групп за 24 недели лечения. В начале лечения показатели КЖ, оцененные по 8 шкалам, у больных всех пяти групп статистически не различались. Не было выявлено статистически значимых различий распределения показателей КЖ больных в 3-х группах ( $p=0,80$ ).

У больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, было выявлено значительное снижение КЖ по всем категориям использованного в исследовании опросника, причем эти изменения носили однотипный характер (см. табл.).

В наибольшей степени страдало КЖ больных в таких категориях как: «социальное функционирование», «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», а в наименьшей степени – в категориях: «физические боли», «физическое функционирование». То есть у больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, наибольшие ограничения возникают не при выполнении ими физических нагрузок, а в выполнении социальных ролей, общении, выполнении обычной ежедневной деятельности, вследствие проблем с психическим компонентом здоровья.

Результаты, полученные через 24 недели лечения, при проведении повторного исследования КЖ больных, проиллюстрированы в таблице. Во всех группах больных отмечался прирост показателей КЖ по всем 8 шкалам.

У больных 1-ой группы, которые к стандартной антигипертензивной фармакотерапии дополнительно проводили сеансы аутотренинга, изменения показателей КЖ, наблюдавшиеся через 24 недели лечения были менее весомыми, чем у больных 2-й и 3-ей групп (см. табл.). У больных 1-ой группы выявлено статистически значимое ( $p<0,05$ ) различие показателей до начала лечения только по категории «психическое

здоровье» опросника КЖ (см. табл.). Изменения других показателей не были достоверными ( $p>0,05$ ). Таким образом, у больных 1-ой группы показатели КЖ менялись, но не настолько существенно, как у больных 2-ой и 3-ей групп.

Во 2-ой группе больных, которые получали стандартную фармакотерапию и дополнительно проводили аутотренинг и получали сеансы функциональной музыки, было выявлено достоверное улучшение КЖ по категориям, характеризующим физический компонент здоровья – «ролевые ограничения вследствие физических проблем», «восприятие общего здоровья» (см. табл.), а также по категориям психического компонента здоровья: «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», «психическое здоровье» ( $p<0,05$ ).

Как видно из таблицы, наиболее значимое улучшение КЖ наблюдалось у больных 3-ей группы, которые дополнительно к стандартной антигипертензивной фармакотерапии получали комплекс аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин (по схеме). Через 24 недели все показатели КЖ, за исключением «физическое функционирование», имели статистически значимое ( $p<0,05$ ) отличие от показателей до начала лечения.

Возможно, это связано с более существенными позитивными изменениями у больных 3-ей группы, в сравнении с другими, объективными показателями (САД, ДАД, показатель по ШБ, уровень жизненного истощения, степень нейротизма, уровни самочувствия, активности и настроения), которые демонстрируют соматическое и психическое здоровье. Эти результаты получены нами в предыдущих исследованиях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение психотерапевтических методов лечения (аутотренинг, аутотренинг + функциональная музыка) в состав стандартной антигипертензивной фармакотерапии больных ГБ II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, способствовало улучшению показателей КЖ. Однако, более значимые изменения отмечались в группе больных, получавших в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии комплекса аутотренинг + функциональная музыка + L-аргинин в дозе 0,75 один раз в сутки (двухнедельными курсами).



**О.С. Налётова**

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

**ВЛИЯНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА И L-АРГИНИНА В СОСТАВЕ СТАНДАРТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С РАССТРОЙСТВОМ АДАПТАЦИИ**

**Цель работы**

Оценить влияние различных вариантов лечения, включающих стандартную фармакотерапию, ауто-тренинг, функциональную музыку и L-аргинин на качество жизни больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации.

**Материал и методы**

В исследовании приняли участие 216 больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации. Больные были распределены в 3 группы: пациенты 1-й группы (n=71) в дополнение к антигипертензивной терапии проводили сеансы ауто-тренинга. Схема лечения пациентов 2-й группы (n=72) была следующей: антигипертензивная терапия + ауто-тренинг + функциональная музыка, а 3-й группы (n=73): антигипертензивная терапия + ауто-тренинг + функциональная музыка + L-аргинин в дозе 0,75 один раз в сутки (двухнедельными курсами). Аутогенная тренировка проводилась больными по стандартной методике, функциональная музыка предоставлялась больным на ресурсе, который они использовали на персональных электронных носителях:

<http://gipertonija.ru/talk/muzyka-dlya-snizheniya-arterialnogo-davleniya>

Изучение качества жизни проводилось у больных, участвовавших в исследовании (продолжительность 24 недели), с помощью методики Medical Outcomes Study Form «Sf-36». Показатели КЖ оценивали исходно (неделя 0) и в конце исследования (неделя 24).

Для анализа результатов исследования приводится значение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для сравнения средних значений выборок использовали: дисперсионный анализ (в случае нормального закона распределения), критерий Крускала-Уоллиса (в случае отличия закона распределения от нормального) – и методы множественных сравнений.

**Результаты и обсуждение**

У больных 1-ой группы выявлено статистически значимое (p<0,05) различие показателей до начала лечения только по категории «психическое здоровье». Во 2-ой группе больных было выявлено достоверное улучшение качества жизни по категориям, характеризующим физический компонент здоровья – «ролевые ограничения вследствие физических проблем», «восприятие общего здоровья», а также по категориям психического компонента здоровья: «ролевые ограничения вследствие эмоциональных проблем», «психическое здоровье» (p<0,05).

Наиболее значимое улучшение качества жизни наблюдалось у больных 3-ей группы, которые дополнительно к стандартной антигипертензивной фармакотерапии получали комплекс ауто-тренинг + функциональная музыка + L-аргинин (по схеме). Через 24 недели все показатели качества жизни, за исключением «физическое функционирование», имели статистически значимое (p<0,05) отличие от показателей до начала лечения.

**Заключение**

Включение психотерапевтических методов лечения (ауто-тренинг; ауто-тренинг + функциональная музыка) в состав стандартной антигипертензивной фармакотерапии больных гипертонической болезнью II стадии, сочетанной с расстройством адаптации, способствовало улучшению показателей качества жизни. Однако, более значимые изменения отмечались в группе больных, получавших в составе стандартной антигипертензивной фармакотерапии комплекс ауто-тренинг + функциональная музыка + L-аргинин в дозе 0,75 один раз в сутки (двухнедельными курсами).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, расстройство адаптации, качество жизни.

**O.S. Nalyotova**

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

**INFLUENCE OF PSYCHOTHERAPEUTIC COMPLEX AND L-ARGININE IN THE COMPOSITION OF STANDARD ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, COMBINED WITH ADJUSTMENT DISORDER**

**Objective**

To assess the impact of various treatment options, including standard pharmacotherapy, auto-training, functional music and L-arginine on the quality of life of patients with arterial hypertension stage II, combined with adjustment disorder.

**Material and methods**

The study involved 216 patients with arterial hypertension stage II, combined with an adaptation disorder. Patients were divided into 3 groups: patients of the 1st group (n = 71) conducted auto-training sessions in addition to antihypertensive therapy.

The treatment regimen for patients in group 2 (n = 72) was as follows: antihypertensive therapy + auto-training + functional music, and group 3 (n = 73): anti-hypertensive therapy + auto-training + functional music + L-arginine at a dose of 0.75 once a day (two-week courses). Autogenic training was carried out by patients according to standard methods, functional music was provided to patients on the resource that they used on personal electronic media: <http://gipertonija.ru/talk/muzyka-dlya-snizheniya-arterialnogo-davleniya>

The study of the quality of life was carried out in patients participating in the study (duration 24 weeks) using the Medical Outcomes Study Form "Sf-36" technique. LQ scores were assessed at baseline (week 0) and at the end of the study (week 24).

For the analysis of the results of the study, the arithmetic ( $\bar{X}$ ) and standard deviation ( $\sigma$ ) is given. For comparison, the average values of the samples were used: analysis of variance (in the case of the normal distribution law), Kruskal-Wallis criterion (in the case of the difference between the distribution law and the normal distribution) —and methods of multiple comparisons.

#### Results and discussion

Patients of the 1st group showed a statistically significant ( $p < 0.05$ ) difference in the indicators before the start of treatment only in the category "mental health". In the 2nd group of patients, there was a significant improvement in the quality of life in the categories that characterize the physical component of health – "role limitations due to physical problems", "perception of general health", as well as categories of the mental component of health: "role limitations due to emotional problems" "Mental health" ( $p < 0.05$ ).

The most significant improvement in the quality of life was observed in patients of the 3rd group who, in addition to the standard antihypertensive pharmacotherapy, received an auto-training complex + functional music + L-arginine (according to the scheme). After 24 weeks, all indicators of quality of life, with the exception of "physical functioning", had a statistically significant ( $p < 0.05$ ) difference from the indicators before the start of treatment.

#### Conclusion

The inclusion of psychotherapeutic methods of treatment (auto-training; auto-training + functional music) in the standard antihypertensive pharmacotherapy of patients with arterial hypertension stage II, combined with adjustment disorder, contributed to the improvement of quality of life indicators. However, more significant changes were noted in the group of patients who received, as a part of the standard antihypertensive pharmacotherapy, auto-training complex + functional music + L-arginine at a dose of 0.75 once a day (two-week courses).

**Key words:** arterial hypertension, adjustment disorder, quality of life.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В. Связь личностной тревожности с другими психосоциальными факторами в женской популяции 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Сибирский Медицинский Журнал. 2011; Т. 26 (4): 156-161.
- Конради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертонии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертензия. 2004; 10 (3): 137-143.
- Калинина А.М. Обучение пациентов как фактор эффективности контроля артериальной гипертонии программа НОКТЮРН. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5 (3): 5-14.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Исикова Х.В. Повышение приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертонией с помощью образовательных программ и рационального применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла. Результаты исследования ПРИЗМА. Кардиология. 2010; 11: 17-26.
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.В. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 1: 19-25.
- Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 211.
- Налетова О.С., Титиевский С.В., Белевцова Э.Л. Распространенность депрессии и жизненного истощения у больных гипертонической болезнью, проживающих на территории Донбасса. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018; 3: 4-9.
- Налетова О.С. Комплаентность проживающих на территории Донбасса больных гипертонической болезнью с выявленной депрессией и жизненным истощением. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019; Т. 28, 1: 45-49.
- Налетов С.В., Алесинский М.М., Налетова Е.Н. 2016. Зависимость уровня комплаентности от психотипа больных артериальной гипертензией, находящихся в усло-

## REFERENCES

- Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., Gagulin I.V. Svyaz' lichnostnoi trevozhnosti s drugimi psikhosotsial'nymi faktorami v zhenskoi populyatsii 25-64 let (epidemiologicheskoe issledovanie na osnove programmy VOZ «MONICA-psikhosotsial'naya»). Sibirskii Meditsinskii Zhurnal. 2011; T. 26 (4): 156-161 (in Russian).
- Konradi A.O., Polunicheva E.V. Nedostatochnaya priverzhennost' k lecheniyu arterial'noi gipertonii: prichiny i puti korrektsii. Arterial'naya gipertenziya. 2004; 10 (3): 137-143 (in Russian).
- Kalinina A.M. Obuchenie patsientov kak faktor effektivnosti kontrolya arterial'noi gipertonii programma NOKTYURN. Kardiologiya. 2006; 5 (3): 5-14 (in Russian).
- Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Isikova Kh.V. Povyshenie priverzhennosti i motivatsii k antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s pomoshch'yu obrazovatel'nykh programm i ratsional'nogo primeneniya ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta perindopriila. Rezul'taty issledovaniya PRIZMA. Kardiologiya. 2010; 11: 17-26 (in Russian).
- Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.V. i dr. Farmakoepidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii: analiz priverzhennosti vrachei (po rezul'tatam issledovaniya PIFAGOR IV). Sistemnye gipertenzii. 2015; 1: 19-25 (in Russian).
- Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 211.
- Naletova O.S., Titievskii S.V., Belevtsova E.L. Rasprostranennost' depressii i zhiznennogo istoshcheniya u bol'nykh gipertonicheskoi bolezniyu, prozhivayushchikh na territorii Donbassa. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2018; 3: 4-9 (in Russian).
- Naletova O.S. Komplaentnost' prozhivayushchikh na territorii Donbassa bol'nykh gipertonicheskoi bolezniyu s vyyavlennoi depressiei i zhiznennym istoshcheniem. Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2019; T. 28, 1: 45-49 (in Russian).
- Naletov S.V., Alesinskii M.M., Naletova E.N. 2016. Zavisimost' urovnya komplaentnosti ot psikhotipa bol'nykh arterial'noi gipertenziei, nakhodyashchikhsya v uslovi-

- виях конфликта в Донбассе. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 4: 14-17.
10. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 1: 5-10.
11. Органов Р.Г. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011; Т. 51, 2: 59-66.
12. Фролова Е. В. Артериальная гипертензия. Российский семейный врач. 2016; 2 (20): 1-18.
13. Beck A.T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961; Vol. 4, 6: 561-571.
14. Nalotova O.S., Titievky S.V. et al. The interrelation between level of depression and vital exhaustion in hypertensive patients. Biological Markers and Guided Therapy. 2018; Vol. 5, 1: 17-24.
15. O'Donnell M.J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010; Vol. 376, 9735: 112-123.
16. Yu L. et al. Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta- analysis. Kaohsiung J. Med. Sci. 2014; Vol. 20, 8: 372-380.
- yakh konflikta v Donbasse. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2016; 4: 14-17 (in Russian).
10. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demograficheskie tendentsii v Rossiiskoi Federatsii: vklad boleznei sistemy krovoobrashcheniya. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012; 1: 5-10 (in Russian).
11. Organov R.G. Depressivnaya simptomatika ukhudshaet prognoz serdechno-sosudistykh zabolevanii i snizhaet prodolzhitel'nost' zhizni bol'nykh arterial'noi gipertoniei i ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. Kardiologiya. 2011; T. 51, 2: 59-66 (in Russian).
12. Frolova E. V. Arterial'naya gipertenziya. Rossiiskii semeinyi vrach. 2016; 2 (20): 1-18 (in Russian).
13. Beck A.T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry. 1961; Vol. 4, 6: 561-571.
14. Nalotova O.S., Titievky S.V. et al. The interrelation between level of depression and vital exhaustion in hypertensive patients. Biological Markers and Guided Therapy. 2018; Vol. 5, 1: 17-24.
15. O'Donnell M.J. et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010; Vol. 376, 9735: 112-123.
16. Yu L. et al. Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta- analysis. Kaohsiung J. Med. Sci. 2014; Vol. 20, 8: 372-380.

УДК 616.831-001  
DOI: 10.26435/UC.V0I3(32).335

С.Е. Золотухин, А.Д. Есаулов, А.И. Фабер

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

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА И ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИХ КРЫС С ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ МИАКАЛЬЦИКОМ

В настоящее время частота и тяжесть механических повреждений, обусловленных факторами цивилизации, не имеют тенденции к снижению [3, 4, 6]. Летальность пострадавших при присоединении к травме шока увеличивается до 80 % [6]. Особенно неблагоприятно протекает травматическая болезнь у людей, имеющих тяжелые фоновые заболевания, в том числе и остеопороз [1, 5]. Тяжелая механическая травма, полученная на фоне глюкокортикоидного остеопороза, характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений [2, 6]. В настоящее время эффективность кальцитонина у пострадавших с тяжелой механической травмой и сопутствующим остеопорозом не изучены, а механизмы его противошокового действия нуждаются в уточнении.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность миакальцика (кальцитонина лосося) по характеру изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов у крыс с глюкокортикоидным остеопорозом и шоковым типом течения посттравматической реакции.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования выполнены на 42 белых беспородных крысах, весом 250-300 г. Подготовка животных к эксперименту, травмирование и выведение из эксперимента осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других целей (Страсбург, 1986).

В исследовании изучали эффективность кальцитонина лосося (фармакологический препарат «Миакальцик», выпускаемый фирмой Novartis Pharma в форме ампульного раствора для инъекций). 1мл препарата содержал 100 МЕ синтетического кальцитонина лосося (1 МЕ биологи-

ческой активности препарата соответствовал 0.2 мкг активного вещества) [7, 8].

Эффективность кальцитонина лосося при моделируемой травме и остеопорозе изучали по увеличению продолжительности жизни крыс, которых лечили препаратом (опытная группа), по сравнению со временем жизни крыс без лечения (группа контроля). Препарат вводили через 4 часа после нанесения травмы и типирования посттравматической реакции. В опытной группе крыс кальцитонин лосося вводили внутривенно в дозе 25 МЕ/кг (в объемном эквиваленте это составляло 0,4 мл/кг официального раствора).

Эффективность кальцитонина лосося при глюкокортикоидном остеопорозе и травме изучали также по изменению комплекса биохимических показателей крови в двух группах крыс, которым вводили препарат (опытная группа 2) и крыс с остеопорозом и травмой без введения препарата (контрольная группа 2). В каждой группе животных было по 8 особей. 10 крыс использованы для сравнения (контроль-интактные животные).

Тяжелую механическую травму моделировали путем нанесения серии из 20 ударов электрическим ударником по каждому бедру крыс силой 250 Н/см<sup>2</sup> (модификация метода Кеннона). У животных в ответ на механическую травму, стандартную по силе воздействия, развивалась посттравматическая реакция, при которой продолжительность жизни животных колебалась в широких пределах: от полусуток до 5 суток. Большой разброс данных времени жизни крыс вызвал необходимость учета роли индивидуальной реактивности животных. Для этого была применена методика, связанная с измерением электрокожного сопротивления у травмированных крыс [3, 4].

Типы посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного метода измерения электропроводности кожи посредством показателя «К» в динамике по С.Е. Золотухину [4]. В развитии посттравматической реакции на основании значений показателя «К» дифференцировали три ее основных типа. Первый тип автором методики был назван «шоковым смертельным» [3]. У крыс с этим типом развивался травматический шок, подтверждаемый данными величины АД, ЧСС и частоты дыхания. Продолжительность жизни животных не превышала суток ( $18,2 \pm 3,1$  час). Шоковый смертельный тип обычно регистрировали с частотой 40 %. Второй тип посттравматической реакции назван «шоковым несмертельным». Травматический шок у крыс с таким типом развивался, но его тяжесть была меньше по сравнению с группой животных, в которой имел место первый тип реакции. Продолжительность жизни животных с шоковым несмертельным типом посттравматической реакции была в пределах 2-3 суток ( $60,0 \pm 5,4$  час). Крысы погибали от развития «шокового легкого» и пневмонии. Частота регистрации животных с указанным типом реагирования составляла 30 %. Третий тип реагирования животных на тяжелый механический фактор назван «нешоковым», т.к. шок у животных этой группы не развивался. Продолжительность жизни у травмированных крыс находилась в пределах 4-5 суток ( $106,0 \pm 10,2$  час). Их гибель была связана с развитием гнойно-септических осложнений вследствие инфицирования травмированных тканей. Частота развития нешокового типа у животных с моделируемой патологией была равна 30 % [3].

В настоящем исследовании использованы крысы, у которых дифференцировался только шоковый смертельный тип посттравматической реакции.

Моделирование остеопороза осуществляли путем внутримышечного введения 3 мг/кг метилпреднизолона (фирма «Pfizer», США) в сутки на протяжении 4-5 недель под непосредственным еженедельным рентгенологическим контролем длины пояснично-грудного отдела позвоночника крысы и учета степени уменьшения средней длины одного позвонка этого сегмента, по которой и определяли (посредством вычисления показателя «R») тяжесть остеопороза [2]. В исследовании использованы крысы, у которых развивался остеопороз легкой степени (при более тяжелых формах остеопороза и тяжелой травме имела место ранняя летальность).

При моделировании сочетанной патологии первоначально вызывали у крыс остеопороз, а затем наносили травму.

Определение содержания гормонов (кальцитонина, КТ, паратиреоидного гормона, ПТГ, тиреотропного гормона, ТТГ, тироксина, Т4, и трийодтиронина, Т3, цитокинов (интерлейкина – 6, ИЛ-6) и фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- $\alpha$ ) проводили иммуноферментным и радиоиммунологическим (метка радиоактивным изотопом I125) методами (с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крыс). Содержание ионизированного кальция в сыворотке крови определяли с помощью ионоселективных электродов на анализаторе «Эксперт 001».

Полученные в результате исследования выборки данных были проверены на соответствие законам нормального (Гаусовского) распределения с применением программного пакета Statistica 5.5 для Windows (StatSoft, США). Табличные данные представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). Достоверность различий между парными выборками данных определялась с применением критерия Стьюдента. Нулевой гипотезой в нашем исследовании мы считали предположение о том, что изучаемые выборки идентичны, а имеющиеся различия – случайны. Пары выборок данных, занесенные в базу данных программы Stadia for DOS, средствами этой программы были проверены на предмет выявления статистически достоверных различий между ними. Различия между парными выборками считались статистически достоверными при вероятности нулевой гипотезы менее 5%. Поскольку все данные в полученных выборках подчинялись законам нормального распределения, непараметрические методы статистического исследования не применялись.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность жизни у остеопоретических (osteoporosis легкой степени тяжести) крыс с травмой при развитии шокового смертельного типа посттравматической реакции (контроль 1) была равна  $12,2 \pm 2,2$  часа (без лечения). Для сравнения продолжительность жизни крыс с шоковым смертельным типом посттравматической реакции без остеопороза и лечения составила  $17,3 \pm 2,2$  час. Продолжительность жизни крыс в опытной серии (с остеопорозом, с травмой и с лечением) составила -  $19,7 \pm 2,3$  часа. Разница по сравнению с соответствующим контролем составила 7,5 часа ( $p < 0,05$ ). Результаты биохимических исследований у крыс контрольных и опытной серий представлены в таблице.

Как видно из представленных данных, у крыс с шоковым смертельным типом посттравматической реакции и остеопорозом легкой степени

Таблица.

Изменения биохимических и иммунологических показателей крови у остеопоретических крыс при шоковом смертельном типе посттравматической реакции в сериях экспериментов (M±m)

Показатели, ед	Контроль (интактные), (n=10)	Серии эксперимента	
		Контроль 2 (без лечения), (n=8)	Опытная 2 (миакальцик), (n=8)
Ca <sup>++</sup> , мкмоль/л	0,63±0,03	0,39±0,02*	0,49±0,01*#
КТ, пг/мл	24,11±3,1	72,3±7,2*	228,7±6,8*#
ПТГ, пг/мл	51,25±6,91	320,4±26,7*	462,3±28,4*#
ТТГ, мМО/л	0,129±0,022	0,57±0,04*	0,69±0,03*#
Т4, нмоль/л	39,67±6,8	120,6±8,5*	106,2±9,9*#
Т3, нмоль/л	2,45±0,19	89±0,02*	2,2±0,16*
ИЛ-6, пг/мл	7,5±1,6	77,9±4,0*	60,3±4,4*#
ФНО-α, пг/мл	44,72±3,78	1935,3±134,5*	1188,1±112,7*#

Примечание: \* – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой интактных животных (p<0,05); # – обозначена достоверность различий показателей по сравнению с группой травмированных крыс без лечения (p<0,05).

через 8 часов после травмы (контрольная серия 2) наблюдались глубокие нарушения метаболизма Ca<sup>++</sup>, выраженная нейроэндокринная реакция и гиперцитокинемия. Изменения исследованных биохимических показателей в этой серии характеризуют тяжесть и необратимость патологического процесса у животных с шоковым смертельным типом посттравматической реакции и остеопорозом (они касаются, в первую очередь, уровня ионизированного кальция и цитокинов - ИЛ-6 и ФНО-α).

У животных, которым вводили внутрибрюшинно миакальцик наблюдались изменения, отличающиеся от контроля (травма без лечения). Обращало на себя внимание, что возрастала на 15,8% (p<0,05) концентрация ионизированного кальция, резко в 3,2 раза увеличивалась концентрация КТ (p<0,05), в 1,4 раза возрастала концентрация ПТГ (p<0,05) и в 1,2 раза концентрация ТТГ (p<0,05). При этом на 36% снижалась концентрация Т4 (p<0,05). Уровень Т3 не изменялся. Уровень ИЛ-6 снижался в 1,3 раза (p<0,05), а ФНО-α в 1,6 раза (p<0,05). Изменение всех показателей следует считать благоприятными, поскольку у животных с аналогичной тяжестью и дозой миакальцика наблюдалось увеличение продолжительности жизни. Благоприятную картину состояния животных по сравнению с контрольной группой также подчеркивают увеличение концентрации кальция и некоторое снижение цитокиновых показателей. Возрастая в 3,2 раза концентрация КТ говорила об экзогенно введенном кальцитонине (в составе

фармпрепарата «миакальцик»), который детектировался используемым аналитическим методом. Увеличение концентрации ПТГ и ТТГ после введения миакальцика крысам с шоковым смертельным типом посттравматической реакции и остеопорозом также следует считать результатом действия миакальцика. Исходя из функционально антагонистических механизмов влияния КТ и ПТГ на кости и кальциевый обмен в целом, можно было бы предполагать, что уровень ПТГ после введения КТ лосося должен снижаться. На самом деле, как видно из таблицы, он повысился, причем повысился вместе с ТТГ. Повышение ПТГ и ТТГ в крови вызвано, вероятно, усилением гипофизарного синтеза и выброса гормонов в кровь. Влияние миакальцика на ЦНС подтверждают литературные источники, в частности данные о наличии в ЦНС специфических рецепторов для связывания кальцитонина лосося [8]. Вероятно, с этими свойствами миакальцика связан и его анальгетический эффект. С увеличением концентрации ТТГ не происходило существенных отклонений в уровне гормонов Т4 и Т3, однако незначительные, хотя и достоверные изменения Т4, свидетельствовали о сдвиге в сторону восстановления функциональной связи гипоталамуса и гипофиза с щитовидной железой.

Данные о снижении уровня гиперцитокинемии при введении крысам миакальцика, вероятно, были вызваны положительным влиянием препарата на желудочно-кишечный тракт. Известно, что миакальцик снижает желудоч-

ную и экзокринную панкреатическую секрецию. Эти свойства препарата обуславливают его эффективность в лечении острого панкреатита [5]. При травматическом шоке указанные механизмы миакальцика препятствуют полноценному перевариванию пищи, содержащейся в желудочно-кишечном тракте животных, действию агрессивных соков на слизистую оболочку этого тракта и, как следствие, приводят к уменьшению всасываемости непереваренных (полноценная функция желудочно-кишечного тракта при тяжелой механической травме нарушается) компонентов пищи в кровь. Вероятно, следует считать, что за счет снижения интоксикации организма со стороны токсических продуктов желудочно-кишечного тракта снижался уровень ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

Таким образом, проведена оценка эффективности кальцитонина лосося при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе в эксперименте. Она показала эффективность препарата при шоковом смертельном типе посттравматической реакции и глюкокортикоидном остеопорозе легкой степени. Лечебное действие миакальцика при шоке, вероятно, реализуется за счет механизма его нейротропного действия на ЦНС и, в частности, на гипоталамо-гипофизарную систему. Та-

ким путем повышается в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) концентрация в крови ПТГ и ТТГ соответственно. Миакальцик, вероятно, также уменьшает интоксикацию организма токсическими продуктами кишечника. Благодаря этому механизму концентрация ИЛ-6 в крови снижается в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а концентрация ФНО- $\alpha$  – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. Миакальцик (кальцитонин лосося) обладает противошоковой лечебной эффективностью. У животных с сочетанной патологией (шоковый смертельный тип посттравматической реакции, развивающийся у животных с легкой степенью остеопороза) продолжительность жизни крыс по сравнению с контролем (без лечения) увеличивается на 7,5 часов ( $p < 0,05$ ).

2. Механизм противошокового действия миакальцика реализуется за счет его нейротропного действия на ЦНС и, в частности, на гипоталамо-гипофизарную систему, а также за счет ограничения процессов пищеварения, что в условиях тяжелой механической травмы уменьшает проникновение в кровь из желудочно-кишечного тракта токсических продуктов гниения и брожения пищи.

*С.Е. Золотухин, А.Д. Есаулов, А.И. Фабер*

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

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИАКАЛЬЦИКА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ, Г ЛЮКОКОРТИКОИДНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ И У ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ КРЫС С ТРАВМОЙ**

Работа посвящена оценке эффективности кальцитонина лосося («Миакальцика») при тяжелой механической травме, при глюкокортикоидном остеопорозе и травме, протекающей на фоне остеопороза. В работе использованы физиологические, патофизиологические, рентгенологические, биохимические и статистические методы исследования. Эффективность препарата определяли путем сравнения продолжительности жизни животных, имеющих шоковый смертельный тип течения посттравматической реакции, развивающийся при стандартной по силе воздействия травме и при глюкокортикоидном остеопорозе легкой степени тяжести в двух группах животных (которых лечили кальцитонином и не лечили). Эффективность кальцитонина лосося при глюкокортикоидном остеопорозе и травме изучали также по изменению комплекса биохимических показателей крови в двух группах крыс, которым вводи-

ли препарат (опытная группа 2) и крыс с остеопорозом и травмой без введения препарата (контрольная группа 2). У животных с сочетанной патологией установлена противошоковая эффективность миакальцика. Лечебное действие миакальцика при шоке, вероятно, реализуется за счет механизма его нейротропного действия на ЦНС и, в частности, на гипоталамо-гипофизарную систему. Таким путем повышается в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) концентрация в крови ПТГ и ТТГ соответственно. Миакальцик, вероятно, также уменьшает интоксикацию организма токсическими продуктами кишечника. Благодаря этому механизму концентрация ИЛ-6 в крови снижается в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), а концентрация ФНО- $\alpha$  – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** тяжелая механическая травма, глюкокортикоидный остеопороз, кальцитонин лосося.

**S.E. Zolotukhin, A.D. Esaulov, A.I. Faber**

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

**EFFICACY OF MYACALCIC IN HEAVY MECHANICAL INJURY, GLUCOCORTICOID OSTEOPOROSIS AND IN OSTEOPOROTIC RATS WITH INJURY**

The work is devoted to assessing the effectiveness of salmon calcitonin ("Miacalcic") in severe mechanical injury, in case of glucocorticoid osteoporosis and injury occurring against the background of osteoporosis. The study used physiological, pathophysiological, X-ray, biochemical, and statistical research methods. The efficacy of the drug was determined by comparing the life expectancy of animals with a shock-type lethal course of a post-traumatic reaction, which develops with a standardized impact and mild glucocorticoid osteoporosis in two groups of animals (calcitonin-treated and untreated). The effectiveness of salmon calcitonin in glucocorticoid osteoporosis and injury was also studied by changing the complex of blood biochemical parameters in two groups of rats that were injected with the preparation (test group 2) and rats with osteoporosis and injury without drug ad-

ministration (control group 2). In animals with a combined pathology, the protwash efficiency of myacalcic was established. The curative effect of myacalcic in shock is probably realized through the mechanism of its neurotropic action on the central nervous system and, in particular, on the hypothalamic-pituitary system. In this way, the concentration of PTH and TSH in the blood increases 1.4 times ( $p < 0.05$ ) and 1.2 times ( $p < 0.05$ ), respectively. Miacalcium probably also reduces the intoxication of the body with toxic intestinal products. Due to this mechanism, the concentration of IL-6 in the blood decreases by 1.3 times ( $p < 0.05$ ), and the concentration of TNF- $\alpha$  - by 1.6 times ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** severe mechanical injury, glucocorticoid osteoporosis, salmon calcitonin.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Научно-практ. ревматол. 2005; 1: 4-7.
2. Буфистова А.В., Золотухин С.Е., Коробов В.П. [и др.] Прогнозирование тяжести течения глюкокортикоидного остеопороза (экспериментальное исследование). Загальна патологічна фізіологія. 2006; 1 (2): 60-64.
3. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. [и др.] Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк: ООО «Лебедь», 2002. 360.
4. Золотухин С.Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт. Клин. хир. 1998; 10: 33-36.
5. Казимирко В.К., Малышев В.И. Остеопороз как биологическая проблема. Здоров'я України. 2005; 21 (130): 27-29.
6. Рошин Г.Г., Малыш Н.Р., Шлапак И.П., Сахно О.В. Прогностические критерии развития мультиорганный дисфункции у пострадавших с политравмой. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаява. 2008; 9 (4): 27-32.
7. Chesnut C., Silverman S., Andriano K. [et al.]. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group. Am J Med. 2000; 109 (4): 267-276.
8. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2002; 13 (11): 858-867. doi: 10.1007/s001980200118

**REFERENCES**

1. Benevolenskaya L.I. Problema osteoporoz v sovremennoi meditsine. Nauchno-prakt. revmatol. 2005; 1: 4-7 (in Russian).
2. Bufistova A.V., Zolotukhin S.E., Korobov V.P. [i dr.] Prognozirovanie tyazhesti techeniya glyukokortikoidnogo osteoporoz (eksperimental'noe issledovanie). Zagal'na patologichna fiziologiya. 2006; 1 (2): 60-64 (in Russian).
3. El'skii V.N., Klimovitskii V.G., Zolotukhin S.E. i dr. Izbrannye aspekty patogeneza i lecheniya travmaticheskoi bolezni. Donetsk: OOO «Lebed'», 2002. 360 (in Russian).
4. Zolotukhin S.E. Travmaticheskaya bolezni' u shakhterov glubokikh ugol'nykh shakht. Klin. khir. 1998; 10:33-36 (in Russian).
5. Kazimirko V.K., Malyshev V.I. Osteoporoz kak biologicheskaya problema. Zdorov'ya Ukraїni. 2005; 21 (130): 27-29 (in Russian).
6. G.G. Roshchin, N.R. Malyshev, I.P. Shlapak, O.V. Sakhno. Prognosticheskie kriterii razvitiya mul'tiorgannoi disfunktsii u postradavshikh s politravmoi. Ukraїns'kii zhurnal ekstremal'noi meditsini im. G.O. Mozhaeva. 2008; 9 (4): 27-32 (in Russian).
7. C. Chesnut, S. Silverman, K. Andriano [et al.]. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF study group. Am J Med. 2000; 109 (4): 267-276.
8. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 2002; 13 (11): 858-867. doi: 10.1007/s001980200118



УДК 616.314-077:616.31-002  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).347

**А.А. Ворожко**

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

## **КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СТОМАТИТА НА СЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ ИЗ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ**

Адентия, частичная или полная, является одним из наиболее распространенных стоматологических заболеваний, которым по данным ВОЗ страдает до 75% населения. В России целостность зубных рядов нарушена у 70% населения в возрасте 20-50 лет и этот показатель неуклонно растет. Поэтому потребность в ортопедической стоматологической помощи не только не сокращается, но, к сожалению, и увеличивается. Кроме того, количество лиц, нуждающихся в съемном протезировании, из года в год имеет тенденцию к омоложению [1].

Из всего перечня ортопедической помощи доля съемного протезирования составляет до 80 % [2, 3]. По данным отдельных авторов, в 72-80% случаях для изготовления съёмных зубных протезов используют акриловые полимеры [3, 4], главными преимуществами которых являются доступность, дешевизна, технологичность и простота изготовления.

Вместе с тем необходимо отметить, что на акриловые базисные полимеры, также, как и на безакриловые материалы, могут развиваться протезные стоматиты, среди которых наибольшей актуальностью характеризуются воспалительные реакции аллергического генеза [5]. Причем, следует учитывать, что определение предрасположенности к аллергии, диагностика и лечение аллергического стоматита являются крайне сложными задачами даже для врачей с большим клиническим опытом и имеющимися в арсенале возможностями назначать аллергологические исследования пациенту в условиях современной лаборатории [6, 7].

Поэтому решение таких задач как определение предрасположенности к развитию протезного стоматита, диагностика аллергического ответа организма на протезные материалы представляется актуальным и в теоретическом, и в практическом отношениях [8].

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить частоту возникновения и клинические проявления стоматитов у пациентов после протезирования акриловыми полимерами и установить клинико-анамнестические предикторы их развития.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследовано 54 пациента в возрасте от 42 до 88 лет. Медиана возраста (Me) и интерквартильный размах (Q1-Q3) составили соответственно 62,0 года и 56,0-70,0 лет. Среди обследованных лиц было 38 женщин и 16 мужчин.

Все пациенты нуждались в установке частичных съемных протезов. Они имели дефекты зубных рядов I (двусторонний концевой дефект), II (односторонний концевой дефект), III (включенные дефекты в области жевательных зубов) и IV (дефекты в области фронтального участка зубного ряда) классов по Кеннеди [9]. Противопоказания к протезированию отсутствовали. Протезы готовились из акрилового полимера «Белакрил-М ГО» («Владмива», Россия). Процесс изготовления их состоял из ряда последовательных клинических и лабораторных этапов [10].

Пациенты дважды проходили клинико-анамнестическое обследование (до и спустя 1 месяц после установки протеза). При клиническом исследовании использовали анкету, разработанную исходя из установленных и предполагаемых факторов риска развития протезных стоматитов, аллергических реакций. При помощи структурированного вопросника выясняли анамнестические данные пациентов: наличие профессиональных вредностей (контакты с химическими аллергенами, лекарствами, красителями, полимерами и т.д.), вредных привычек (курение, прием алкоголя). Особое внимание

уделялось наличию и характеристике аллергической патологии (атопический дерматит, поллиноз, аллергическая крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхиальная астма и т.д.) у пациентов и их ближайших родственников. Помимо вышеуказанного исследовался стоматологический анамнез (зубные отложения, гиперемия и отечность слизистой, кровоточивость десен, высыпания на слизистой рта и т.д.) и наличие сопутствующей патологии (сердечно-сосудистая и эндокринная патология, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, почек и т.д.).

Математическую обработку полученных результатов выполняли с помощью прикладной статистической программы «MedStat». Значимость различий в частоте клинико-анамнестических данных между двумя выделенными группами (пациенты со стоматитом и без стоматита) оценивали при помощи  $\chi^2$  (анализ таблиц сопряженности – таблицы  $k \times m$ ). Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенными исследованиями установлено, что из 54 больных, которым были установлены съемные протезы из акриловых полимеров, у 16 пациентов (29,6%) спустя 1 месяц наблюдения были выявлены симптомы стоматита. Основными клиническими проявлениями протезного стоматита (табл. 1.) были жалобы на дискомфорт в полости рта, болезненные ощущения, чувство жжения и покалывания слизистой полости рта (в 100 % случаев), сухости рта (в 50,0% случаев), нарушения чувствительности

и изменения вкусовых ощущений (в 68,8% случаев), наличие гиперемии и отека слизистых рта (в 100,0% случаев). У 4-х из 16 лиц отмечались головные боли, нарушение сна. 2 пациента при осмотре имели единичные точечные кровоизлияния слизистых. У 1-го пациента были установлены признаки обострения атопического дерматита.

Сроки появления клинических симптомов протезного стоматита отражены на рисунке (см. рис.). Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов (12 из 16) отмечало первые признаки стоматита, начиная с 7-15 дня после установки протеза.

Результаты анализа клинико-анамнестических данных у обследованных пациентов представлены в таблице 2. Оценка стоматологического анамнеза показала, что наличие в анамнезе или на момент осмотра перед протезированием у пациентов зубных отложений, гиперемии, отечности, высыпаний на слизистой рта, кровоточивости десен существенно не влияло на риск развития протезного стоматита ( $p > 0,05$ ). Не отличались ( $p > 0,05$ ) больные протезным стоматитом от группы лиц, не имеющих осложнений после протезирования, также и наличием вредных привычек (алкоголь, курение), контактов на работе с химическими вредностями (полимеры, краски и т.д.), лекарственными препаратами.

Кроме того, две выделенные группы пациентов (с и без протезных стоматитов) не отличались ( $p > 0,05$ ) частотой выявления сопутствующей патологии – остеохондроза, хронической патологии желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка, сердечно-сосудистых и рев-

Таблица 1.

Характеристика клинических проявлений стоматита у пациентов (n=16) через 1 месяц после протезирования акриловыми конструкциями

Клинические симптомы	Частота встречаемости симптомов у пациентов с протезным стоматитом
Дискомфорт в полости рта	16
Чувство жжения и покалывания слизистой полости рта	16
Гиперемия и отек слизистых рта	16
Нарушение чувствительности слизистой полости рта, изменения вкуса	11
Сухость слизистой полости рта	8
Раздражительность	6
Головные боли, нарушения сна	4
Точечные кровоизлияния слизистой полости рта	2
Обострение атопического дерматита	1

**Таблица 2.**

Клинико-anamnestическая характеристика полости рта, вредные привычки и профессиональные вредности у пациентов, у которых впоследствии развился протезный стоматит

Показатель	Частота регистрации клинико-анамnestического показателя у пациентов:		P
	с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
Наличие зубных отложений	3	9	0,970
Гиперемия, отечность и высыпания на слизистой рта	2	4	0,793
Наличие кровоточивости десен	3	9	0,970
Курение (в количестве более 5 сигарет в день)	5	9	0,811
Прием алкоголя (в количестве более 20 грамм спирта в неделю)	4	9	0,807
Наличие профессиональных химических вредностей (контакты с полимерами, красками, асбестом, тяжелыми металлами и т.д.)	2	1	0,427
Наличие контактов с лекарственными препаратами (фармацевты, провизоры)	1	1	0,885

**Таблица 3.**

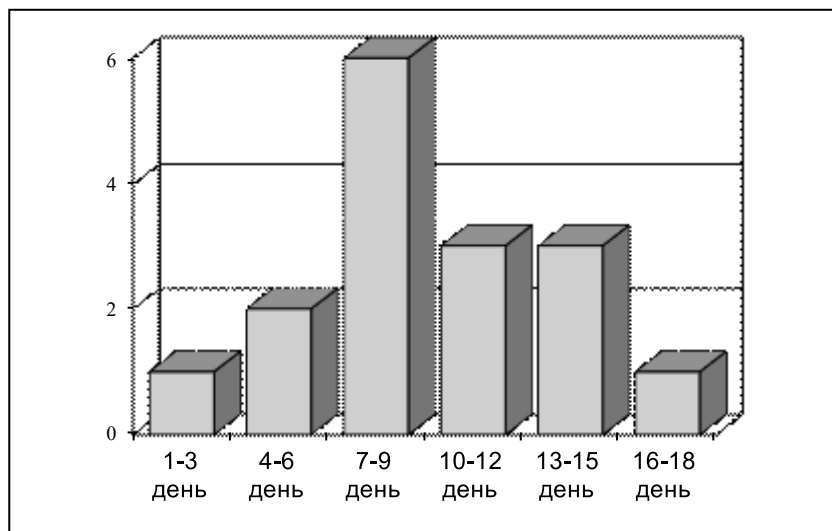
Сопутствующая патология у пациентов, у которых развился стоматит спустя 1 месяц после установления протезов из акрила

Сопутствующая патология	Частота регистрации сопутствующей патологии у пациентов:		P
	с протезным стоматитом (n=16)	без протезного стоматита (n=38)	
Хронический холецистит	3	4	0,706
Хронический панкреатит	1	3	0,721
Хронический гастрит	0	4	0,436
Ишемическая болезнь сердца	2	1	0,427
Гипертоническая болезнь	3	4	0,706
Вегетососудистая дистония	1	2	0,614
Хронический тиреозит, гипотиреоз	2	1	0,427
Ревматологические заболеваний	1	2	0,614
Остеохондроз	3	7	0,723
Аллергические заболевания у пациента	8	7	0,042
Аллергические заболевания у близких родственников (мать, отец)	4	5	0,506

матологических заболеваний, патологии щитовидной железы (табл. 3.). Вместе с тем, необходимо отметить, что среди больных, ответивших на протезирование развитием стоматита, положительный аллергологический анамнез имели 8 пациентов (8 из 16), тогда как среди остальных – всего лишь 7 (7 из 38). Различие частот вышеуказанного показателя в двух группах достигало достоверного уровня ( $p=0,042$ ).

Таким образом, результаты выполненных

исследований демонстрируют достаточно высокую частоту стоматитов (29,6%) спустя 1 месяц после установки частичных съемных протезов из акриловых полимеров. Полученные данные согласуются с результатами аналогичных исследований, свидетельствующих о том, что аллергическая непереносимость протезных материалов с каждым годом растет и распространенность протезных стоматитов достигает 40,0% [5, 11-13].



**Рисунок.** Распределение пациентов (n=16) с протезным стоматитом в зависимости от срока появления симптомов после установки протеза

Примечание: по оси ординат – количество пациентов со стоматитом, по оси абсцисс – день появления стоматита после установки протеза

Важно отметить то, что по этиологии выделяют несколько форм протезных стоматитов (травматические, токсические, аллергические и др.) и, к сожалению, не всегда удается эффективно провести между ними дифференциальную диагностику. Поэтому природу выявленных стоматитов у 16 пациентов вряд ли можно определить однозначно. Тем не менее, ряд признаков свидетельствует об аллергическом характере воспалительного процесса. Так, в большинстве случаев симптомы воспаления слизистой ротовой полости у пациентов (у 12 из 16) появились на 7-15 день после протезирования. А это тот срок, который как раз и необходим для формирования у пациентов сенсibilизации к компонентам протеза. В пользу аллергической этиологии стоматита свидетельствуют и выявленные характерные клинические симптомы, а также установленная связь между развитием стоматита и наличием у пациента аллергического заболевания. Причем, сведения об аллергологическом анамнезе, выяснение которого доступно на обычном клиническом осмотре пациента и не сопряжено с особыми затратами времени и средств, могут иметь определенное значение в деятельности практического врача при

определении риска развития протезного стоматита у каждого конкретного больного. Немаловажны полученные результаты и для определения мероприятий, направленных на предупреждение вышеуказанного осложнения после протезирования.

## ВЫВОДЫ

1. В 29,6% случаев установка съемных протезов из акриловых полимеров через 1 месяц после протезирования сопровождается симптомами стоматита.
2. В 75,0% случаев первые признаки стоматита (дискомфорт в полости рта, чувство жжения, покалывания, сухости слизистой полости рта, гиперемия и отек слизистых, нарушение чувствительности, изменение вкусовых ощущений и т.д.) развиваются с 7-15 дня после установки протеза.
3. Полученные результаты необходимо учитывать при прогнозировании развития протезных стоматитов и использовать для разработки индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений после протезирования.

**А.А. Ворожко**

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

**КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СТОМАТИТА НА СЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ ИЗ АКРИЛОВЫХ ПОЛИМЕРОВ**

Цель исследования. Изучить частоту возникновения и клинические проявления стоматитов у пациентов после протезирования акриловыми полимерами и установить клинико-anamнестические предикторы их развития.

Материал и методы. Обследовано 54 пациента в возрасте от 42 до 88 лет. Среди обследованных лиц было 38 женщин и 16 мужчин. Все пациенты нуждались в установке частичных съемных протезов. Противопоказания к протезированию отсутствовали. Протезы готовились из акрилового полимера Белакрыл-М («Владмива», Россия). Процесс изготовления протезов соответствовал стандартной методике. Пациенты дважды проходили клинико-anamнестическое обследование (до и спустя 1 месяц после установки протеза). При клиническом исследовании использовались анкету, разработанную исходя из установленных и предполагаемых факторов риска развития протезных стоматитов, аллергических реакций. Учитывалось наличие профессиональных вредностей, вредных привычек, аллергических заболеваний, стоматологических нарушений, сопутствующей патологии. Математическую обработку полученных результатов выполняли с помощью прикладной статистической программы «MedStat». Для сравнения частоты выявления тех или иных клинико-anamнестических признаков в группах использовался критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми отличия считались при  $p < 0,05$ .

Результаты. Установлено, что спустя 1 месяц после протезирования развились симптомы стоматита в 29,6% случаев. Клинические проявления стоматита включали дискомфорт в полости рта, чувство жжения и покалывания слизистой полости рта (100% случаев), сухость рта (62,5% случаев), нарушение чувствительности и изменения вкусовых ощущений (56,3%), наличие гиперемии и отека слизистых рта (100,0% случаев), головные боли и нарушение сна (25,0%), единичные точечные кровоизлияния слизистых (12,5%), обострение atopического дерматита (6,3%). У большинства пациентов (75,0%) первые признаки стоматита возникали на 7-15 день после протезирования. Две выделенные группы пациентов (с и без протезных стоматитов) существенно не отличались ( $p > 0,05$ ) клинико-anamнестическими характеристиками на момент первичного обращения за стоматологической помощью. Однако установлено, что развитие протезного стоматита имело положительную связь ( $p = 0,042$ ) с наличием у пациентов аллергического заболевания.

Заключение. Сведения об аллергологическом анамнезе пациента целесообразно использовать при определении риска развития протезного стоматита у каждого конкретного больного и для определения индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** адентия, протезирование, акрил, стоматиты.

**А.А. Vorozhko**

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

**CLINICAL SYMPTOMS AND CLINICAL AND ANAMNESTIC PREDICTORS OF STOMATITIS ON REMOVABLE DENTURES OF ACRYLIC POLYMER**

Purpose of the study. To study the incidence and clinical implications of stomatitis in patients after denture treatment with acrylic polymers and to establish clinical and anamnestic predictors of stomatitis progression.

Material and methods. A total of 54 patients aged 42 to 88 years were examined (38 females and 16 males). All patients required the removable partial denture treatment. There were no contraindications to denture treatment. Dentures were made of acrylic polymer Belacryl-M («Vladmiva», Russia). The process of dentures manufacturing conforms to the standard technology. Patients underwent clinical and anamnestic examination twice (before the denture treatment and 1 month after). In a clinical study, a questionnaire was developed based on the established and assumed risk factors for the development of denture stomatitis and allergic reactions. The presence of occupational hazards, bad habits, allergic diseases, dental disorders, comorbidities was considered. Mathematical processing of the obtained results was performed using the MedStat applied statistical application. The  $\chi^2$  criteria were taken. Statistically significant differences were considered at  $p < 0.05$ .

Results. It was established that 1 month after denture

treatment, symptoms of stomatitis developed in 29.6% of cases. Clinical implications of stomatitis included oral discomfort, oral mucosa burning and tingling (100% of cases), dry mouth (62.5% of cases), impaired sensitivity and taste change (56.3% of cases), the presence of the oral mucosa hyperemia and swelling (100.0% of cases), headaches and sleep disturbance (25.0% of cases), few mucosal pinpoint hemorrhages (12.5% of cases), exacerbation of atopical dermatitis (6.3% of cases). In the majority of patients (75,0%), the first signs of stomatitis appeared on 7-15 days after denture treatment. The two selected groups of patients (with and without denture stomatitis) were not significantly different ( $p > 0.05$ ) from clinical and anamnestic characteristics at the time of the initial dental visit. However, it was established that the development of denture stomatitis had relation ( $p = 0,042$ ) with the allergic disease in patients.

Conclusion. It is advisable to use the patient's allergological anamnesis data for determining the risk of denture stomatitis progression in every patient and for individual therapy and preventive measures specification.

**Key words:** adentia, denture treatment, acryl, stomatitis.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шхагапсоева К.А., Шогенова Ж.Л., Карданова С.Ю. Состояние слизистой оболочки полости рта у лиц, пользующихся съёмными протезами. Успехи современной науки. 2017; 12: 27-30.
2. Бровко В.В., Колесникова Ю.В., Онуфриев А.Б., Малый А.Ю. Результаты ортопедического лечения частичного отсутствия зубов у пожилых пациентов. Российская стоматология. 2009; 1: 55-59.
3. Булгакова А.И., Шафеев И.Р., Галеев Р.М. Клиническая характеристика пациентов с дефектами твердых тканей зубов и зубных рядов с различными ортопедическими конструкциями. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 6: 44-47.
4. Жолудев С.Е., Гетте С.А. Решение проблемы адаптации к съёмным конструкциям зубных протезов при полной утрате зубов. Проблемы стоматологии. 2016; 3: 46-51.
5. Карпук И.Ю. Спектр антител к кандидам и акрилу у пациентов с протезным стоматитом. Современная стоматология. 2017; 2: 73-76.
6. Неотложная помощь в стоматологии: пособие по производственной практике по стоматологии. Ред. Клёмин В.А. Донецк: Издатель Заславский Ю.А.; 2014. 352.
7. Клёмин В.А., Ворожко А.А. Современное состояние вопроса выбора материала для ортопедического лечения больных, нуждающихся в съёмном протезировании. Дальневосточный медицинский журнал. 2015; 1: 41-46.
8. Майборода Ю.Н., Гоман М.В., Урясьева Э.В. Непереносимость материалов протезных конструкций. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014; 9 (3): 286-291. doi:10.14300/mnnc.2014.09082
9. Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Бычков В.А., Аль-Хаким А. Ортопедическая стоматология: учебник. Москва: МЕДпресс-информ; 2002: 258.
10. Лебеденко И.Ю., Каливарджиян Э.С. Ортопедическая стоматология. Москва; 2014: 186.
11. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Непереносимость зубопротезных материалов. Москва; 2018. 208.
12. Штурминский В. Г. Результаты изучения распространенности протезных стоматитов у лиц, протезируемых съёмными пластиночными протезами. Интегративная антропология. 2015; 1: 50-54.
13. Ivkovic N., Božović D., Ristic S., Mirjanić V., Janković O. The residual monomer in dental acrylic resin and its adverse effects. Contemporary Materials. 2013; 4: 84-91.

## REFERENCES

1. Shkhagapsoeva K.A., Shogenova Zh.L., Kardanova S.Yu. Sostoyanie slizistoi obolochki polosti rta u lits, pol'zuyushchikhsya s'emnymi protezami. Uspekhi sovremennoi nauki. 2017; 12: 27-30 (in Russian).
2. Brovko V.V., Kolesnikova Yu.V., Onufriev A.B., Malyi A.Yu. Rezul'taty ortopedicheskogo lecheniya chastichnogo otstutviya zubov u pozhilykh patsientov. Rossiiskaya stomatologiya. 2009; 1: 55-59 (in Russian).
3. Bulgakova A.I., Shafeev I.R., Galeev R.M. Klinicheskaya kharakteristika patsientov s defektami tverdykh tkaney zubov i zubnykh ryadov s razlichnymi ortopedicheskimi konstruksiyami. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2014; 6: 44-47 (in Russian).
4. Zholudev S.E., Gette S.A. Reshenie problemy adaptatsii k s'emnym konstruksiyam zubnykh protezov pri polnoi utrate zubov. Problemy stomatologii. 2016; 3: 46-51 (in Russian).
5. Karpuk I.Yu. Spekr antitel k kandidam i akrilu u patsientov s proteznym stomatitom. Sovremennaya stomatologiya. 2017; 2: 73-76 (in Russian).
6. Neotlozhnaya pomoshch' v stomatologii: posobie po proizvodstvennoi praktike po stomatologii. Red. Klemmin V.A. Donetsk: Izdatel' Zaslavskii Yu.A.; 2014. 352 (in Russian).
7. Klemmin V.A., Vorozhko A.A. Sovremennoe sostoyanie voprosa vybora materiala dlya ortopedicheskogo lecheniya bol'nykh, nuzhdayushchikhsya v s'emnom protezirovanii. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal. 2015; 1: 41-46 (in Russian).
8. Maiboroda Yu.N., Goman M.V., Uryas'eva E.V. Neperenosimost' materialov proteznykh konstruksii. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2014; 9 (3): 286-291 (in Russian). doi:10.14300/mnnc.2014.09082
9. Abolmasov N.G., Abolmasov N.N., Bychkov V.A., Al'-Kha-kim A. Ortopedicheskaya stomatologiya: uchebnik. Moskva: MEDpress-inform; 2002: 258 (in Russian).
10. Lebedenko I.Yu., Kalivardzhiyan E.S. Ortopedicheskaya stomatologiya. Moskva; 2014: 186 (in Russian).
11. Lebedev K.A., Mitronin A.V., Ponyakina I.D. Neperenosimost' zuboproteznykh materialov. Moskva; 2018. 208 (in Russian).
12. Shuturminskii V. G. Rezul'taty izucheniya rasprostranennosti proteznykh stomatitov u lits, proteziруemykh s'emnymi plastinochnymi protezami. Integrativnaya antropologiya. 2015; 1: 50-54 (in Russian).
13. Ivkovic N., Božović D., Ristic S., Mirjanić V., Janković O. The residual monomer in dental acrylic resin and its adverse effects. Contemporary Materials. 2013; 4: 84-91.

УДК 616.127-005.8-06:616.124.2 -008.64-036.12  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).376

А.Э. Багрий, А.В. Приколота, Е.В. Шукина, О.А. Приколота, И.В. Ракитская

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

## ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ТИТРОВАНИЕ КАРВЕДИЛОЛА У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое многими авторитетными исследователями рассматривается как один из важных маркеров неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 5, 6]. В последние годы в лечебной практике появился новый класс лекарственных препаратов – селективный ингибитор f-каналов синусового узла – ивабрадин. Блокирование этих каналов приводит к снижению пейсмекерной активности синусового узла и замедлению ЧСС. По данным нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований, ивабрадин улучшает прогноз у больных с ХСН (в т.ч. пост-инфарктных) при назначении в добавление к  $\beta$ -адреноблокаторам ( $\beta$ -АБ); он включен в Российские и международные Рекомендации по лечению таких больных (Европейские 2016 года и Американские 2017 года) [2, 3, 4]. Ряд вопросов начала терапии  $\beta$ -АБ и ивабрадином у лиц, ранее не принимавших эти препараты, остается дискуссионным.

**Целью** настоящего исследования явилось сравнение особенностей титрования карведилола при его изолированном назначении и при применении в сочетании с ивабрадином у постинфарктных больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование на базе Центральной городской клинической больницы №1 в период с 2009 по 2019г.г. За это время в исследование вошли 102 постинфарктных больных (57 мужчин и 45 женщин, средний возраст  $62,6 \pm 10,3$  года) с ХСН II-III функционального класса (ФК) и сниженной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ < 40%). У всех больных был синусовый ритм. К моменту начала наблюдения боль-

ные по разным причинам длительно (все более 2 месяцев) не принимали  $\beta$ -АБ; они также ранее не принимали ивабрадин.

Все больные получали стандартную терапию, включавшую ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или сартан, диуретик, антитромботические препараты, статины; 17 (16,7%) пациентов принимали сердечные гликозиды, а 43 (42,2%) пациента – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Всем больным на начальном этапе и в последующем в процессе наблюдения проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Особое внимание обращали на особенности ЧСС. Согласно стандартным рекомендациям, проводили тест с 6-минутной ходьбой, эхокардиографическое исследование («Xario SSA-660A» (Toshiba, 2012), холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) (парное – у 53 больных на аппарате «КардиоСенс» ХАИ МЕДИКА).

Всем больным в добавление к стандартной терапии ХСН и хронической ИБС назначали карведилол, начиная со стартовой дозы по 3,125 мг 2 раза в сутки с ее удвоением каждые 2 недели (при возможности), целевой дозой считали 50 мг/сут (или максимальную переносимую в пределах этой целевой).

Больные были разделены на 2 группы, сравнимые по полу, возрасту, особенностям перенесенного инфаркта миокарда и выраженности ХСН. Группа А (59 человек) получала только карведилол. Группа В (43 человека) с 1го-2го дня титрования карведилола (после установления переносимости первых доз  $\beta$ -АБ) получала ивабрадин в дозе 10 мг/сутки в 2 приема; спустя 1 месяц на фоне стандартного титрования карве-

диллола при сохранении ЧСС > 70 в минуту дозу ивабрадина увеличивали до 15 мг/сутки в 2 приема. В группах А и В нами были выделены 2 подгруппы, в которых было проведено парное ХМ ЭКГ с разницей в 2 недели, в подгруппе А-ХМ был 31 такой пациент, а в подгруппе В-ХМ – 22.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием лицензионного пакета статистических пакетов прикладных программ «Statistica 6.1». Уровни анализируемых показателей в группах обследованных представлены как средние величины ± стандартное отклонение (M±SD). Проводили оценку нормальности распределения критерием Шапиро-Уилка. Все количественные данные описываются законом нормального распределения, поэтому сравнения по группам проводили параметрическим методом (критерий Стьюдента и Фишера), различия между группами считали достоверными при значениях p менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала исследования ЧСС в покое у всех наблюдаемых больных составляла 86,4±9,2 / мин; исходное систолическое АД – 137,1±15,4 мм рт.ст. При проведении пробы с 6-ти минутной ходьбой были получены следующие результаты: у пациентов с III ФК СН – дистанция ходьбы составляла в среднем 182±16 м, у пациентов со II ФК СН – 337±19 м. При эхокардиографическом исследовании у всех больных имело место снижение ФВ ЛЖ < 40% (средние значения 34,3±4,6%).

Все лица, вошедшие в исследование, завершили предусмотренную протоколом программу лечения. Побочные эффекты ивабрадина разви-

лись у 4 (9,3%) больных из группы В и ни в одном из случаев не потребовали отмены препарата. В 3 из этих наблюдений имело место возникновение бессимптомной синусовой брадикардии с частотой 40-50 в минуту (в 1 из них – в сочетании с редкой желудочковой экстрасистолией – менее 30 экстрасистол в час, по данным ХМ ЭКГ). Эти нарушения были транзиторными и устранялись при снижении дозы препарата. Еще в 1 случае через 2 недели от начала приема ивабрадина имело место развитие фосфенов умеренной выраженности, этот эффект также самостоятельно ослабел и устранился без изменения дозы препарата через 2-4 дня.

Через 2 недели у пациентов в подгруппах А-ХМ и В-ХМ была оценена динамика средней ЧСС, максимальной и минимальной ЧСС, количество эпизодов тахикардии (ЧСС > 90/мин) и брадикардии (ЧСС < 40/мин), количества наджелудочковых (НЖЭС) и желудочковых экстрасистол (ЖЭС), наличие пауз (≥ 2000 мс), продолжительность скорректированного интервала QT (QTc), нарушения атрио-вентрикулярной проводимости и ишемические изменения ST-T.

При анализе данных ХМ ЭКГ были отмечены статистически значимые отличия между выделенными подгруппами. Если исходные значения средней, минимальной и максимальной ЧСС существенно не различались, то степень снижения этих параметров в течение 2 недель лечения оказалась существенно выше в подгруппе В-ХМ (например, для средне-суточной ЧСС – на 11,7±5,7 уд/мин) по сравнению с подгруппой А-ХМ (соответственно на 7,2±2,3 уд/мин, p < 0,05). Кроме того, в подгруппе В-ХМ в сравне-

Таблица.

Результаты титрования карведилола в группе постинфарктных больных с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка

Показатели	Группа А	Группа В
Исходная ЧСС, /мин.	82,6±18,7	85,2±11,3
Исходное систолическое АД, мм рт.ст.	132,6±20,4	130,5±10,8
Больные, достигшие дозы карведилола ≥50% от целевой, n (%) #	16 (27,1)	25 (58,1) *
Длительность титрования карведилола, мес.	2,6±0,8	1,8±0,6 *
Финальная доза карведилола, мг/сут	28,7±7,1	38,3±7,3 *
Δ ЧСС, /мин.	8,1±1,5	13,8±4,6 *
Δ ФВ ЛЖ, %	2,3±2,2	4,2±4,3
Δ дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой, м	33,5±10,6	69,2±11,8 *

Примечания: # – данные, представленные в виде абсолютного значения и процента от количества больных в группе; \* – различия между группами статистически значимы при p < 0,05.



нии с подгруппой А-ХМ отмечено более существенное сокращение количества эпизодов тахикардии и количества НЖЭС. В процессе лечения в обеих группах не отмечалось увеличения продолжительности QTc, а также эпизодов брадикардии и нарушений атрио-вентрикулярной проводимости.

По результатам лечения между группами имелись существенные различия. В первую очередь, более эффективным в группе В оказалось титрование карведилола (см. таблица 1). Целевые дозы карведилола (50 мг/сут) были достигнуты при титровании у 8 больных (13,6±4,5%) группы А и у 14 (32,6±7,1%) – группы В,  $p < 0,05$ . Дозы, составлявшие  $\geq 50\%$  от целевой, были достигнуты у 16 (27,1±5,8%) лиц группа А и у 25 (58,1±7,5%) – группы В,  $p < 0,05$ . В группе В по сравнению с группой А на титрование карведилола потребовалось достоверно меньше времени (1,8±0,6 против 2,6±0,8 месяцев), несмотря на это, была достигнута более высокая финальная доза карведилола (38,3±7,3 против 28,7±7,1 мг/сут), все  $p < 0,05$ . Наиболее частыми причинами (для обеих групп в равной мере) «недотитровывания»  $\beta$ -АБ явились гипотензия, головокружение, ухудшение симптомов ХСН, реже – симптомы бронхообструкции. Также в группе В по сравнению с группой А более выражены

ми были степень снижения ЧСС в процессе титрования (13,8±4,6 против 8,1±1,5 уд/минуту,  $p < 0,05$ ), степень повышения ФВ ЛЖ (4,2±4,3% против 2,3±2,2%, различия недостоверны), степень увеличения дистанции 6-минутной ходьбы (69,2±11,8 м против 33,5±10,6 м,  $p < 0,05$ ). Более эффективное титрование карведилола в сочетании с ивабрадином по сравнению с изолированным титрованием карведилола можно объяснить благоприятным гемодинамическим эффектом (в первую очередь, уменьшением тенденции к гипотензии), полученным в результате раннего и более полного устранения тахикардии в группе В.

## ВЫВОДЫ

Добавление ивабрадина позволило уменьшить продолжительность периода титрования  $\beta$ -АБ и достичь его более высокой дозы (последний эффект может оказаться значимым в отношении дополнительного благоприятного эффекта на риск внезапной смерти у таких пациентов) и способствовало улучшению переносимости физической нагрузки. Для оценки влияния подобного варианта титрования  $\beta$ -АБ на прогноз требуется проведение более крупных исследований.

*А.Э. Багрий, А.В. Приколота, Е.В. Шукина, О.А. Приколота, И.В. Ракитская*

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

### **ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА ТИТРОВАНИЕ КАРВЕДИЛОЛА У ПОСТИНФАРКТНЫХ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

В статье представлены результаты 3-месячного наблюдения за 102 постинфарктными больными с хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) с синусовым ритмом на фоне приема карведилола изолированно (группа А – 59 человек) или в сочетании с ивабрадином (группа В – 43 человек). Добавление ивабрадина в дозе 10-15 мг/сут позволило достоверно

более значимо снизить частоту сердечных сокращений, уменьшить продолжительность периода титрования карведилола, достичь его более высокой дозы у данной категории больных и увеличить проходимость дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лечение.

A.E. Bagriy, A.V. Prikolota, E.V. Shchukina, O.A. Prikolota, I.V. Rakitskaya

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

#### EFFECT OF IVABRADINE ON TITRATION OF CARVEDILOL IN POSTINFARCTION PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION

102 postinfarction patients with chronic heart failure with sinus rhythm on optimal medical therapy were randomly divided into up-titration of carvedilol (group A – 59 patients) or carvedilol plus ivabradine combination (group B – 43 patients); follow-up was 3 months. Patients of group B in comparison to those of group A dem-

onstrated substantially more pronounced reduction of heart rate, shortening of carvedilol titration time, increment of carvedilol dose achieved during titration, as well as an additional improvement of 6-minute walking distance.

**Key words:** chronic heart failure, treatment.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дядык А.И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике; под. ред. А. И. Дядыка, А. Э. Багрия. Львів: Медицина світу; 2009. 418.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. [и др.] Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58: 10-164.
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2016; 37: 2129-2200.
4. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.] 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2017; 136: e137-e161.
5. Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A. P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 38-45.
6. Perret-Guillaume C., Joly L., Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 6-10.

#### REFERENCES

1. Dyadyk A.I. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v sovremennoi klinicheskoi praktike [Chronic heart failure in modern clinical practice]; pod. red. A. I. Dyadyka, A. E. Bagriya. L'viv: Meditsina svitu, 2009; 418. (in Russian).
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. [i dr.] Klinicheskie rekomendatsii OSSH-RKO-RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompen-sirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, profilyaxy and treatment]. Kardiologiya. 2018; 58: 10-164. (in Russian).
3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. [et al.] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2016; 37: 2129-2200.
4. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.] 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2017; 136: e137-e161.
5. Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A. P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: 38-45.
6. Perret-Guillaume C., Joly L., Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. Progr. Cardiovasc. Dis. 2009; 52: P.6-10.

УДК 616-001-036.11-08-031.81  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).354

**В.Д. Слепушкин, В.З. Тотиков, С.С. Айсханов**

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

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Современная травматическая болезнь характеризуется ростом удельного веса и тяжести анатомо-морфологических структур повреждений, увеличением числа пострадавших. Растущая актуальность тяжелой сочетанной травмы ни у кого не вызывает сомнений – причиной тому является все возрастающее количество дорожно-транспортных происшествий, многочисленные локальные конфликты, все учащающиеся террористические акты, сопровождающиеся большим количеством пострадавших с множественной и сочетанной травмой [1, 3, 5, 6]. Это связано с ростом высокоэнергетической травмы, ролью локальных конфликтов, а также прогрессом современных в том числе и компьютерных технологий, позволяющих проводить недоступную ранее детальную диагностику повреждений. Число публикаций, посвященных этим вопросам, в течение последних лет значительно увеличилось [1, 4, 7]. Летальность в остром периоде травмы у пострадавших с политравмой составляет 76,92% наблюдений. Основная причина – травматический шок и массивная кровопотеря. Из этого следует – от качества и своевременности оказания экстренной помощи зависит общий уровень летальности [8, 10, 11].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать комплексное лечение острого периода травматической болезни у пострадавших на этапах медицинской эвакуации с учетом критерия прогноза.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен анализ 420 историй болезней раненых, поступивших из мест террористических актов и локальных боевых действий, в том числе 284 раненых из мест террористических актов в период 2004-2008 годы и локального грузино-югоосетинского конфликта 2008 года – 136 раненых. Среди пострадавших лиц женского пола было 67 (23,7%), лиц мужского пола – 217 (76,3%). Анализу подверглись истории болезни только тех раненых, возраст которых был в пределах

от 18 до 58 лет ( $38,8 \pm 4,5$  лет). Причины и обстоятельства множественных и сочетанных повреждений в подавляющем большинстве случаев носили массивный высокоэнергетический характер, действовали с большой динамической силой и имели фазный характер. Изолированная травма была у 32,57% пострадавших, у 15,33% – множественная, у 51,66% – сочетанная, и у 0,44% – комбинированная. Шок у пострадавших с изолированной травмой имел место в 12,90%, с множественным характером травмы – в 45,24%, с сочетанной травмой – в 72,82%. Дефицит ОЦК, по нашим данным, при политравме в зависимости от их характера колеблется от  $28,36 \pm 4,27$  до  $37,79 \pm 3,15$  %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлены определенные общепатологические закономерности течения травматической болезни [3, 5, 6, 8]. Вместе с тем, известно – возможность достижения полноценного клинического эффекта лечения, кроме учета общих механизмов патогенеза травматической болезни, предопределяется дифференцированным подходом, в зависимости от характера и локализации повреждений. Это обосновывает необходимость планирования и осуществления лечебного комплекса с учетом патогенетических особенностей шока и травматической болезни при травмах различной локализации.

Период острой реакции на травму характеризуется течением болезни с момента ее возникновения до относительной, но устойчивой стабилизации основных функций организма, прежде всего кровообращения. В период травматического шока действуют генетически детерминированные энергоемкие механизмы срочной адаптации. Время их действия – 12-48 часов. В эти сроки (в зависимости от устойчивости, реак-

тивности, анатомо-функционального состояния организма в целом, а также отдельных его органов и систем и т.п.) происходит или истощение резервных возможностей организма – результатом является гибель организма или происходит переключение сохранившихся резервов на механизмы долговременной адаптации, без которой невозможно восстановление устойчивой жизнедеятельности [7, 8]. В основе лежит взаимосвязь трех групп факторов:

- характер полученных повреждений,
- состояние адаптационно-компенсаторных возможностей организма пострадавшего,
- адекватность противошокового комплекса.

Взаимосвязь указанных факторов обеспечивает или не обеспечивает устойчивую стабилизацию витальных функций. Главным звеном, согласно нашим наблюдениям, являются компенсаторно-адаптационные резервы организма. Неблагоприятные варианты течения обусловлены:

1) недостаточностью компенсаторно-адаптационных резервов вследствие тяжести морфологических нарушений в органах и системах во взаимосвязи с характером повреждений и соматическим статусом на момент травмы, степенью снижения резервов компенсации;

2) нереализованностью компенсаторно-адаптационных резервов в связи с тем, что возможные механизмы компенсации не были включены и не обеспечены осуществляемым комплексом лечебных мероприятий – хирургическое, ортопедическое лечение и медикаментозная компенсация систем жизнеобеспечения.

Ведущими звеньями патогенеза политравмы у пострадавших с тяжелыми повреждениями являются: болевой синдром, кровопотеря, обусловленные характером расстройства функций поврежденных органов, гипоксия, токсемия, морфо-функциональные нарушения в органах и системах и др. характеризующие метаболическую реакцию организма.

Боль, являющаяся первым звеном сложной цепи этиологических и патогенетических механизмов травматической болезни обусловлена не только травмой нервных окончаний в местах повреждений, но и травмой нервных сплетений брюшной и поясничной областей. Сложная травма обуславливает значительное, трудно останавливаемое кровотечение. Массивное кровоизлияние в забрюшинное пространство обуславливает дополнительное повреждение нервных структур – возросшее давление приводит к сжатию нервных стволов и сплетений, усиливает степень сдавления и возможное развитие вторичного воспалительного процесса. Известно – боль и избыточная афферентная импуль-

сация вызывают дополнительную нагрузку на ЦНС и опосредованно на все другие системы, обуславливают увеличение степени нарушения работы регуляторных механизмов, повышают потребность организма в кислороде, тем самым способствуя более тяжелому течению шока.

«Шок» определяет необходимость экстренного оказания помощи. Патогенетически это обосновано необходимостью уменьшения болевого синдрома и объема кровопотери. Показания к проведению операций экстренного порядка при повреждениях являются, по нашему мнению, наблюдения с обширными открытыми повреждениями и требуют fast track хирургии, с целью обеспечения оптимальных условий экстренного лечения травм внутренних органов, представляющих непосредственную угрозу жизни пострадавшего. Это отличает наш подход от известных схем, согласно которым все операции, за исключением вмешательств, направленных на остановку кровотечения из магистральных сосудов (осуществляются в экстренном порядке) относятся к категории срочных операций, второй по очереди – операции по поводу повреждений внутренних органов. Мы сторонники симультанной хирургии всех значительных разрушений. Осуществления оперативных вмешательств на внутренних органах 1-й и 2-й категории срочности предполагает возможность дополнительной травматизации тканей, приводя к усилению болевого синдрома и увеличению объема кровопотери, тем самым усугубляя тяжесть состояния пострадавшего, степень дестабилизации систем жизнеобеспечения.

Проблемы, возникающие с необходимостью атравматичной, стабильной фиксации переломов опорно-двигательного аппарата, в целом, у пострадавших с множественной и сочетанной травмой наиболее полно решает внеочаговый чрескостный остеосинтез. Это усугубляет состояние пострадавшего и вкладывается в концепции симультанной хирургии. Осуществление фиксационного варианта внешнего остеосинтеза непродолжительно и может быть предпринято ранее или одновременно с операцией на внутренних органах. Организационно это обеспечивается использованием заранее подготовленных стерильных модулей аппаратов для различных сегментов скелета. Наложение аппарата связано с минимальной травматизацией тканей, операция не ведет к дополнительной кровопотере, болевые ощущения при этом незначительны.

Объем хирургического пособия мы дифференцируем в зависимости от тяжести общего состояния, характера повреждения, показателей прогноза ( $\pm T$ ) и осуществляем согласно

разработанным тактическим алгоритмам лечения повреждений. Определение объема пособия основываем на многофакторной суммирующей оценке тяжести повреждений, состояния больного и исхода травматического шока. Для этого используем разработанную институтом скорой помощи им. И.И. Джанелидзе методику прогнозирования течения и исходов шока, [9, 10] адаптировав ее к пострадавшим с различного характера повреждениями.

1-я группа – пострадавшие, находящиеся в состоянии средней тяжести с прогнозом, благоприятным для оперативного лечения ( $0 < T \leq 12$ ), предпочтение оперативным методам лечения, а при возможности используем различные виды консервативного лечения.

2-я группа – пострадавшие с более тяжелыми повреждениями, находящиеся в тяжелом состоянии с прогнозом сомнительным для оперативного лечения ( $12 < T \leq 24$ ), обеспечение патогенетически обоснованных подходов к лечению тяжелых повреждений в сокращенном варианте, обеспечивающем сохранение жизни.

3-я группа – пострадавшие, находящиеся в крайне тяжелом состоянии с очень тяжелыми повреждениями, требующими для полноценного выведения из шока более 24 часов, нередко погибающие ( $T > 24$ ;  $T < 0$ ) с прогнозом, неблагоприятным для оперативного лечения.

Интоксикационный синдром у пострадавших с тяжелыми повреждениями многокомпонентен: очаги травматической деструкции тканей, обширные гематомы и отслойки мягких тканей, нарушения обмена веществ (нарушения микроциркуляции), кишечный эндотоксикоз, очаги ишемической или воспалительной деструкции тканей. Системный подход к лечению позволил, при условии раннего оказания помощи, уменьшить объем потери крови, полноценное восстановление целостности кожных покровов – первичная хирургическая обработка ран при наличии открытых повреждений с профилактическим дренированием, с первичной ВАК терапией, многокомпонентная сбалансированная инфузионно-трансфузионная и дезинтоксикационная терапия – обеспечивает раннюю мультимодальную стратегию ведения хирургических пациентов с массивными разрушениями в борьбе с интоксикационным синдромом.

Из числа известных патогенетических факторов, обуславливающих особенности течения травматической болезни у пострадавших с политравматологическими повреждениями, важное место занимает гиподинамический синдром. Общие патогенетические механизмы синдрома обусловлены тяжестью острого периода травмы, высокими энергетическими и пласти-

ческими затратами [3], определяющими гиподинамию мышц опорно-двигательного аппарата. Общая гиподинамия, полное или частичное выключение функции конечностей, обуславливает выраженные морфофункциональные нарушения всех структур аппарата движения, а также адаптационную перестройку систем жизнеобеспечения. Осуществленный на этапе острого периода травмы остеосинтез являлся не только важной составной частью реанимационного комплекса, но и обеспечивал возможность раннего функционального лечения – период консолидации и восстановления функции протекают одновременно и нераздельно. Лечение осуществляется с активным вовлечением в процесс функциональных возможностей пострадавшего. Нет разделения на два, характерных для всех традиционных методов лечения периода. Применение разработанного на основе изучения патогенетических особенностей течения травматического шока и травматической болезни в целом комплекса мероприятий острого периода травмы позволило, в сравниваемых группах пострадавших, снизить на 29,53% летальность в первые трое суток с момента травмы, при этом неблагоприятный исход шока уменьшился на 28,31%.

## Выводы

Полученные данные ориентируют на структуру оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи в клинике тяжелым пострадавшим, поступающим из мест возникновения террористических актов или из района локальных боевых действий. Множественные разрушения многих сегментов и органов пострадавших с политравмой в результате минно-осколочного или пулевого генеза при локальных боевых конфликтах, либо в результате терроризма. Большое количество сочетанных повреждений различных анатомических зон должно также ориентировать на одномоментное симультанное оказание как хирургической, так и травматологической оперативной помощи двумя и более бригадами, если необходимо – при проведении протившоковой терапии.

Результаты, получаемые при лечении пострадавших с политравмой, на наш взгляд, обусловлены взаимосвязью непосредственно создаваемых условий для оптимального течения репаративных процессов – полноценная репозиция и стабильная фиксация, позволяя тем самым организму реализовать биологические возможности к регенерации и тем самым реализовать концепцию fast track хирургии. Этот используемый лечебный комплекс позволяет организму полноценно реализовать имеющиеся

ся компенсаторно-адаптационные резервы систем жизнеобеспечения. Приведенные данные подтверждают целесообразность клинического использования разработанного лечебного ком-

плекса, обоснования патогенетическими особенностями течения травматической болезни у пострадавших с тяжелой политравмой.

**В.Д. Слепушкин, В.З. Тотиков, С.С. Айсханов**

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

#### **КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

Выполнен анализ 420 историй болезней раненых, поступивших из мест террористических актов и локальных боевых действий, в том числе 284 раненых из мест террористических актов в период 2004-2008 годы и локального грузино-югоосетинского конфликта 2008 года – 136 раненых. Анализу подверглись истории болезни только тех раненых, возраст которых был в пределах от 18 до 58 лет ( $38,8 \pm 4,5$  лет). Доказано, что объем хирургического вмешательства целесообразно обосновывать тяжестью общего состояния пострадавшего, характером повреждения и проводить на основе тактического алгоритма лечения на основе показателей прогнозирования. Разработанная объективизированная тактика лечения позволяет, опираясь на данные прогноза, выполнить дифференцированный объем хирургического вмешательства в остром периоде травмы. Обоснованием, с позиций концепции травматической болезни, применение fast track хирургии на этапе острого периода травмы является противошоковый эффект осуществ-

ляемого оперативного вмешательства. Это определяло эффективность реанимационных мероприятий, достоверно сокращало сроки стабилизации гемодинамических показателей, позволило, в сравниваемых группах пострадавших снизить летальность на 29,53% в первые трое суток с момента травмы. Осуществление на этапе острого периода травмы симультанной хирургии и малотравматичного остеосинтеза, активная программа ведения, использованный лечебный комплекс позволяет организму полноценно реализовать имеющиеся компенсаторно-адаптационные резервы систем жизнеобеспечения – сроки восстановления основных показателей статичности и ходьбы уменьшились на  $10,0 \pm 2,07$  мес. Учитываются особенности патогенетических факторов травматической болезни сделано практическое обоснование лечения пострадавших с политравмой.

**Ключевые слова:** политравма, шок, травматическая болезнь, локальный военный конфликт, критерий прогноза (Г).

**V.D. Slepushkin, V.Z. Totikov, S.S. Ayskhanov**

*FSFEIHE North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia*

#### **COMPLEX TREATMENT OF TRAUMATIC DISEASE ACUTE PERIOD**

The analysis was made of 420 case histories of wounded people who came from places of terrorist acts and local hostilities, including 284 wounded from places of terrorist acts in the period 2004-2008 and the local Georgian-South Ossetian conflict of 2008 – 136 wounded. The case histories were analyzed only for those wounded, whose age was in the range from 18 to 58 years ( $38,8 \pm 4,5$  years). It has been proved that it is advisable to justify the volume of surgical intervention by the severity of the general condition of the victim, the nature of the damage and conduct it on the basis of a tactical treatment algorithm based on prognosis indicators. The developed objectified treatment tactics allow, based on the forecast data, to perform a differentiated amount of surgical intervention in the acute period of trauma. The rationale, from the standpoint of the concept of traumatic disease, the use of fast track surgery at the stage of the acute period of trauma is the anti-shock effect of the surgical interven-

tion. This determined the effectiveness of resuscitation measures, significantly reduces the stabilization time of hemodynamic parameters, and allowed, in the compared groups of victims, to reduce mortality by 29,53% in the first three days from the moment of injury. Implementation of simultaneous surgery and low-traumatic osteosynthesis at the stage of the acute period of trauma, an active management program, and the used treatment complex allow the body to fully realize the existing compensatory-adaptive reserves of life support systems – the recovery periods of the main statics and walking parameters decreased by  $10,0 \pm 2,07$  months. The features of pathogenetic factors of traumatic disease are taken into account, a practical justification for the treatment of injured with polytrauma is made.

**Key words:** polytrauma, shock, traumatic disease, local military conflict, prediction criterion.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гуманенко Е.К. Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травм: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1992. 50.
2. Затевахин И.И., Пасечник И.Н., Губайдуллин Р.Р., Решетников Е.А., Березенко М.Н. Ускоренное восстановление после хирургических операций: мультидисциплинарная проблема. Хирургия. 2015; 9: 4-8.
3. Калинин О.Г. Лечение больных с политравмой в остром и раннем периодах травматической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев; 1992. 43.
4. Слепушкин В.Д., Кашка Д.А. Алгоритм действий службы анестезиологии-реаниматологии лечебного учреждения при массовом поступлении пораженных. Актуальн. вопросы интенсивной терапии. 2005; 1 (16): С.67-69.
5. Селезнев С.А. Травматическая болезнь и ее осложнения. СПб.: Политехника; 2004. 414.
6. Дерябин И.И., Насонкин О.С., ред. Травматическая болезнь. Л.: Медицина; 1987. 304.
7. Тотиков В.З., Гурциев Т.Х. Хирургическая тактика при массовом поступлении пострадавших с минно-взрывной травмой. В кн.: Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний. Владикавказ; 2006: 110-112.
8. Cohen M., Volpin G., Meir T., Klein E., Katz R., Assaf M., Pollack Sh. Possible association of Toll-like receptor 9 polymorphisms with cytokine levels and posttraumatic symptoms in individuals with various types of orthopaedic trauma: Early findings. Injury, Int. J. Care Injured. 2013; 44: 1625-1629.
9. Hobisch-Hagen P. et al. Pathophysiological Aspects of anemia in multiple traumatized patients. Trauma Care. 1998; V. 8, 2: 81-83.
10. Napolitano L.M. Current status of blood component therapy in surgical critical care. Curr. Opin. Crit. Care. 2004; V. 10, 5: 311-317.
11. Spach D.R. Strategics for transfusin therapy. Clin. Anesthesiol. 2004; V. 18, 4: 661-673.

**REFERENCES**

1. Gumanenko E.K. Sochetannyye travmy s pozitsii ob"ektivnoy otsenki tyazhesti travm: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb; 1992. 50 (in Russian).
2. Zatevakhin I.I., Pasechnik I.N., Gubaidullin P.P., Reshetnikov E.A., Berezenko M.N. Uskorennoye vosstanovleniye posle khirurgicheskikh operatsii: mul'tidistsiplinarnaya problema. Khirurgiya. 2015; 9: 4-8 (in Russian).
3. Kalinkin O.G. Lecheniye bol'nykh s politravmoi v ostrom i rannem periodakh travmaticheskoi bolezni: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Kiev; 1992. 43 (in Russian).
4. Slepushkin V.D., Kashka D.A. Algoritm deistvii sluzhby anesteziologii-reanimatologii lechebnogo uchrezhdeniya pri massovom postuplenii porazhennykh. Aktual'n. voprosy intensivnoi terapii. 2005; 1 (16): S.67-69 (in Russian).
5. Seleznev S.A. Travmaticheskaya bolezny' i ee oslozhneniya. SPb.: Politekhnika; 2004. 414 (in Russian).
6. Deryabin I.I., Nasonkin O.S., red. Travmaticheskaya bolezny'. L.: Meditsina; 1987. 304 (in Russian).
7. Totikov V.Z., Gurtsiev T.Kh. Khirurgicheskaya taktika pri massovom postuplenii postradavshikh s minno-vzryvnoi travmoi. V kn.: Ekstremal'naya meditsina. Problemy ekstremal'nykh sostoyanii. Vladikavkaz; 2006: 110-112 (in Russian).
8. Cohen M., Volpin G., Meir T., Klein E., Katz R., Assaf M., Pollack Sh. Possible association of Toll-like receptor 9 polymorphisms with cytokine levels and posttraumatic symptoms in individuals with various types of orthopaedic trauma: Early findings. Injury, Int. J. Care Injured. 2013; 44: 1625-1629.
9. Hobisch-Hagen P. et al. Pathophysiological Aspects of anemia in multiple traumatized patients. Trauma Care. 1998; V. 8, 2: 81-83.
10. Napolitano L.M. Current status of blood component therapy in surgical critical care. Curr. Opin. Crit. Care. 2004; V. 10, 5: 311-317.
11. Spach D.R. Strategics for transfusin therapy. Clin. Anesthesiol. 2004; V. 18, 4: 661-673.

УДК 613.287.5-021.3-053.2+615.356

DOI: 10.26435/UC.V013(32).340

А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, И.В. Коктышев

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

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира [1]. В связи с этим растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием различных патологических процессов не только у детей, но и у взрослых.

Влияние витамина D на течение аллергических заболеваний очевидно, но до сих пор нет полного представления о механизмах его участия в патогенезе аллергии. К настоящему времени считается, что первостепенная роль витамина D в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена его регулирующим действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых [3,6]. Учитывая, что первое проникновение аллергена в организм у ребенка первого года жизни происходит через желудочно-кишечный тракт, особую важность в формировании пищевой аллергии играет состояние слизистой оболочки кишечника. Эффекты витамина D на уровне иммунных клеток кишечника могут быть реализованы с участием бактерий кишечной микробиоты. Дефицит витамина D в критические периоды развития желудочно-кишечного тракта повышает проницаемость кишечного барьера, что способствует большей экспозиции пищевых антигенов [4]. Активация моноцитов и эпителиальных клеток кишечника бактериальными продуктами (липополисахаридами грамотрицательных бактерий) и цитокинами (трансформирующий фактор роста, интерферон) приводит к синтезу витамина D с его влиянием на формирование иммунной толерантности за счет активации регуляторных Т-клеток. Есть предположение, что модуляция кишечной микробиоты способна изменять реак-

цию иммунных клеток на стимулирующее влияние витамина D за счет повышения экспрессии его рецепторов (VDR) и снижения таким образом воспалительные реакции тканей [5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность использования водного раствора витамина D в дополнение к лечебной элиминационной безмолочной диете у детей с аллергией к белкам коровьего молока (БКМ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ООО «Медицинский центр «Гастролан» г. Донецка» и КУ «Городская детская клиническая больница №1 г. Донецка» было обследовано 105 детей первого года жизни, страдающих аллергией к БКМ. Средний возраст пациентов составил  $7,2 \pm 0,2$  месяца. Диагностика аллергии к БКМ основывалась на данных анамнеза, объективного осмотра, а также результатов диагностической элиминационной безмолочной диеты.

На первом этапе исследования у всех обследованных пациентов был изучен уровень обеспеченности организма витамином D путем определения 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови хемилюминесцентным анализом на микрочастицах (СМИА) количественным методом с использованием теста ARCHITECT 25-OH Vitamin D. Исходя из концентрации кальцидиола в сыворотке крови ребенка, адекватный уровень витамина D определяли как его концентрация более 30 нг/мл, недостаточный – 21-30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл [2].

На втором этапе исследования отобрано 100 пациентов (5 детей впоследствии были исключены из исследования после первого этапа в связи с их отсутствием на контрольном консультативном приеме). Все пациенты были разделены на



две группы: основную и группу сравнения, по 50 человек в каждой. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

Учитывая данные, полученные на первом этапе исследования, пациентам основной группы с целью сокращения сроков развития толерантности к БКМ, в дополнение к лечебной элиминационной безмолочной диете, был назначен водный раствор витамина D в лечебной дозе 2000 МЕ/сутки на месяц, а затем – в профилактической дозе 1000 МЕ/сутки на три года или до достижения у них толерантности к БКМ. Пациенты группы сравнения получали лишь лечебную элиминационную безмолочную диету.

Оценку развития толерантности к БКМ проводили каждые 6 месяцев путем диагностического введения продукта. Количество продукта, содержащего БКМ, для первого диагностического введения определялось, исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция ранее, выраженность реакции на это количество). Введение начинали с дозы значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта составлял 3 суток. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечалось, то продукт вводился в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов. Отсутствие каких-либо негативных симптомов после диагностического введения продукта свидетельствовало о формировании толерантности к БКМ.

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 6. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (P, %) и ее стандартная ошибка (m). При сравнении частот дихотомических признаков применяли многофункциональный  $\phi^*$ -критерий (угловое преобразование Фишера). Для некоторых характеристик анализируемых признаков рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ обеспеченности витамином D детей, страдающих аллергией к БКМ, показал преобладание пациентов со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате сравнений долей пациентов с различной степенью обеспеченности витамином D, можно говорить, что для данных детей наиболее характерным является наличие недостаточности витамина D ( $p < 0,05$ ). Так, доля пациентов с недостаточностью витамина D составила  $57,1 \pm 4,8\%$  (95% ДИ =  $47,7 - 66,6\%$ ). Нормальные показатели уров-

ня витамина D среди детей с аллергией на БКМ были установлены лишь у  $36,2 \pm 4,7\%$  (95% ДИ =  $27,0 - 45,4\%$ ) пациентов. В свою очередь, дефицит витамина D среди обследованных детей регистрировали у  $6,7 \pm 2,4\%$  (95% ДИ =  $1,9 - 11,4\%$ ).

Анализ оценки эффективности использования разработанного метода лечения, путем ежедневной дополнительной саплиментации водного раствора витамина D к проводимой лечебной элиминационной безмолочной диете у детей с аллергией к БКМ, показал эффективность его долгосрочного использования в укорочении сроков развития толерантности к причинно значимому аллергену.

Так, через шесть месяцев наблюдения в основной группе пациентов развитие толерантности к БКМ была достигнута у 27 ( $54,0 \pm 7,0\%$ ; 95% ДИ =  $39,7 - 68,3\%$ ) детей, что статистически значимо не отличалось от группы сравнения – 23 ( $46,0 \pm 7,0\%$ ; 95% ДИ =  $31,7 - 60,3\%$ ) пациента.

Через 12 месяцев использования лечебной элиминационной безмолочной диеты на фоне дополнительной саплиментации витамина D толерантность к БКМ была достигнута у 35 ( $70,0 \pm 6,5\%$ ; 95% ДИ =  $56,8 - 83,2\%$ ) детей, что было статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше относительно детей группы сравнения – 25 ( $50,0 \pm 7,1\%$ ; 95% ДИ =  $35,7 - 64,4\%$ ) пациентов.

Спустя 18 месяцев наблюдения за пациентами в основной группе толерантность к БКМ достигнута у 40 ( $80,0 \pm 5,7\%$ ; 95% ДИ  $68,5 - 91,5\%$ ) детей, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 30 ( $60,0 \pm 6,9\%$ ; 95% ДИ =  $45,9 - 74,0\%$ ) детей.

Через 24 месяца использования лечебной элиминационной безмолочной диеты в сочетании с дополнительной саплиментацией витамина D в основной группе пациентов толерантность к БКМ была достигнута у 44 ( $88,0 \pm 4,6\%$ ; 95% ДИ =  $78,7 - 97,3\%$ ) детей, что также статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало данный показатель в группе сравнения – 35 ( $70,0 \pm 6,5\%$ ; 95% ДИ =  $56,8 - 74,0\%$ ) пациентов.

Спустя 30 месяцев наблюдения за пациентами в основной группе толерантность к БКМ достигнута у 46 ( $92,0 \pm 3,8\%$ ; 95% ДИ =  $84,2 - 99,8\%$ ) детей, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало количество данных пациентов в группе сравнения – 38 ( $76,0 \pm 6,0\%$ ; 95% ДИ =  $63,7 - 88,3\%$ ) детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для детей первого года жизни, страдающих аллергией к БКМ, характерным является наличие недостаточной обеспеченности витамином D. Использование предложенной схемы саплиментации витамина D в допол-

нение к лечебной элиминационной безмолочной диеты по схеме 2000 МЕ/сутки курсом 1 месяц, а затем 1000 МЕ/сутки до формирования толерантности к аллергену или до достижения

четырёхлетнего возраста, позволяет сократить сроки развития толерантности к БКМ и добиться ее за три года у  $92,0 \pm 3,8\%$  детей, страдающих аллергией к БКМ.

**А.В. Налетов, Т.И. Шапченко, И.В. Коктышев**

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

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

В статье представлены результаты исследования, посвященного изучению уровня обеспеченности витамином D детей первого года жизни, страдающих аллергией к белкам коровьего молока. Цель работы оценить эффективность использования водного раствора витамина D в дополнение к лечебной элиминационной диете у детей с аллергией к белкам коровьего молока. Установлено, что доля детей с недостаточностью витамина D составила  $57,1 \pm 4,8\%$  среди пациентов первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока. Нормальные показатели уровня вита-

мина D были установлены лишь у  $36,2 \pm 4,7\%$  пациентов. В свою очередь, дефицит витамина D среди пациентов регистрировали у  $6,7 \pm 2,4\%$ . Установлено, что дополнительный прием витамина D на фоне использования элиминационной лечебной безмолочной диеты позволяет уменьшить сроки развития толерантности к белкам коровьего молока и добиться толерантности за три года у  $92,0 \pm 3,8\%$  детей с аллергией к белкам коровьего молока.

**Ключевые слова:** дети, витамин D, аллергия к белкам коровьего молока.

**A.V. Nalyotov, T.I. Shapchenko, I.V. Koktyshev**

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

#### THE EFFICIENCY OF VITAMIN D USING IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH COW'S MILK PROTEIN ALLERGY

The article presents the results of a study on the level of vitamin D in children of first year with cow's milk protein allergy. The aim of the work is to evaluate the effectiveness of using an aqueous solution of vitamin D in addition to a therapeutic elimination diet in children who are allergic to cow's milk proteins. It was found that the  $57.1 \pm 4.8\%$  children of first year with cow's milk protein allergy have vitamin D insufficiency. Normal vitamin D levels were found in only  $36.2 \pm 4.7\%$  patients. In turn,

vitamin D deficiency was found in  $6,7 \pm 2,4\%$  children. It has been found, that the additional intake of vitamin D on the background of the use of elimination therapeutic dairy-free diet can reduce the time of development of tolerance to cow's milk proteins and achieve tolerance for three years in 92% of children with allergies to cow's milk proteins.

**Key words:** children, vitamin D, cow's milk protein allergy.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. и др. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований). Педиатрия. Cons. Med. 2019; 1: 21-28.
2. Союз педиатров России [и др.] Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96.
3. Berraies A., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. J. Asthma Allergy. 2014; 7: 23-30.
4. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D. et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. Int. Arch. Allergy Immunol. 2015; 166 (2): 91-96.
5. Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. F1000Prime Rep. 2014; 6: 118.
6. Mesquita Kde C., Igreja A.C., Costa I.M. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. An. Bras. Dermatol. 2013; 88 (6): 945-953.

#### REFERENCES

1. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kur'yaninova V.A. i dr. Allergiya na kholekal'tsiferol: mify i real'nost' (rezul'taty obshcherossiiskikh mnogotsentrovyykh issledovaniy). Peditriya. Cons. Med. 2019; 1: 21-28 (in Russian).
2. Soyuz pediatrov Rossii [i dr.] Natsional'naya programma «Nedostatocchnost' vitamina D u detei i podrostkov Rossijskoi Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii». M.: Peditr"; 2018. 96 (in Russian).
3. Berraies A., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. J. Asthma Allergy. 2014; 7: 23-30.
4. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D. et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. Int. Arch. Allergy Immunol. 2015; 166 (2): 91-96.
5. Lucas R.M., Gorman S., Geldenhuys S., Hart P.H. Vitamin D and immunity. F1000Prime Rep. 2014; 6: 118.
6. Mesquita Kde C., Igreja A.C., Costa I.M. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. An. Bras. Dermatol. 2013; 88 (6): 945-953.

УДК 617.55-007.43-001.4-092:612.433.018  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).381

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

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

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

## ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>2</sub> ПРИ РАЗЛИЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Активация нейроэндокринной системы при хирургической травме контролируется нейронами, секретирующими кортикотропин-рилизинг-гормон в медиальном парвоцеллюлярном отделе паравентрикулярного ядра гипоталамуса [9]. Хирургическое вмешательство является мощнейшим активатором секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола. Кортизол играет наиболее значимую роль в ответе организма на хирургическую травму, причем уровень плазменной концентрации кортизола является адекватным отражением реакции организма на хирургический стресс [2]. Механизмы центрального регулирующего влияния на продукцию кортизола опосредованы изменением секреции АКТГ под влиянием кортикотропин-рилизинг-гормона и/или вазопрессина [14]. В ответ центральных и периферических нейроэндокринно-иммунных путей на острый и хронический стресс вовлечены цитокины, системы оксида азота и простагландины, регулирующие и/или блокирующие реакции, которые могут быть потенциально вредными для клеточного гомеостаза [4]. В экспериментальных исследованиях [12] показано, что нейротрансмиттеры, нейропептиды и гормоны, секретируемые гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС), играют важную роль в регуляции иммунной системы, а иммунная система достигает регуляции обратной связи нейроэндокринной системы через различные биологические активные молекулы, генерируемые в иммунном ответе – IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [1, 11, 13]. Напротив, стресс и простагландины, в частности PGE<sub>2</sub>, значительно снижают реакцию ГГНС на вазопрессин, который может стимулировать секрецию АКТГ в гипофизе и кортизола в коре надпочечников [5, 7, 8]. Тип активирующего агониста, рецептора и клетки-мишени, по-видимому, играет основную роль в определении общей переда-

чи сигналов и биологических реакций в отношении здоровья и заболеваний [4]. Учитывая участие кортизола и провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , а также эукозаноидов в развитии местной (тканевой) воспалительной реакции, формирующейся в ответ на повреждение тканей и внедрение патогенов и направленной на заживление раны [3, 11, 12, 15], целесообразно было изучить особенности взаимодействия центральных и периферических механизмов регуляции воспалительно-репаративного процесса у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки. В источниках литературы аналогичных данных по этой категории пациентов нами не выявлено.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование взаимосвязи системных изменений уровней АКТГ и кортизола, продукции провоспалительных цитокинов и PGE<sub>2</sub> у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в динамике после аллогерниопластики при различной реактивности ГГНС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 162 больных с первичными грыжами передней брюшной стенки различной локализации (паховыми, белой линии живота, боковыми), находившихся на лечении в хирургическом отделении №2 Донецкого клинического территориального объединения с 2010 по 2018 годы. Кровь для проведения лабораторных исследований отбирали из вены утром, натощак. Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартного коммерческих наборов ре-

активов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия). Уровень IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и PGE2 определяли с помощью радиоиммунологического метода с использованием стандартного коммерческого набора реактивов производства фирмы «Amersham Pharmacia Biotech UK Limited» (Англия). Плазменные уровни АКТГ, кортизола, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и PGE2 у обследованных пациентов оценивали на момент поступления в клинику (исходный уровень), а затем на 1-е (фаза альтерации), 5-е (фаза экссудации) и 10-е сутки (фаза пролиферации) после выполнения аллогерниопластики [2].

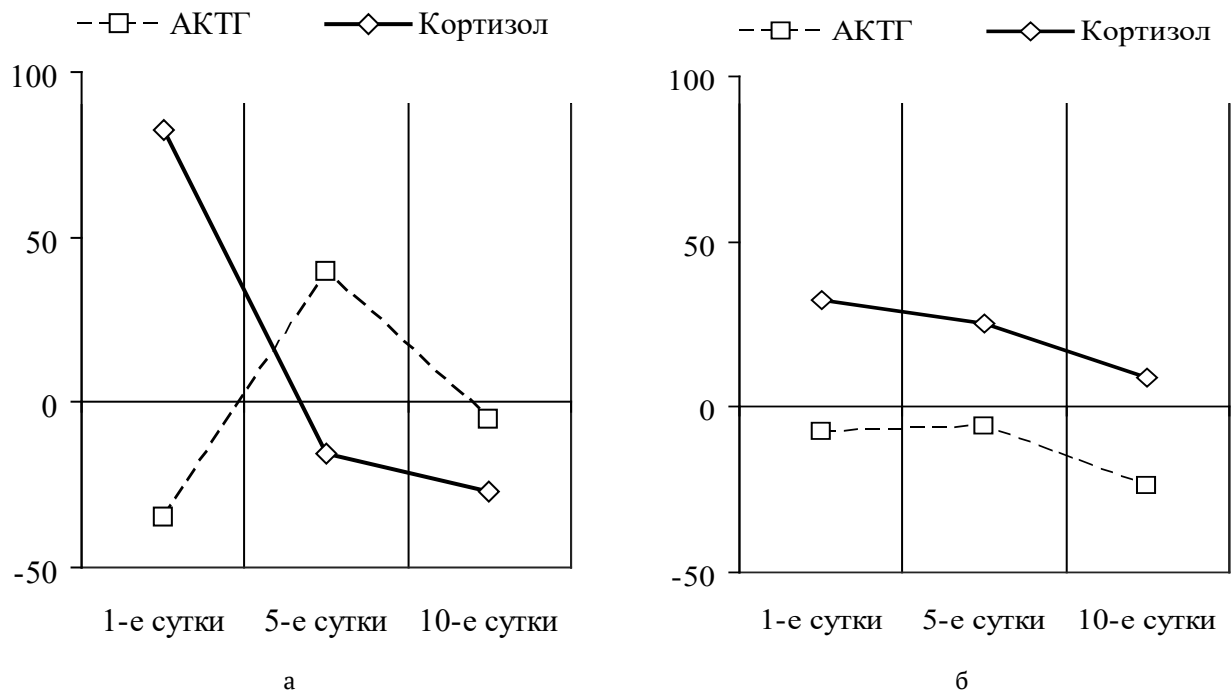
Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. При анализе межгрупповых различий числовых данных групп в основных и контрольной группах применяли, критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между количественными показателями применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень кортизола у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки до ле-

чения составил  $459,4 \pm 46,86$  нмоль/л. Резкие колебания секреции кортизола в динамике послеоперационного периода у 25% пациентов в виде значимого прироста на 1-е сутки и выраженного ее снижения в последующие сроки исследования по сравнению с исходным ( $288,3 \pm 30,5$  нмоль/л) позволил трактовать реакцию ГНС у данной подгруппы пациентов как гиперреактивный тип ответа (подгруппа IA). Однонаправленная и сходная в количественном отношении динамика кортизолемии у 75% позволила объединить их в подгруппу IB (нормореактивный тип реакции ГНС). В среднем по подгруппе IB на 1-е сутки уровень кортизолемии возрос на  $32,98 \pm 3,06\%$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями ( $490,6 \pm 98,2$  нмоль/л), а к 5-м и 10-м суткам – снизился, но превышал исходный на  $25,27 \pm 2,15\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $8,74 \pm 1,27\%$  ( $p < 0,01$ ) соответственно (рис. 1). При этом у данной категории пациентов к 10-м суткам после операции уровень кортизолемии возвращался к исходным значениям, которые лежат в референсном интервале кортизолемии в норме (в контрольной группе).

Сравнение продукции АКТГ у пациентов выделенных нами подгрупп (IA и IB) подтвердило вариабельность содержания АКТГ в плазме крови у пациентов подгруппы IA и относительную его инертность у пациентов подгруппы IB при равноценно повышенном исходном уровне (соответственно  $34,7 \pm 2,9$  и  $35,1 \pm 1,3$  пг/мл). В под-



**Рис. 1.** Динамика прироста плазменного уровня АКТГ и кортизола у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки подгруппы IA (а) и IB (б) в % по сравнению с исходным до и после аллогерниопластики.

группе IA обращали на себя внимание разнонаправленные изменения уровня гормона на 1-е и 5-е сутки после операции – соответственно снизился на  $23,81 \pm 1,73\%$  ( $p < 0,01$ ) и повысился на  $78,96 \pm 3,18\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Тогда как у пациентов подгруппы IB исходно повышенный по сравнению с контролем уровень гормона сохранялся таковым на 1-е и 5-е сутки послеоперационного периода и незначительно снижался к 10-м суткам, оставаясь повышенным на  $9,63 \pm 0,51\%$  ( $p < 0,01$ ).

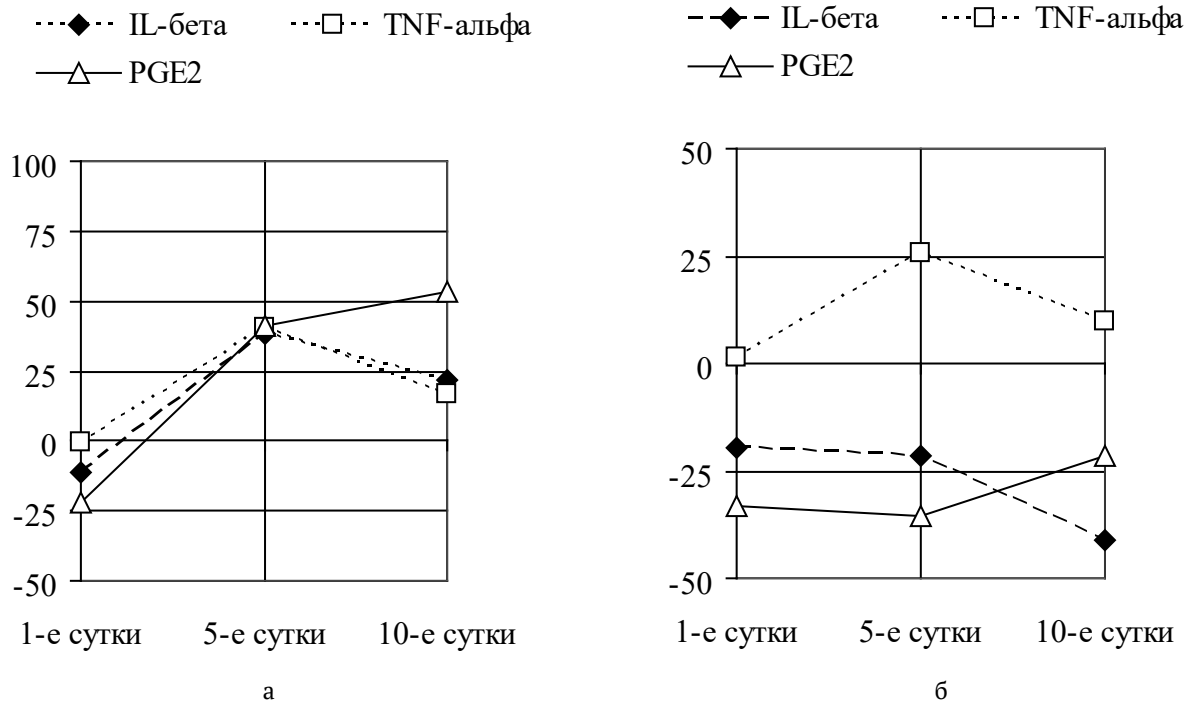
При сравнении динамики уровня АКТГ в послеоперационном периоде по сравнению с исходным выявили разнонаправленную реакцию в подгруппах IA и IB. В подгруппе IA продукция гормона на 1-е сутки после аллогерниопластики была минимальной – снизилась на  $34,70 \pm 1,06\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным, резко возросла к 5-м суткам (на  $37,77 \pm 1,29\%$ ,  $p < 0,05$ ) и восстанавливалась до исходных значений к концу периода наблюдения. В подгруппе IB, напротив, содержание АКТГ в плазме крови достоверно отличалось от исходных значений в течение 1-5-х суток после операции, а к 10-м суткам снизилось на  $23,93 \pm 0,87\%$  по сравнению с исходным ( $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ плазменных уровней АКТГ и кортизола в динамике послеоперационного периода подтвердил существование функциональной обратной связи в ГГНС у пациентов подгруппы IA в течение

1-5-х суток после аллогерниопластики ( $R = -0,823$  и  $R = -0,647$  соответственно), тогда как у пациентов подгруппы IB корреляционная связь между показателями была слабой в течение всего периода наблюдения, что свидетельствовало о нарушении гипофизарно-надпочечникового звена ГГНС.

Исходные значения (до лечения) продукции IL-1 $\beta$  у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки в подгруппе IA составили  $4,37 \pm 0,20$  пг/мл, что на  $24,14 \pm 0,95\%$  ( $p < 0,05$ ) превысило контрольные значения ( $3,52 \pm 1,48$  пг/мл), а в подгруппе IB составило  $3,20 \pm 0,25$  пг/мл, что было ниже на  $9,09 \pm 0,76\%$  ( $p > 0,05$ ) по сравнению с контролем. Сравнение динамики содержания IL-1 $\beta$  в подгруппах пациентов, продемонстрировало различную реакцию на 1-е сутки после операции – повышалось в подгруппе IA (на  $10,79 \pm 0,59\%$ ,  $p < 0,01$  по сравнению с контролем), тогда как в подгруппе IB – снижалось (на  $24,41 \pm 0,95\%$ ,  $p < 0,05$ ). В дальнейшем сохранялась разнонаправленная динамика. В подгруппе IA уровень цитокина продолжал повышаться и его прирост на 5-е сутки исследования составил  $71,31 \pm 2,88\%$  ( $p < 0,001$ ), а на 10-е сутки –  $50,85 \pm 2,16\%$  ( $p < 0,001$ ). В подгруппе IB показатель прогрессивно снижался на 5-е сутки на  $26,70 \pm 1,04\%$  ( $p < 0,05$ ), на 10-е сутки на  $44,88 \pm 2,17\%$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем (рис. 2.).

При анализе динамики показателя по сравне-



**Рис. 2.** Динамика прироста уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и PGE2 в плазме крови пациентов подгрупп IA (а) и IB (б) до и после аллогерниопластики (в % по сравнению с исходными значениями).

нию с исходным выявили разнонаправленную картину в обследованных подгруппах – в подгруппе IA содержание IL-1 $\beta$  незначительно снижалось в 1-е сутки после операции, а затем возрастало к 5-м и в меньшей степени к 10-м суткам наблюдения. В целом по подгруппе IB колебания показателя были невысокими – в 1-е сутки после аллогерниопластики степень снижения уровня IL-1 $\beta$  составила 19,45 $\pm$ 0,78% (p<0,05), на 5-е сутки – 21,58 $\pm$ 1,36% (p<0,05), а к 10-м суткам был ниже исходного на 41,03 $\pm$ 1,95% (p<0,001).

У пациентов подгруппы IA исходно не отличающееся от контроля содержание TNF- $\alpha$  (4,37 $\pm$ 0,25 пг/мл) не изменялось в течение 1-х суток после операции, к 5-м суткам максимально возрастало на 38,91 $\pm$ 1,60% (p<0,001) по сравнению с контрольным, а к 10-м суткам превышало контроль лишь 15,15 $\pm$ 0,63% (p<0,01). Напротив, у пациентов подгруппы IB исходный уровень цитокина составил 3,34 $\pm$ 0,14 пг/мл, что было на 24,43 $\pm$ 0,93% (p<0,05) меньше контрольного. Аналогичная инертная реакция показателя в ранние сроки послеоперационного периода имела место в подгруппе IB, где к 1-м суткам уровень цитокина сохранялся низким, как и до лечения, в течение 5-х суток незначительно возрастал, но сохранялся на 4,96 $\pm$ 0,36% (p>0,05) меньше такового в контроле, а к 10-м суткам был ниже контрольного на 16,96 $\pm$ 0,70% (p<0,05).

При анализе динамики показателя в послеоперационном периоде выявили сохранение повышенного уровня TNF- $\alpha$  в подгруппе IA на протяжении 5-10-ти суток исследования – к 5-м суткам на 40,50 $\pm$ 2,11% (p<0,05) по сравнению с исходным, на 10-е сутки – на 16,47 $\pm$ 0,72% (p<0,05). В подгруппе IB показатель слабо варьировал в течение 1-х суток после операции по сравнению с исходным, возрастал к 5-м суткам наблюдения на 25,74 $\pm$ 1,09% (p<0,05) и незначительно снижался к 10-м суткам, превышая исходный на 9,88 $\pm$ 0,73% (p>0,05).

При сравнении исходного содержания PGE2 у пациентов установили, что в подгруппе IA показатель был недостоверно ниже контрольного на 4,60 $\pm$ 0,26% (p>0,05), тогда как в подгруппе IB он превышал контрольный на 27,88 $\pm$ 1,30 (p<0,05). В динамике послеоперационного периода уровень PGE2 у пациентов подгруппы IA снижался к 1-м суткам на 25,57 $\pm$ 1,03% (p<0,001). В течение 5-х и 10-х суток исследования показатель превышал контрольный соответственно на 34,76 $\pm$ 1,25% (p<0,001) и 46,24 $\pm$ 2,16% (p<0,001). У пациентов подгруппы IB исходные показатели концентрации PGE2 снижались уже с 1-х суток после аллогерниопластики, но в меньшей степени, чем в подгруппе IA – на 14,64 $\pm$ 5,99% (p<0,05), по сравнению с контролем, сохранялись низки-

ми до 5-х суток после операции (на 17,67 $\pm$ 7,82% , p<0,05), а к 10-м суткам – не отличались от таковых в контрольной группе.

Анализ динамики уровня PGE2 в послеоперационном периоде по сравнению с исходным в подгруппе IA в течение первых суток после аллогерниопластики показал снижение уровня PGE2 (на 21,98 $\pm$ 1,35% , p<0,01 по сравнению с исходным), тогда как в течение 5-х и 10-х суток его значения возрастали соответственно на 41,26 $\pm$ 2,10% (p<0,05) и 53,29 $\pm$ 2,18% (p<0,05) по сравнению с исходным (см. рис. 2). У пациентов подгруппы IB достоверное снижение содержания эйкозаноида имело место в течение 1-х и 5-х суток после операции – на 33,25 $\pm$ 1,64% (p<0,05) и 35,62 $\pm$ 1,97% (p<0,01) по сравнению с исходным, восстановление показателя до исходных значений отмечалось лишь к 10-м суткам наблюдения.

Таким образом, однонаправленные изменения продукции цитокинов и PGE2 у пациентов подгруппы IA подтверждает гиперактивность ГНС – одной из самых надежных биологических систем контроля стресс-реактивности у пациентов [9]. Выявленная гиперактивность вызвана снижением передачи ингибирующих сигналов в ГНС путем повышения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса и сохранения функциональной обратной связи между АКТГ и кортизолом, имеющей место у здоровых людей [6, 10]. У пациентов подгруппы IB имело место стресс-индуцированное торможение обратной связи. Причем, главенствующую роль в регуляции реакции нейронов гипоталамуса на стресс играл TNF- $\alpha$ , а не IL-1 $\beta$ , эффект которого опосредован путем увеличения секреции кортикотропин-рилизинг-гормона в срединном возвышении [7, 10]. Одним из механизмов нарушения центральных путей, участвующих в IL-1 $\beta$ -индуцированной активации ГНС является простагландиновая система [4, 6], где PGE2 обладает прямым действием, запускающая транскрипцию кортикотропин-рилизинг-гормона и его рецептора 1 типа в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Согласно гипотезе [8], периферический IL-1 $\beta$  через рецепторы IL-1 $\beta$ , расположенные на эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла может активировать высвобождение простагландинов, которые в свою очередь стимулируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. У данной категории пациентов низкая активность данного механизма обусловлена аркативностью данного механизма обусловлена аркативностью цитокиновой и простагландиновой регуляции ввиду низкого содержания в крови IL-1 $\beta$  и PGE2 в ответ на послеоперационный стресс, что в итоге проявилось отсутстви-

ем активирующего эффекта на гипофизарно-надпочечниковое звено ГГНС.

## Выводы

1. У пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки выявили гетерогенные механизмы центральной и периферической регуляции стресс-реактивности в динамике после аллогерниопластики, что проявлялось у 25% пациентов гиперреактивностью ГГНС, а у 75% – ингибированием реакции ГГНС.

2. Гиперреактивность ГГНС у пациентов подгруппы IA проявлялась разнонаправленными изменениями плазменного уровня АКТГ и кортизола, что было обусловлено однонаправленной реакцией цитокинов и PGE2 на операционную травму, проявляющуюся на 1-5-е сут-

ки их повышенной продукцией. Выявленные данные свидетельствуют о сохранении функциональной обратной связи в гипофизарно-надпочечниковом звене ГГНС.

3. Ингибирование активации ГГНС у пациентов подгруппы IB проявлялось слабо выраженной динамикой плазменного уровня АКТГ и кортизола при сохранении слабой функциональной обратной связи между гормонами, что было обусловлено ингибированием продукции IL-1β и PGE2.

4. Выявленные взаимоотношения между уровнем кортизола и содержанием цитокинов и PGE2 могут отражаться на эффективности воспалительно-репаративного процесса в операционной ране после аллогерниопластики.

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

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

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

### ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>2</sub> ПРИ РАЗЛИЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГРЫЖАМИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

С целью исследования взаимосвязи центральных и системных механизмов реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проведен анализ динамики плазменного уровня кортизола, АКТГ, цитокинов и простагландина E<sub>2</sub> у пациентов с первичными грыжами передней брюшной стенки после аллогерниопластики. Установили гиперреактивный и нормореактивный варианты реакции гипоталамо-надпочечникового звена. Однонаправленные изменения уровней IL-1β, TNF-α и PGE2 на операционную травму, проявляющиеся на 1-5-е сутки их повышенной продукцией, сопровождались разнонаправленными количественными изменениями плазменно-

го уровня АКТГ и кортизола, сохранением функциональной обратной связи нейроэндокринной регуляции, что отражало гиперреактивность системы. Ингибирование активации ГГНС у пациентов подгруппы IB проявлялось слабо выраженной динамикой плазменного уровня АКТГ и кортизола, слабая функциональная обратная связь между гормонами были обусловлены ингибированием продукции IL-1β и PGE2, и расценивались как нормореактивная реакция нейроэндокринной регуляции.

**Ключевые слова:** гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, цитокины, простагландины, аллогерниопластика

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

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

<sup>2</sup>Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk

### RELATIONS BETWEEN PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND PROSTAGLANDINE E<sub>2</sub> AT DIFFERENT REACTIVITY OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTERIOR ABDOMINAL WALL HERNIAS

In order to study the relationship between the central and systemic mechanisms of reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, the dynamics of the plasma levels of cortisol, ACTH, cytokines and prostaglandin E<sub>2</sub> was analyzed in patients with primary hernias of the anterior abdominal wall after allohernioplasty. The hyperreactive and normoreactive variants of the reaction of the hypothalamic-adrenal link were established. Unidirectional changes in the levels of IL-1β, TNF-α, and PGE2

on operational trauma, manifested on the 1-5th day by their increased production, were accompanied by multidirectional quantitative changes in the plasma levels of ACTH and cortisol, preserving the functional feedback of neuroendocrine regulation, which reflected the hyperactivity of the system. Inhibition of hypothalamic-pituitary-adrenal system activation in patients of subgroup IB showed mild dynamics of plasma levels of ACTH and cortisol, weak functional feedback between hormones

was due to inhibition of IL-1 $\beta$  and PGE2 production, and was regarded as a normoreactive reaction of neuroendocrine regulation.

**Key words:** hypothalamic-pituitary-adrenal system, cytokines, prostaglandins, allohermioplasty

## ЛИТЕРАТУРА

1. Варюшина Е. А. Провоспалительные цитокины в регуляции процессов воспаления и репарации...автореф д.биол.наук. СПб; 2012. 46.
2. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008; Т. II, 2: 49-62.
3. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A., Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5), 1119. doi:10.3390/ijms20051119
4. Binder E.B., Nemeroff C.B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15 (6): 574-588.
5. Bugajski J. Role of prostaglandins in the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by adrenergic and neurohormone systems. *J Physiol Pharmacol.* 1996; 47 (4): 559-575.
6. Fedoseeva L. A., Klimov L. O., Ershov N. I., Alexandrovich Y. V., Efimov V. M., Markel A. L., Redina O. E. Molecular determinants of the adrenal gland functioning related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats. *BMC Genomics.* 2016; 17, Suppl. 14: 989.
7. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J. Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 (3): 563-575.
8. Gadek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (6):1 655-1662.
9. Herman J. P. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (1): 25-35.
10. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev.* 2006; 27: 260-286.
11. Karnes J.M., Daffner S.D., Watkins C.M. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone.* 2015; 78: 87-93.
12. Ma Q., Cai Jin-ling, Pan Xiu-Jie, Du Li, Yang Xiao-Yun, Liu Yong-Xue, Zhang Qing-Lin, Cui Yu-Fang. Effects of neuro-immuno-modulation on healing of wound combined with local radiation injury in rats. *Chin J Traumatol.* 2017; 20 (5): 270-274.
13. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care.* 2016; 25 (1): 46-55.
14. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 219-240.
15. Wilson R.B. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3 (1): 20180103.

## REFERENCES

1. Varyushina E. A. Provospalitel'nye tsitokiny v regulyatsii protsessov vospaleniya i reparatsii...avtoref d.biol.nauk. SPb; 2012. 46 (in Russian).
2. Ovechkin A.M. Khirurgicheskii stress-otvet, ego patofiziologicheskaya znachimost' i sposoby modulyatsii. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli.* 2008; T. II, 2: 49-62 (in Russian).
3. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A., Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (5), 1119. doi:10.3390/ijms20051119
4. Binder E.B., Nemeroff C.B. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry.* 2010; 15 (6): 574-588.
5. Bugajski J. Role of prostaglandins in the stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by adrenergic and neurohormone systems. *J Physiol Pharmacol.* 1996; 47 (4): 559-575.
6. Fedoseeva L. A., Klimov L. O., Ershov N. I., Alexandrovich Y. V., Efimov V. M., Markel A. L., Redina O. E. Molecular determinants of the adrenal gland functioning related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats. *BMC Genomics.* 2016; 17, Suppl. 14: 989.
7. Gadek-Michalska A., Bugajski A.J., Bugajski J. Prostaglandins and interleukin-1beta in the hypothalamic-pituitary-adrenal response to systemic phenylephrine under basal and stress conditions. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59 (3): 563-575.
8. Gadek-Michalska A., Tadeusz J., Rachwalska P., Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013; 65 (6):1 655-1662.
9. Herman J. P. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38 (1): 25-35.
10. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: implications for physiology and pathophysiology. *Endocr Rev.* 2006; 27: 260-286.
11. Karnes J.M., Daffner S.D., Watkins C.M. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone.* 2015; 78: 87-93.
12. Ma Q., Cai Jin-ling, Pan Xiu-Jie, Du Li, Yang Xiao-Yun, Liu Yong-Xue, Zhang Qing-Lin, Cui Yu-Fang. Effects of neuro-immuno-modulation on healing of wound combined with local radiation injury in rats. *Chin J Traumatol.* 2017; 20 (5): 270-274.
13. Patel S., Maheshwari A., Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care.* 2016; 25 (1): 46-55.
14. Stengel A., Tache Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009; 71: 219-240.
15. Wilson R.B. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis. *Pleura Peritoneum.* 2018; 3 (1): 20180103.



УДК 616.24-007.271-036.11/.12:622-051  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).297

О.Ю. Николенко, Д.О. Ластков

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

## ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

В настоящее время, в связи с развитием промышленности, органы дыхания стали основным путем поступления антигенов в организм. Факторами, вызывающими хронические воспалительные реакции в легких, могут быть микробы, вирусы, грибы, микрочастицы, образующиеся при добыче ископаемых, табакокурение и т.д. [1].

Индикатором неблагоприятного влияния техногенных факторов на здоровье людей являются профессиональные болезни. Это может быть связано с тем, что комбинированное, комплексное, сочетанное действие производственных факторов, характерное для современного производства, определяет полисистемное поражение организма [2].

Угольные шахты, эксплуатируемые в Донецкой Народной Республике, являются наиболее риск-опасными предприятиями. В структуре профессиональных заболеваний первое ранговое место занимают болезни органов дыхания пылевой этиологии – 53% (в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 29%, антракосиликатоз – 24%) [3].

Известно, что в развитии пылевых заболеваний органов дыхания исходной точкой является прямое активирующее действие на макрофаги пылевых частиц [4].

Уровень профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний в угольной отрасли остается наиболее высоким и связан с комплексом негативных факторов, ведущим из которых является воздействие угольно-породной пыли на органы дыхания работающих [5].

Бактериальные и вирусные инфекции вызывают большую часть обострений ХОБЛ. Бактериальная инфекция может вызывать обострение ХОБЛ на любой стадии заболевания. Частота бактериального обострения ХОБЛ оценивается в пределах 50-80%, а при отсутствии

такого признака, как гнойная мокрота, – 15% [6-8]. Спектр основных этиологически значимых инфекционных возбудителей обострения ХОБЛ включает следующие микроорганизмы: *H.influenzae*, *H.parainfluenzae*, *S.pneumoniae*, *M.cattarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *S.aureus*, реже встречаются другие энтеробактерии, включая *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* и вирусы гриппа А и В, риновирусы [9-12].

При нетяжелых формах заболевания в качестве основных возбудителей обострения (> 60%) выступают грамотрицательные микроорганизмы – *H.influenzae*, *M. catarrhalis* и, реже *Enterobacteriaceae* [8, 9, 13]. При лечении глюкокортикоидами *Mycobacterium marinum* может вызвать большую деструкцию ткани легких у пациентов с ХОБЛ [14]. Небольшое значение в этиологии обострения нетяжелых ХОБЛ отводится *S.pneumoniae*. В то же время, с последним ассоциируется наибольшее количество случаев такого обострения ХОБЛ, как пневмония [15]. Выделение патогенных бактерий при стабильной ХОБЛ следует рассматривать как форму хронической инфекции, а не колонизации [16].

При ХОБЛ профессиональной этиологии первоочередным условием качественной реабилитации является выведение больного из опасных условий труда вне контакта с фактором, который вызвал заболевание. Среди медикаментозных методов необходимо проводить бронходилатационную, муколитическую, антиоксидантную и иммунокорректирующую терапию. Антибактериальные средства у больных ХОБЛ используются при наличии обострения этого заболевания [17].

Инфекции нижних дыхательных путей (НДП)

представляют ведущую причину смерти во всем мире и обуславливают существенное использование ресурсов здравоохранения [18]. При назначении эмпирической антибактериальной терапии больному ХОБЛ в фазе обострения патологического процесса необходимо учитывать возможность наличия у него бактериальной колонизации НДП в стабильной фазе. При выборе антибактериального препарата необходимо ориентироваться на региональную чувствительность и резистентность патогенов не только 1-й (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, очень редко *M.catarrhalis*), но и 2-й (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) линии [19].

Эритромицин является макролидным антибиотиком и снижает хроническое воспаление через механизмы, независимые от его антибактериальной активности [20]. Ингаляционные макролиды вызывают улучшение только при их использовании на протяжении трех месяцев (уменьшение отделения мокроты, отсутствие обострений) [21].

Ципрофлоксацин характеризуется следующими свойствами:

1) оказывает бактерицидное действие в отношении большинства возбудителей (бактерицидный титр ципрофлоксацина в 5 раз выше, чем у других фторхинолонов);

2) имеет наименьший среди фторхинолонов потенциал удлинения интервала QT, который определяет риск внезапной коронарной смерти;

3) позволяет назначать его пожилым пациентам, а также может использоваться у больных с почечной и печеночной недостаточностью;

4) минимально влияет на микрофлору кишечника по сравнению с другими фторхинолонами [22].

Гемифлоксацин 320 мг per os каждый день эквивалентен или даже является лучшим по сравнению с другими антибиотиками по эффективности и безопасности [23]. Исследование клинической эффективности перорального цефалоспорины I поколения цефалексина (Лексин) показало его эффективность в 98,7% случаев. Высокая эффективность обусловлена тем, что для исследования были выбраны инфекции с наибольшей вероятностью грамположительной этиологии заболевания [24].

На сегодня среди  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, используемых амбулаторно, защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат) соответствуют всем условиям, необходимым для эрадикации возбудителей респираторных инфекций. Комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой обладает высо-

кой активностью в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, которые продуцируют лактамазы, а также в отношении других грамотрицательных микроорганизмов (кроме *P.aeruginosa*), благодаря чему комбинированный препарат может использоваться в терапии тяжелых обострений ХОБЛ. У пациентов пожилого возраста необходимо использовать диспергируемую форму антимикробных препаратов, которая меньше влияет на микробиоту кишечника и, таким образом, снижает вероятность клинически значимых нарушений резистентности [6].

Макролиды (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин) обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием. Азитромицин уменьшает частоту обострений при тяжелом течении ХОБЛ, вызванном *P.aeruginosa*, улучшает качество жизни, в небольшом проценте вызывает ухудшение слуха [25-27].

Известно, что хелатирующий агент трилон Б связывает двухвалентный металл ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ), что приводит к разрушению полисахаридного комплекса мембраны бактериальной клетки. В результате увеличивается проницаемость клеточной стенки для различных веществ, в том числе и антимикробных. Установлено, что при одновременном применении соединения KBM-86 и трилона Б повышается чувствительность бактерий к адамантансодержащему веществу [28]. Бактериальные лизаты – сильные индукторы иммунного ответа против бактериальных инфекций, но механизмы их действия не полностью изучены. Очевидно, они снижают уровень бактериального носительства в дыхательных путях [29].

Противогриппозная вакцинация может почти в три раза сокращать частоту обострений ХОБЛ. Рекомендованы к использованию вакцины, назначаемые однократно (осень) или двукратно (осень и зима) каждый год. В настоящее время предложены к использованию три типа инактивированных вакцин против гриппа: цельновирионные, расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные. Все они содержат три штамма вируса гриппа (два – типа А и один – типа В), антигенная структура которых каждый год меняется в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11].

Нами была создана модель хронической obstructивной болезни легких профессиональной этиологии на крысах, которая в дальнейшем позволит разрабатывать новые меры реабилитации ХОБЛ горнорабочих угольных шахт [30]. Для создания модели ХОБЛ на крысах было использовано двукратное интратрахеальное введение суспензии угольно-породной пыли на 40%

этиловом спирте из расчета 50 мг пыли на одну крысу, в корень хвоста крысе вводили полный адьювант Фрейнда 0,5 мл с содержанием 0,5 мг вакцины БЦЖ, которая обеспечивает развитие вторичного иммунного ответа. Вводили цитостатик – азатиоприн в дозе 50 мг / кг, который вызывает в такой дозе гибель лимфоцитов во время их максимального деления, прежде всего Т-лимфоцитов-супрессоров, с молоком вводили иммуностимулятор (метилурацил) в дозе 0,2 г / кг для стимуляции и усиления иммунного ответа. Созданная модель включала морфологические изменения, характерные для ХОБЛ. В бронхах у экспериментальных крыс развивалась лимфоцитарная инфильтрация, спазм бронхов, склероз сосудов, выявляется перибронхиальная клеточная инфильтрация, склероз стенок бронхов. В легких экспериментальных крыс происходили такие морфологические изменения [31], как эмфизема легких, клеточная инфильтрация в межальвеолярных перегородках, склероз в ме-

жальвеолярных перегородках, слущенный альвеолярный эпителий и эритроциты в просвете.

## Выводы

1. Обострения ХОБЛ могут вызвать как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы, а также вирусы. Нужно правильно выявлять возбудителей, вызывающих обострения ХОБЛ, и вовремя проводить реабилитационные мероприятия.

2. В качестве реабилитационных мер против обострений ХОБЛ могут использоваться такие антибиотики, как макролиды, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины, аминогликозиды.

3. Для профилактики обострений ХОБЛ используют вакцинацию против гриппа.

4. Нами была создана модель ХОБЛ профессиональной этиологии на крысах для дальнейшей разработки методов реабилитации больных ХОБЛ горнорабочих угольных шахт.

*О. Ю. Николенко, Д.О. Ластков*

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

### **ПРИЧИНЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ, РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)**

Обострение хронической обструктивной болезни легких у горнорабочих угольных шахт могут вызывать как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, а также вирусы. Для реабилитации используют бронходилатационную, муколитическую, антиоксидантную и иммунокорректирующую терапию. У больных с обострением хронической обструктивной болезни легких используют такие антибиотики: макролиды, респираторные фторхинолоны,

цефалоспорины, аминогликозиды. Для профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких используют вакцинацию против гриппа. Для поиска новых методов реабилитации создана модель хронической обструктивной болезни легких на крысах.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, горнорабочие угольных шахт, реабилитация, профилактика.

*O.Yu. Nikolenko, D.O. Lastkov*

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

### **CAUSES OF EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COAL MINERS, REHABILITATION AND PREVENTION (ANALYTICAL REVIEW)**

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in coal miners can cause both gram-positive and gram-negative bacteria and viruses. For rehabilitation, bronchodilation, mucolytic, antioxidant and immunocorrecting therapy is used. In patients with acute chronic obstructive pulmonary disease, such antibiotics are used: macrolides, respiratory fluoroquinolones, cepha-

losporins, aminoglycosides. To prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, influenza vaccination is used. To find new methods of rehabilitation, a model of chronic obstructive pulmonary disease in rats was created.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, coal miners, rehabilitation, prevention.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кругликов Г.Г., Сулов В.Б., Лихачева Л.М. Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких. Вестник РГМУ. 2012; 6: 58-62.
2. Крючкова Е.Н., Сааркоппель Л.М., Яцына И.В. Особенности иммунного ответа при хроническом воздействии промышленных аэрозолей. Гигиена и санитария. 2016; 95 (11): 1058-1061.
3. Ветров С.Ф., Андрейченко К.В. О состоянии профессиональной заболеваемости и мерах по ее профилактике среди работников предприятий Донецкой Народной Республики. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2018; 22 (2): 60-61.
4. Павловская Н.А. Патогенетические аспекты воздействия фиброгенной пыли на организм человека. Микроэлементы в медицине. 2009; 10 (3-4): 23-30.
5. Захаренков В.В., Панев Н.И., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Фоменко Д.В., Бугаева М.С., Жданова Н.Н., Жукова А.Г. Медико-биологические исследования развития профессиональной пылевой патологии легких. Бюллетень. 2013; 48: 16-21.
6. Andrijević I., Povazan D., Andrijević L., Povazan A, Milutinov S. Treatment effects of co-amoxiclav (Amoxiclav 2x) in acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease: clinical evaluation. Med. Pregl. 2011; 64 (3-4): 178-182.
7. Mammen M.J., Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Pol. Arch. Med. Wewn. 2012; 122 (1-2): 54-59.
8. Aydemir Y., Aydemir Ö., Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014; 27 (9): 1045-51.
9. Abdillahi S.M., Bober M., Nordin S., Hallgren O., Baumgarten M., Erjefält J., Westergren-Thorsson G., Bjermer L., Riesbeck K., Egesten A., Mörgelin M. Collagen VI Is Upregulated in COPD and Serves Both as an Adhesive Target and a Bactericidal Barrier for *Moraxella catarrhalis*. J. Innate. Immun. 2015; 7 (5): 506-517.
10. Chang C., Zhu H., Shen N., Chen Y., He B., Zhao J., Yao W. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. COPD. 2015; 12 (1): 19-30.
11. Figueira-Gonçalves J.M., Bethencourt-Martín N., Pérez-Méndez L.I., Díaz-Pérez D., Guzmán-Sáenz C., Viña-Manrique P., Pedrero-García A.J. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. Rev. Esp. Quimioter. 2017; 30 (4): 269-275.
12. Garcia-Nuñez M., Marti S., Puig C., Perez-Brocal V., Millares L., Santos S., Ardanuy C., Moya A., Liñares J, Monzó E. Bronchial microbiome, PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by *P. aeruginosa*. Future Microbiol. 2017; 12: 379-392.
13. Klapdor B., Ewig S. Antimicrobial treatment of patients with severe acute exacerbation of COPD. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2012; 107 (3): 179-184.
14. Buttafuoco F., Peché R., Vander Elst B., Van Meerhaeghe A. *Mycobacterium marinum* infection causing extensive tissue destruction in a hypoxic COPD patient. Acta. Clin. Belg. 2011; 66 (4): 315-407.
15. File T.M. Jr, Monte S.V., Schentag J.J., Paladino J.A., Klugman K.P., Lavin B., Yu V.L., Singer M.E., Adelman M.H. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. International journal of antimicrobial agents. 2009; 33(1): 58-64.
16. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? Respir. Med. 2013; 107 (1): 10-22.
17. Ніколенко О.Ю. Епідеміологія, лікування та

## REFERENCES

1. Kruglikov G.G., Suslov V.B., Likhacheva L.M. Strukturnye osobennosti khronicheskikh vospalitel'nykh reaktivnykh [Structural features of chronic inflammatory reactions in the lungs]. Vestnik RGMU. 2012; 6: 58-62 (in Russian).
2. Kryuchkova E.N., Saarkoppel' L.M., Yatsyna I.V. Osobennosti immunnogo otveta pri khronicheskom vozdeistvii promyshlennykh aerorozolei [Features of the immune response in chronic exposure to industrial aerosols]. Gigena i sanitariya. 2016; 95 (11): 1058-1061 (in Russian).
3. Vetrov S.F., Andreichenko K.V. O sostoyanii professional'noi zabolevaemosti i merakh po ee profilaktike sredi rabotnikov predpriyatii Donetskoi Narodnoi Respubliki [On the state of occupational morbidity and measures for its prevention among employees of enterprises of the Donetsk people's Republic]. Vestnik gigeny i epidemiologii. 2018; 22 (2): 60-61 (in Russian).
4. Pavlovskaya N.A. Patogeneticheskie aspekty vozdeistviya fibrogennoi pyli na organizm cheloveka [Pathogenetic aspects of fibrogenic dust impact on the human body]. Mikroelementy v meditsine. 2009; 10 (3-4): 23-30 (in Russian).
5. Zakharenkov V.V., Panev N.I., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G., Fomenko D.V., Bugaeva M.S., Zhdanova N.N., Zhukova A.G. Mediko-biologicheskie issledovaniya razvitiya professional'noi pylevoi patologii legkikh [Medical and biological studies of the development of professional dust pathology of the lungs]. Byulleten'. 2013; 48: 16-21 (in Russian).
6. Andrijević I., Povazan D., Andrijević L., Povazan A, Milutinov S. Treatment effects of co-amoxiclav (Amoxiclav 2x) in acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease: clinical evaluation. Med. Pregl. 2011; 64 (3-4): 178-182.
7. Mammen M.J., Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Pol. Arch. Med. Wewn. 2012; 122 (1-2): 54-59.
8. Aydemir Y., Aydemir Ö., Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014; 27 (9): 1045-51.
9. Abdillahi S.M., Bober M., Nordin S., Hallgren O., Baumgarten M., Erjefält J., Westergren-Thorsson G., Bjermer L., Riesbeck K., Egesten A., Mörgelin M. Collagen VI Is Upregulated in COPD and Serves Both as an Adhesive Target and a Bactericidal Barrier for *Moraxella catarrhalis*. J. Innate. Immun. 2015; 7(5): 506-517.
10. Chang C., Zhu H., Shen N., Chen Y., He B., Zhao J., Yao W. Bacterial infection, airway and systemic inflammation and clinical outcomes before and after treatment of AECOPD, a longitudinal and cross-sectional study. COPD. 2015; 12 (1): 19-30.
11. Figueira-Gonçalves J.M., Bethencourt-Martín N., Pérez-Méndez L.I., Díaz-Pérez D., Guzmán-Sáenz C., Viña-Manrique P., Pedrero-García A.J. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction. Rev. Esp. Quimioter. 2017; 30 (4): 269-275.
12. Garcia-Nuñez M., Marti S., Puig C., Perez-Brocal V., Millares L., Santos S., Ardanuy C., Moya A., Liñares J, Monzó E. Bronchial microbiome, PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by *P. aeruginosa*. Future Microbiol. 2017; 12: 379-392.
13. Klapdor B., Ewig S. Antimicrobial treatment of patients with severe acute exacerbation of COPD. Med. Klin. Intensivmed. Notfmed. 2012; 107 (3): 179-184.
14. Buttafuoco F., Peché R., Vander Elst B., Van Meerhaeghe A. *Mycobacterium marinum* infection causing extensive tissue destruction in a hypoxic COPD patient. Acta. Clin. Belg. 2011; 66 (4): 315-407.
15. File T.M. Jr, Monte S.V., Schentag J.J., Paladino J.A., Klugman K.P., Lavin B., Yu V.L., Singer M.E., Adelman M.H. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and commu-

- профілактика хронічних обструктивних захворювань легень у робітників вугільної промисловості (огляд). Вісник гігієни та епідеміології. 2011; 15 (2): 231-236.
18. Blasi F., Bocchino M., Di Marco F., Richeldi L., Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23 (5): 429-435.
  19. Перцева Т. О., Конопкіна Л. І. Особливості регіональної чутливості патогенів: оптимізація ведення хворих на ХОЗЛ. Медичні перспективи. 2009; 14 (3): 1-8.
  20. Zhou Y., Tan X., Kuang W., Liu L., Wan L. Erythromycin ameliorates cigarette-smoke-induced emphysema and inflammation in rats. *Transl. Res.* 2012; 159 (6): 464-472.
  21. Rademacher J., Welte T. Bronchiectasis--diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (48): 809-815.
  22. Юдина Л. В. Рациональная антибиотикотерапия обострений хронического обструктивного заболевания легких. *Ліки України.* 2010; 143 (7): 84-87.
  23. Zhang L., Wang R., Falagas M.E., Chen L.A., Liu Y.N. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2012; 125 (4): P. 687-695.
  24. Марушко Ю.В., Лісоченко О. О. Дослідження ефективності застосування препарату Лексин в педіатричній практиці. *Современная педиатрия.* 2009; 27 (5): 114-118.
  25. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Casaburi R., Cooper J.A. Jr, Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Scirba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N.R. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689-698.
  26. Pomares X., Montón C., Espasa M., Casabon J., Monsó E., Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and Repeated Exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 449-456.
  27. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltzozos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68 (5): P. 479-503.
  28. Єгорова А. В., Міщенко О. В. Шляхи оптимізації антимікробної активності адамантавісної сполуки КВМ-86. Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. 2011; 24 (1): 87-88.
  29. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12 (3): 300-308.
  30. Ніколенко О.Ю., Ніколенко В.Ю., Василенко І.В., Кудря А.В. Морфологічні зміни в моделі хронічного обструктивного захворювання легень. Вісник гігієни та епідеміології. 2012; 16 (1): 65-68.
  31. Ніколенко О.Ю., Ніколенко В.Ю., Кудря А.В. Патент Укр. №77399; 2013.
  - nity-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *International journal of antimicrobial agents.* 2009; 33(1): 58-64.
  16. Matkovic Z., Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 10-22.
  17. Nikolenko O.Ju. Epidemiologija, likuvannja ta profilaktyka hronichnyh obstruktyvnyh zahvorjuvan' legen' u robotnykiv vugil'noi' promyslovosti (ogljad) [Epidemiology, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease in coal industry workers (review)] . *Visnyk gigijeny ta epidemiologii.* 2011; 15 (2): 231-236 (in Ukrainian).
  18. Blasi F., Bocchino M., Di Marco F., Richeldi L., Aliberti S. The role of biomarkers in low respiratory tract infections. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23 (5): 429-435.
  19. Perceva T. O., Konopkina L. I. Osoblyvosti regional'noi' chutlyvosti patogeniv: optymizacija vedennja hvoryh na HOZL [Characteristics of regional sensitivity of the pathogens: to optimize the management of patients with COPD]. *Medychni perspektyvy.* 2009; 14 (3): 1-8 (in Ukrainian).
  20. Zhou Y., Tan X., Kuang W., Liu L., Wan L. Erythromycin ameliorates cigarette-smoke-induced emphysema and inflammation in rats. *Transl. Res.* 2012; 159 (6): 464-472.
  21. Rademacher J., Welte T. Bronchiectasis--diagnosis and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (48): 809-815.
  22. Yudina L.V. Ratsional'naya antibiotikoterapiya obostrenii khronicheskogo obstruktyvnogo zabolevaniya legkikh [Rational antibiotic therapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Liky Ukrainy.* 2010; 143 (7): 84-87.
  23. Zhang L., Wang R., Falagas M.E., Chen L.A., Liu Y.N. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin. Med. J.* 2012; 125 (4): P. 687-695.
  24. Marushko Yu.V., Lisochenko O. O. Doslidzhennia efektyvnosti zastosuvannia preparatu Leksyn v pediatrichnii praktysi [Study of the effectiveness of the drug Lexin in pediatric practice]. *Sovremennaia pedyatryia.* 2009; 27 (5): 114-118 (in Ukrainian).
  25. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Casaburi R., Cooper J.A. Jr, Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Scirba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N.R. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (8): 689-698.
  26. Pomares X., Montón C., Espasa M., Casabon J., Monsó E., Gallego M. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and Repeated Exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 449-456.
  27. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltzozos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 68 (5): P. 479-503.
  28. Iehorova A. V., Mishchenko O. V. Shliakhy optymizatsii antymikrobnii aktyvnosti adamatavmisnoi spoluky KVM-86 [Optimization of the antimicrobial activity of aromatase connection KVM-86]. *Aktualni pytannia farm. i med. nauky ta praktyky.* 2011; 24 (1): 87-88 (in Ukraine).
  29. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12 (3): 300-308.
  30. Nikolenko O.Ju., Nikolenko V.Ju., Vasylenko I.V., Kudrja A.V. Morfologichni zminy v modeli hronichnogo obstruktyvnogo zahvorjuvannja legen' [Morphological changes in the model of chronic obstructive pulmonary disease]. *Visnyk gigijeny ta epidemiologii.* 2012; 16 (1): 65-68 (in Ukrainian).
  31. Nikolenko O.Ju., Nikolenko V.Ju., Kudrja A.V. Patent UA №77399; 2013 (in Ukrainian).

УДК 616.125-008.313.2/.3+615.273

DOI: 10.26435/UC.V013(32).338

А.Э. Багрий<sup>1</sup>, О.А. Приколота<sup>1</sup>, Е.Е. Ковыршина<sup>2</sup>, К.А. Котова<sup>3</sup>, Н.О. Реутова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», Донецк<sup>2</sup>Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк<sup>3</sup>Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией. По прогнозам, в мире к 2050 году число взрослых, страдающих ФП, достигнет 8 миллионов [1]. Увеличение распространенности ФП связано со старением населения, ростом продолжительности жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, усилением выявления асимптомных форм ФП [2]. С практической точки зрения многие эксперты считают целесообразным выделение впервые выявленной ФП (ВВФП), рассмотрению тактики ведения пациентов при этом варианте аритмии посвящены отдельные Рекомендации (последние – в 2017г. American Academy of Family Physicians – AAFP) [3]. ФП связана с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) независимо от варианта (ВВФП или ранее диагностированная ФП) [4]. Лица, имеющие ФП, демонстрируют пятикратное повышение риска развития ишемических (эмболических) инсультов, в сравнении со здоровыми лицами [5]. В этой связи, одним из приоритетных компонентов врачебной тактики при ФП в целом, а также при ВВФП, в частности, является применение антитромботических препаратов (АТП) для уменьшения риска ТЭО. Антитромботическая терапия при ВВФП проводится с использованием тех же принципов и лечебных подходов, что и при других вариантах ФП.

Целью настоящего сообщения явилось обсуждение современных подходов к назначению АТП у лиц с ВВФП так как, по мнению ряда авторитетных специалистов [5-7], у такой категории больных часто имеет место достаточно длительная задержка с началом применения АТП, поэтому весьма важно привлечь внимание практикующего врача к необходимости безотлагательного начала полноценной антитромботической терапии при ВВФП [8].

Важнейшим элементом выбора тактики применения АТП является оценка риска развития

ТЭО (шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) [9] и риска кровотечений (шкала HAS-BLED) [10] (табл. 1., табл. 2.).

Согласно рекомендациям экспертов AAFP, претендентами на терапию пероральными антикоагулянтами (ПОАК) являются пациенты с ВВФП при наличии суммы баллов  $\geq 2$  по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. В случаях, если количество баллов по этой шкале равно 1, назначение ПОАК или аспирина рекомендуют рассматривать с учетом риска кровотечений и предпочтений больного. При этом отсутствие клинических факторов риска ТЭО – основание для отказа от АТП.

При оценке риска кровотечений, его считают высоким при наличии  $\geq 3$  баллов по шкале HAS-BLED. Высокий риск развития геморрагических осложнений не является критерием для отказа от АТП, а сигнализирует о необходимости более тщательного наблюдения, коррекции потенциально изменяемых факторов риска кровотечений, снижения дозы новых ПОАК (НПОАК).

В современной практике ВВФП в качестве эффективной терапии, направленной на предотвращение ТЭО, рекомендованы следующие группы ПОАК: антагонисты витамина К (АВК) и НПОАК, не являющиеся антагонистами витамина К [11]. Первые используются в качестве эффективных АТП при ФП уже более 60 лет, они снижают частоту возникновения ишемических инсультов примерно на 60% [12]. К АВК относятся аценокумарол, фениндион и, наиболее часто используемый, варфарин. Механизм действия АВК [13] заключается в блокировании фермента (витамин-К-редуктазы) с последующим нарушением  $\gamma$ -карбоксилирования остатков глутамата на N-концевых участках витамин К-зависимых факторов коагуляции: II, VII, IX, X. Это приводит к выработке в печени частично карбокси-

**Таблица 1.**

Клиническая шкала CHA2DS2-VASC для оценки риска инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП

Факторы риска	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность – наличие ее симптомов или объективные доказательства снижения фракции выброса левого желудочка	+1
Артериальная гипертензия – уровень артериального давления в состоянии покоя > 140/90 мм рт.ст. при двух повторных измерениях или лечение антигипертензивными препаратами	+1
Возраст ≥ 75 лет	+2
Сахарный диабет – гликемия натощак > 7 ммоль/л или текущая терапия сахароснижающими препаратами и/или инсулином	+1
Перенесенный инсульт, транзиторная ишемическая атака, ТЭО	+2
Наличие сосудистых заболеваний – инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий или атеросклеротическая бляшка в аорте	+1
Возраст 65-74 года	+1
Женский пол	+1

**Таблица 2.**

Клиническая шкала HAS-BLED для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ФП

Фактор риска	Баллы
Артериальная гипертензия, особенно повышение систолического артериального давления >160 мм рт.ст.	+1
Нарушение функции почек	+1
Нарушение функции печени	+1
Перенесенный инсульт	+1
Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию	+1
Лабильное МНО или период времени в терапевтическом диапазоне <60% у пациентов, которые принимают антагонисты витамина К	+1
Возраст >65 лет	+1
Использование лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения, такие как АТП и нестероидные противовоспалительные препараты	+1
Чрезмерное употребление алкоголя ≥8 доз/неделю	+1

лированных и декарбоксилированных факторов свертывания со сниженной коагулянтной активностью. Кроме того, препараты ингибируют карбоксилирование регуляторных антикоагулянтных протеинов С, S и Z и тем самым обладают прокоагулянтной активностью, хотя антикоагулянтный эффект является доминирующим. Среди АВК наиболее изучен варфарин: по данным Всемирной Организации Здравоохранения, 2005 г., он – «один из наиболее эффективных и безопасных препаратов в здравоохранении». Альтернативные варианты АВК, включающие аценокумарол (Синкумар) и фениндион (Фенилин), терапевтический эффект которых развивается при достижении целевого уровня

протромбинового индекса в пределах 40-60%, сейчас используются гораздо реже варфарина. Именно варфарин рассматривается в качестве препарата выбора во всех современных рекомендациях по ФП. Применение варфарина требует соблюдения ряда обязательных условий:

- 1) прием утром строго натощак;
- 2) необходимость контроля международного нормализованного отношения – МНО (обычно на 2-3 день от начала приема, затем 2 раза в неделю, затем 1 раз в неделю, в последующем – не реже 1 раза в месяц; целевые уровни МНО на фоне приема варфарина – 2,0-3,0);
- 3) необходимость учета возможных взаимодействий варфарина с другими препаратами и

пищевыми продуктами;

4) информированность больного и постоянный контроль приверженности к лечению;

5) отсутствие назначения нагрузочных доз (обычная стартовая и начальная поддерживающая дозы – 5 мг/сут, а у пожилых – 2,5 мг/сут).

Для достижения целевого уровня МНО от начала приема варфарина обычно требуется 60-72 часа, при необходимости более быстрого начала гипокоагуляции предусматривают его сочетанное использование с парентеральными антикоагулянтами на 5-7 дней.

Следует отметить выгодные характеристики АВК [12]. Они не выводятся почками, поэтому могут применяться больными с тяжелой почечной недостаточностью. Для пациентов привлекательна выгодная стоимость препаратов. Необходимость периодического мониторинга МНО способствует регулярному контакту врача с пациентом, в тоже время это может составлять неудобства и дополнительные расходы, что приводит к снижению приверженности к лечению. Отрицательной стороной АВК является их довольно узкое терапевтическое окно, что требует регулярного контроля состояния системы коагуляции и коррекции дозы препаратов. На начальном этапе терапии АВК обладают протромботическими свойствами, поскольку ингибируют антикоагулянтные протеины С и S быстрее, чем факторы свертывания, а это создает временный дисбаланс в пользу прокоагуляции. Нельзя не упомянуть о множестве лекарственных и пищевых взаимодействиях, присущих данной группе. При передозировке купирование эффекта АВК осуществляется витамином К2 и его аналогами, однако возможность их использования в отечественной клинической практике ограничена.

В качестве альтернативы АВК (в первую очередь варфарину) используют НПОАК, представленные следующими основными классами: 1) прямой ингибитор тромбина (дабигатран), 2) ингибиторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) [14]. Их позиция в профилактике ТЭО при ФП обосновывается данными целого ряда крупнейших исследований (табл. 3.). Фармакологические характеристики НПОАК обеспечивают практические преимущества перед терапией АВК [15]. Прямое воздействие на фактор Ха или тромбин обеспечивает более быстрый антикоагулянтный эффект – в течение 1-4 ч по сравнению с косвенным механизмом действия через множественные факторы свертывания (для варфарина). Препараты этой группы имеют более предсказуемые фармакокинетику и фармакодинамику и более низкий потенциал для пищевого и лекарственного взаимодействия, и, таким образом, могут назначаться в фиксирован-

ных дозах без необходимости диетических ограничений и рутинного контроля параметров коагуляции. Риск геморрагического инсульта и внутричерепных геморрагий при их использовании ниже в сравнении с АВК. Несмотря на это, существуют и негативные моменты: так, пока малодоступны специфические нейтрализующие препараты для НПОАК, которые можно было бы применить при возникновении кровотечения на фоне их приема. Препараты этой группы элиминируются почками, в связи с чем их не рекомендуют принимать пациентам со сниженным клиренсом креатинина. Стоимость НПОАК достаточно высока, тем не менее, длительная терапия с их использованием может быть экономически более рентабельной в основном из-за меньших затрат на мониторинг МНО и сокращения числа пациентов с ТЭО.

Охарактеризуем два относительно более распространенных в отечественной клинической практике НПОАК. Ривароксабан – представитель группы прямых ингибиторов Ха фактора (изучен при ФП в исследовании ROCKET-AF) [16]. Его эффект опосредован снижением продукции тромбина и угнетением образования фибрина. Использование ривароксабана имеет следующие особенности:

- 1) прием 1 раз в сутки, строго во время еды;
- 2) наличие фиксированных дозировок при ФП: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 50 мл/мин – по 20 мг/сутки, 30-49 мл/мин – по 15 мг/сутки, < 30 мл/мин – применение не рекомендуется;
- 3) пропуск приема может увеличить риск развития ишемического инсульта, в связи с чем пациенту нужно избегать таких ситуаций и следует иметь запас ривароксабана.

Дабигатран относится к прямым ингибиторам тромбина (изучен при ФП в многоцентровом рандомизированном исследовании RE-LY) [17]. Угнетение препаратом активности тромбина приводит к нарушению образования полимера фибрина. Из условий применения дабигатрана следует подчеркнуть:

- 1) наличие фиксированных дозировок: при СКФ >30 мл/мин – по 150 мг 2 раза в сутки, при 15-30 мл/мин – по 75 мг 2 раза в сутки, <15 мл/мин – не применять;
- 2) двукратный прием в сутки требует высокой приверженности больного к лечению;
- 3) пропуск приема может увеличить риск развития ишемического инсульта, в связи с чем нужно соблюдать те же предосторожности, что и для ривароксабана;
- 4) взаимодействует с верапамилом, ввиду чего эта комбинация не рекомендуется.

Несмотря на введение в клиническую прак-



**Таблица 3.**  
 Сравнительная характеристика НПОАК, одобренных к клиническому применению [11]

	Дабигатран (РКИ – RE-LY)	Ривароксабан (РКИ – ROCK- ET-AF)	Апиксабан (РКИ – AR- ISTOTLE)	Эдоксабан (РКИ – ENGAGE AF-TIMI 48)
Механизм действия	Прямой ингиби- тор тромбина	Прямые ингибиторы Ха фактора свертывания		
Биодоступность, %	6	66 натощак, 80- 100 с пищей	50	62
Время пиковой концентрации, ч	3	2-4	3	1-2
Период полу- выведения, ч	12-17	5-13	9-14	10-14
Выведение	80% почки	66% печень, 33% почки	27% почки	50% почки
Доза при ФП	150 мг 2 р/день; 110 мг 2 р/ день	20 мг 1 раз/день	5 мг 2 раза/день	60 мг 1 р/день; 30 мг 1 р/день
Снижение дозы у определенных категорий пациентов	110 мг 2 р/день для лиц с клирен- сом креатини- на 30-49 мл/мин	15 мг 1 р/день, если клиренс креатинина 30-49 мл/мин	2,5 мг 2 р/день, если $\geq 2$ из: воз- раст $\geq 80$ лет, масса $\leq 60$ кг, креатинин кро- ви $\geq 133$ мкмоль/л	Вместо 60 – 30, а вместо 30-15 мг/ день, если: кли- ренс креатинина 30-49 мл/мин, масса $\leq 60$ кг
Протокол крупнейших РКИ при ФП:				
Количество лиц	18113	14264	18201	21105
Длительность, лет	2	1,9	1,8	2,8
Рандомизированные группы	Варфарин*; да- бигатран - 150 мг 2 р/день; и 110 мг 2 р/ день	Варфарин*; ри- вароксабан 20 мг 1 р/день	Варфарин*; апик- сабан 5 мг 2 р/день	Варфарин*; эдок- сабан – 60 мг 1 р/день; и 30 мг 1 р/день
Средний возраст, г	71,5	73	70	72
Мужской пол, %	63,6	60,3	64,5	61,9
По данным этих РКИ: НПОАК в сравнении с варфарином:				
Ишемические инсульты + ТЭО	На 35% меньше, $p < 0,001$ (150 мг) На 11% меньше, $p < 0,001$ (110 мг)	На 12% мень- ше, $p < 0,001$	На 21% мень- ше, $p < 0,001$	На 13% меньше, $p < 0,001$ (60 мг) На 13% больше, $p = 0,005$ (30 мг)
Большие кровотечения	Нет отличий (150 мг) На 20% меньше, $p = 0,003$ (110 мг)	Нет отличий	На 31% мень- ше, $p < 0,001$	На 20% меньше, $p < 0,001$ (60 мг) На 53% меньше, $p < 0,001$ (30 мг)
Интракраниальные кровотечения	На 58% меньше, $p < 0,001$ (150 мг) На 71% меньше, $p < 0,001$ (110 мг)	На 33% мень- ше, $p = 0,02$	На 58% мень- ше, $p < 0,001$	На 53% меньше, $p < 0,001$ (60 мг) На 70% меньше, $p < 0,001$ (30 мг)

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; \* – под контролем МНО.

тику новых АТП, данные современных исследо-  
ваний демонстрируют, что значительная доля  
пациентов остается без терапии, направленной  
на профилактику ТЭО. По результатам исследо-  
вания Willey V. et.al. [5], среди пациентов с не-  
клапанной ВВФП, которым было рекомендо-  
вано лечение согласно количеству баллов  $\geq 2$  по  
шкале риска ТЭО, более половины (58%) не по-  
лучали лечение ПОАК. При этом, наиболее часто  
назначаемым препаратом был варфарин, хотя  
введение НПОАК во врачебную практику пред-

шествовало началу исследования. Более опти-  
мистичные данные демонстрируют Bassand J.P.  
et.al. [18]: на момент постановки диагноза ВВФП  
60,8% пациентов были назначены ПОАК, причем  
50% получали АВК, а 10,8% – НПОАК. Доля паци-  
ентов, получающих АТП, увеличивалась с ростом  
оценки по шкале CHA2DS2-VASC, будучи самой  
низкой для пациентов с показателем 0 (41,6%)  
и наибольшей при количестве баллов 5 (67,5%).  
Использование ПОАК снижалось с возрастани-  
ем оценки по шкале HAS-BLED с 76,5% до 49,8%

для пациентов с 0 и  $\geq 4$  баллов соответственно. Данные, полученные из международного регистра GARFIELD-AF [8] за пятилетний период времени, свидетельствуют об увеличении назначения АТП при ВВФП в основном за счет применения НПОАК, а также о снижении применения АВК и антиагрегантов в качестве монотерапии и в комбинации. Авторы отметили, что НПОАК чаще АВК использовались пожилыми, а также лицами, принимающими нестероидные противовоспалительные препараты. Пациентам с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и хронической

болезнью почек чаще назначали АВК, в ряде случаев в сочетании с антиагрегантами.

Таким образом, в целях снижения избыточного риска ТЭО при каждом случае выявления ФП требуется оценка такого риска и применение оптимальной антитромботической терапии. Для корректного назначения ПОАК (АВК или НПОАК) необходимо ориентироваться на современные рекомендации. Несмотря на рост использования АТП при ВВФП, остается значительной доля пациентов, которые не получают ПОАК.

*А.Э. Багрий<sup>1</sup>, О.А. При-*

*колота<sup>1</sup>, Е.Е. Ковыршина<sup>2</sup>, К.А. Котова<sup>3</sup>, Н.О. Реутова<sup>1</sup>*

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

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

<sup>3</sup>Дорожная клиническая больница станции Донецк, Донецк

#### АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Статья посвящена вопросу современной тактики назначения антитромботических препаратов у лиц с впервые выявленной фибрилляцией предсердий – одним из вариантов наиболее распространенного нарушения ритма, связанного с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений. Важной задачей является привлечение внимания специалистов к необходимости безотлагательного начала тромбопрофилактики. Рассмотрены ведущие подходы к выбору антитромботической терапии на основании клини-

ческих шкал CHA2DS2-VASC и HAS-BLED, обсуждены выгодные и отрицательные характеристики антагонистов витамина К и новых пероральных антикоагулянтов, а также особенности условий использования отдельных представителей препаратов этих групп.

**Ключевые слова:** впервые выявленная фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, пероральные антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения.

*А.Е. Bagry<sup>1</sup>, О.А. Prikolota<sup>1</sup>, Е.Е. Kovyrshina<sup>2</sup>, К.А. Kotova<sup>3</sup>, N.O. Reutova<sup>1</sup>*

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

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

<sup>3</sup>Road clinical hospital of Donetsk station, Donetsk

#### ANTITHROMBOTIC TREATMENTS IN CASE OF NEWLY DIAGNOSED ATRIAL FIBRILLATION

The aim of the article is to attract attention of medical practitioners to the problem of under-use and late beginning of antithrombotic medications in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. Thromboprophylaxis in these patients should be started as soon as possible, and the main principles of antithrombotic treatments are the same as in atrial fibrillation in general. The choice of antithrombotics is based on the CHA2DS2-VASC and

HAS-BLED clinical scales, as well as on clinical features and patients' preferences. The main positive and negative characteristics of vitamin K antagonists and new oral anticoagulants were also discussed.

**Key words:** newly diagnosed atrial fibrillation, antithrombotic treatments, oral anticoagulants, thromboembolic disorders.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Palamaner S. S. G., Bhave P., Girotra S. et al. Sex-specific comparative effectiveness of oral anticoagulants in elderly patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017; 10: e003418. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003418
2. Williams B., Evans M., Honushefsky A., Berger P. Clinical prediction model for time in therapeutic range while on warfarin in newly diagnosed atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (11): 549. doi: 10.1161/JAHA.117.006669
3. Frost J., Campos-Outcalt D., Hoelting D. et al. Atrial fibrillation guideline summary. *The Annals of Family Medicine*. 2017; 15(5):490-491. doi: 10.1370/afm.2146.
4. Galvão Braga C., Ramos V., Vieira C. et al. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: Predictors and prognosis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2014; 33 (5): 281-287. doi: 10.1016/j.repc.2013.10.017
5. Willey V., Franchino-Elder J., Fu A. et al. Treatment and persistence with oral anticoagulants among newly diagnosed patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective observational study in a US commercially insured and Medicare Advantage population. *BMJ Open*. 2018; 8 (6): e020676. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020676
6. Khurshid S., Weng L., Hulme O., Ellinor P., Lubitz S. Factors associated with anticoagulation delay following new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2017; 120 (8): 1316-1321. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.07.017
7. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective National Study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4: e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486
8. Camm A., Accetta G., Ambrosio G. et al. Evolving anti-thrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart*. 2016; 103 (4): 307-314. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309832
9. Lip G., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D., Crijns H. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *Chest*. 2010; 137 (2): 263-272. doi: 10.1378/chest.09-1584
10. Pisters R., Lane D., Nieuwlaat R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 138 (5): 1093-1100. doi: 10.1378/chest.10-0134
11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37 (38): 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw313
12. Zirikli A., Bode C. Vitamin K antagonists: relative strengths and weaknesses vs direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 43 (3): 365-379. doi: 10.1007/s11239-016-1446-0
13. Ageno W., Gallus A., Wittkowsky A. et al. Oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2012; 141 (2): e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292
14. Voukalis C., Lip G., Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EBioMedicine*. 2016; 4: 26-39. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.01.017
15. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17 (10): 1467-1507. doi: 10.1093/europace/euv309
16. Patel M., Mahaffey K., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365 (10): 883-891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
17. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009; 361 (12): 1139-1151. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
18. Bassand J., Accetta G., Camm A. et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J*. 2016; 37 (38): 2882-2889. doi: 10.1093/eurheartj/ehw233

УДК 618-018.2-007.17  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).331

В.К. Чайка, А.А. Железная, Н.Н. Лунева

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

## ДИАГНОСТИКА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА ПО ФЕНОТИПИЧЕСКИМ И ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ПРИЗНАКАМ

Одним из основных направлений современного акушерства является изучение экстрагенитальных патологий женщин и их влияние на протекание беременности и родов. Именно данные патологии, по мнению многих авторов, могут привести к перинатальным заболеваниям и смертности во время родов. Особое внимание в настоящее время уделяется нарушениям гестации, связанным с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [5, 10].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) является генетически детерминированным нарушением развития в эмбриональном и постнатальном периодах. В результате разнообразных мутаций в генах, кодирующих строение коллагена и эластина, формируются дефекты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани с последующим развитием различных морфофункциональных расстройств системного и локального характера. Морфологической основой дисплазии соединительной ткани (ДСТ) служит снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем [4].

В 1990 г. на симпозиуме в Омске, посвященном проблеме врожденной системной дисплазии соединительной ткани, была принята классификация с выделением двух групп указанной патологии. Первая объединяет системные наследственные синдромы, такие, как синдром Марфана, Элерса-Данло, поликистоз почек у взрослых, мукополисахаридоз и другие. В группу недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) были включены наследственные заболевания соединительной ткани с локомоторно-висцеральными проявлениями [3].

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани не наследуется. К ней относятся некоторые патологии, чьи фенотипические

признаки не соответствуют ни одному из дифференцированных заболеваний [10].

Распространенность НДСТ среди всего населения России по разным источникам колеблется в пределах от 20% до 60%. Пациентки с этим синдромом чаще, чем здоровые женщины, имеют осложненное течение беременности и родов [8, 9].

Беременность у женщин с НДСТ часто сопровождается угрозой прерывания с формированием субхорионической гематомы в первом триместре, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, гестозами, акушерскими кровотечениями, преждевременными родами и рядом других состояний [8-11].

Многие авторы указывают на малую выявляемость, низкую распознаваемость и отсутствие четких лабораторных критериев диагностики синдрома НДСТ. Синдром имеет особенность неожиданно реализовываться в крайне неблагоприятных последствиях, особенно в акушерской практике.

По этой причине важной является возможность раннего выявления групп больных с синдромом НДСТ на основе анализа имеющегося набора фенотипических (внешних) признаков, с целью дифференцированного подхода к тактике ведения беременности у таких пациенток [5-7].

Внешние признаки соединительнотканной дисплазии представлены конституциональными особенностями, аномалиями развития костей скелета, кожи и др. Пациентки с дисплазией соединительной ткани имеют астеническую конституцию: высокий рост, узкие плечи, дефицит массы тела. Нарушения развития осевого скелета могут быть представлены сколиозом, кифозом, воронкообразной или килевидной деформациями грудной клетки, ювенильным остеохондрозом [10].

Краниоцефальные аномалии соединительнотканной дисплазии нередко проявляются долихоцефалией, нарушениями прикуса, аномалиями зубов, готическим небом, несращением верхней губы и нёба.

Патология костно-суставной системы характеризуется O-образной или X-образной деформацией конечностей, синдактилией, арахнодактилией, гипермобильностью суставов, плоскостопием, склонностью к привычным вывихам и подвывихам, переломам костей.

Со стороны кожных покровов отмечается повышенная растяжимость (гиперэластичность) или, напротив, хрупкость и сухость кожи. Нередко на коже без видимых причин возникают стрии, пигментные пятна либо очаги депигментации, сосудистые дефекты (телеангиэктазии, гемангиомы) [10].

Слабость мышечной системы при соединительнотканной дисплазии обуславливает склонность к опущению и выпадению внутренних органов, грыжам, мышечной кривошее [3, 6, 8].

Из других внешних признаков соединительнотканной дисплазии могут встречаться такие микроаномалии, как гипо- или гипертелоризм, лопухость, асимметрия ушей, низкая линия роста волос на лбу и шее и др. [10].

Висцеральные поражения протекают с заинтересованностью ЦНС и вегетативной нервной системы, различных внутренних органов. Неврологические нарушения, сопутствующие соединительнотканной дисплазии, характеризуются вегетососудистой дистонией, астенией, энурезом, хронической мигренью, нарушением речи, высокой тревожностью и эмоциональной неустойчивостью [3, 10].

Синдром соединительнотканной дисплазии сердца может включать в себя пролапс митрального клапана, открытое овальное окно, гипоплазию аорты и легочного ствола, удлинение и избыточную подвижность хорд, аневризмы коронарных артерий или межпредсердной перегородки [1, 11].

Следствием слабости стенок венозных сосудов служит развитие варикозного расширения вен нижних конечностей и малого таза, геморрой. Пациенты с соединительнотканной дисплазией имеют склонность к возникновению артериальной гипотензии, аритмий, атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокад, кардиалгий, внезапной смерти [8-10].

Кардиальным проявлением нередко сопутствует бронхолегочный синдром, характеризующийся наличием кистозной гипоплазии легких, бронхоэктазов, буллезной эмфиземы, повторных спонтанных пневмотораксов [11].

Характерно поражение ЖКТ в виде опуще-

ния внутренних органов, дивертикулов пищевода, гастроэзофагеального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [3].

Типичными проявлениями патологии органа зрения при соединительнотканной дисплазии служат близорукость, астигматизм, дальность зрения, нистагм, косоглазие, вывих и подвывих хрусталика [10].

Со стороны мочевыделительной системы может отмечаться нефроптоз, недержание мочи, почечные аномалии (гипоплазия, удвоение, подковообразная почка) и пр. [4, 5, 8].

Репродуктивные нарушения, ассоциированные с соединительнотканной дисплазией, у женщин могут быть представлены опущением матки и влагалища, метро- и меноррагией, самопроизвольными абортными, послеродовыми кровотечениями [4, 7].

Лица, имеющие признаки соединительнотканной дисплазии, склонны к частым ОРВИ, аллергическим реакциям, геморрагическому синдрому [9].

Заболевания из группы соединительнотканной дисплазий не всегда диагностируются правильно и своевременно. Часто больные с теми или иными признаками дисплазии наблюдаются у врачей разных специальностей: травматологов, неврологов, кардиологов, пульмонологов, нефрологов, гастроэнтерологов, офтальмологов и др. [9, 10].

Распознавание недифференцированных форм соединительнотканной дисплазии усложняется отсутствием единых алгоритмов диагностики. Наибольшей диагностической значимостью обладает выявление совокупности фенотипических и висцеральных признаков [2].

С целью обнаружения последних широко применяются ультразвуковые (ЭхоКГ, УЗИ почек, УЗИ органов брюшной полости), эндоскопические (ФГДС), электрофизиологические (ЭКГ, ЭЭГ), рентгенологические (рентгенография легких, суставов, позвоночника и др.) методы [9].

Выявление характерных полиорганных нарушений, главным образом со стороны опорно-двигательной, нервной и сердечно-сосудистой систем, с высокой степенью вероятности свидетельствует о наличии соединительнотканной дисплазии [7].

Ряд авторов полагает, что тяжесть НДСТ определяется клинической значимостью и числом фенотипических проявлений или «фенов». Для диагностики наличия НДСТ у беременных и, соответственно, прогнозирования возможных исходов беременности у данной пациентки представляет наибольший интерес определенный набор «фенов» ДСТ. Внешними проявлениями ДСТ, как правило, служат стигмы дизэмбри-

огенеза. Диагностическая значимость и клиническая оценка стигм дизэмбриогенеза различны [2].

Существует несколько подходов к трактовке веса отдельных стигм и их необходимого количества для верификации диагноза ДСТ. Фенотипические признаки могут быть расценены как клинически значимый синдром ДСТ. Чем меньше этих признаков и чем слабее они выражены, тем больше оснований считать их вариантом нормального развития соединительной ткани. [11]. Для диагностики синдрома ДСТ по В.А. Таболину, Н.П. Шабалову [2] критическим количеством признаков является наличие 6 и более стигм дизэмбриогенеза.

Смольнова Т.Ю. и соавт. полагают, что критерии диагноза ДСТ не являются постоянными на протяжении жизни индивида, и при постановке диагноза ДСТ с помощью фенотипических маркеров необходимо учитывать возраст [6].

Практически все авторы свидетельствуют о достаточно тесной связи между числом внешних фенотипических признаков ДСТ и частотой выявления ДСТ внутренних органов. При выявлении 3-х и более стигм даже при отсутствии жалоб показано более тщательное соматическое обследование для диагностики патологии внутренних органов [1, 6].

Никифорова Н.В. [9] использует 2 группы признаков (фенотипические и висцеральные) для диагностики НДСТ, и при наличии 5 и более признаков у беременных выставляется диагноз НДСТ. Однако при этом не учитываются диагностическая информативность и значимость признаков.

В связи с этим критическое число признаков для диагностики НДСТ по-прежнему остается несогласованным.

Керимкулова В.А. [2] предлагает прогнозировать наличие НДСТ у беременных на основе 16 высокоинформативных признаков 1 и 2 ранга, включающих фенотипические и висцеральные маркеры дисплазии соединительной ткани. Наличие 2 и более признаков свидетельствует о недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Диагноз НДСТ ставится, если у пациентки найдено не менее 2 из 16 высокоинформативных фенов.

Эффект предлагаемого способа заключается в том, что он позволяет провести своевременную диагностику НДСТ у беременных и выявить

группы риска акушерской патологии, а также прогнозировать и профилактировать осложнения беременности на этапах предгравидарной подготовки, в течение всей беременности, начиная с ранних сроков гестации, в родах и раннем послеродовом периоде. Данные мероприятия позволяют значительно снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности. Способ отличается высокой чувствительностью (94%), специфичностью (100%), простотой и доступностью применения, т.к. для диагностики врачом будет использоваться минимально возможное число высокоинформативных признаков 1 и 2 рангов (1-16).

Однако такой подход не позволяет оценить степень выраженности НДСТ. Смольнова Т.Ю. предлагает разделить все признаки НДСТ на три группы: малые признаки (оцениваются 1 баллом), большие признаки (2 балла), тяжелые проявления и состояния (3 балла). Суммой набранных баллов характеризуется степень выраженности ДСТ. Маловыраженная ДСТ (легкая степень тяжести) – до 9 баллов, умеренно выраженная (средняя степень тяжести) – 10-16 баллов, выраженная (тяжелая степень) – более 17 баллов [8].

Методы диагностики НДСТ дополняются исследованиями биохимических показателей крови, системы гемостаза, иммунного статуса, проводится биопсия кожи. В качестве метода скрининг-диагностики соединительнотканной дисплазии предложено проводить исследование папиллярного рисунка кожи для матери и плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани передней брюшной стенки: выявление неоформленного типа папиллярного рисунка служит маркером диспластических нарушений. Семьям, где имеются случаи соединительнотканной дисплазии, рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование [3].

Прогноз соединительнотканной дисплазии во многом зависит от степени выраженности диспластических нарушений. У пациентов с изолированными формами качество жизни может не нарушаться. У больных с полисистемным поражением повышен риск ранней и тяжелой инвалидизации, преждевременной смерти, причинами которой могут выступать фибрилляция желудочков, ТЭЛА, разрыв аневризмы аорты, геморрагический инсульт, тяжелые внутренние кровотечения [10].

*В.К. Чайка, А.А. Железная, Н.Н. Лунева*

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

**ДИАГНОСТИКА НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА ПО ФЕНОТИПИЧЕСКИМ И ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ПРИЗНАКАМ**

Дисплазия соединительной ткани является генетически детерминированным нарушением развития в эмбриональном и постнатальном периодах. Морфологической основой дисплазии соединительной ткани служит снижение содержания отдельных видов коллагена или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Различают наследственные синдромы и недифференцированную дисплазию соединительной ткани.

Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани часто сопровождается угрозой прерывания с формированием субхорионической гематомы в первом триместре, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, гестозами, акушерскими кровоте-

чениями, преждевременными родами и рядом других состояний.

Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани осложняется разнообразными проявлениями патологического синдрома и отсутствием единых критериев диагностики. Цель обзора – осветить основные способы ранней диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани и степени выраженности патологических нарушений синдрома у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, способы диагностики, репродуктивный возраст, фенотипические и висцеральные признаки.

*V.K. Chayka, A.A. Zheleznyaya, N.N. Luneva*

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

**DIAGNOSTICS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE BY PHENOTYPIC AND VISCERAL SIGNS**

Connective tissue dysplasia is a genetically determined developmental disorder in the embryonic and postnatal periods. The morphological basis of connective tissue dysplasia is a decrease in the content of certain types of collagen or a violation of the ratio between them. This is the reason for reducing the strength of the connective tissue of many organs and systems. There are hereditary syndromes and undifferentiated connective tissue dysplasia.

Pregnancy in women with undifferentiated connective tissue dysplasia is often accompanied by the threat of interruption with the formation of subchorionic hematoma in the first trimester, placental insufficiency, fetal

hypoxia, gestosis, obstetric hemorrhage, premature birth and other conditions.

Diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia is complicated by various manifestations of the pathological syndrome and the lack of uniform diagnostic criteria. The purpose of the review is to present the main methods of early diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia and the severity of pathological disorders of the syndrome in women of reproductive age.

**Key words:** undifferentiated connective tissue dysplasia, diagnostic methods, reproductive age, phenotypic and visceral signs.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца: монография. СПб.: ТОО «Политекс-Норд-Вест»; 2000. 115.
2. Керимкулова В.А., Никифорова Н. В., Громова О. А., Торшин И.Ю. Патент РФ № 2013118898/14А; 2013.
3. Козина О.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность: автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва; 2008. 38.
4. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 4-8.
5. Масленников А.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа; 2014. 22.
6. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В., Ляшко Е.С. Синдром дисплазии соединительной ткани в акушерстве и гинекологии. Современные технологии в диагностике и лече-

**REFERENCES**

1. Zemtsovskiy E.V. Soedinitelnotkannyye displazii serdtsa: monografiya [Connecting tissue heart dysplasia: monograph]. SPb.: TOO «Politeks-Nord-Vest»; 2000. 115 (in Russian).
2. Kerimkulova V.A., Nikiforova N. V., Gromova O. A., Torshin I.Yu. Patent RF # 2013118898/14A; 2013 (in Russian).
3. Kozinova O.A. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitelnoy tkani i beremennost: avtoref. dis. ... doktora med. nauk [Undifferentiated dysplasia of connecting fabric and pregnancy: Doc. med. sci. diss. abs.]. Moskva; 2008. 38 (in Russian).
4. Komissarova L.M., Karachaeva A.N., Kesova M.I. Techenie beremennosti i rodov pri displazii soedinitelnoy tkani [The course of pregnancy and childbirth at a dysplasia of connecting fabric]. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 3: 4-8 (in Russian).
5. Maslennikov A.V. Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenschin s nedifferentsirovannoy displaziey soe-

- нии гинекологических заболеваний / под ред. Кулакова В.И., Адамян Л.В. Москва; 2005: 257.
7. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Критерии постановки диагноза дисплазии соединительной ткани у женщин. Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: материалы Первой всероссийской научно-практической конференции. 29 – 30 июня 2005. Омск; 2005: 156.
  8. Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: автореф. дис. ... доктора мед. наук. М.; 2009. 54.
  9. Никифорова Н.В., Керимкулова Н.В., Сонин Д.О., Пахомова К.В., Сониная Н.П. Распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани в популяции беременных и ее влияние на гестационный процесс. Вестник Ивановской медицинской академии. 2011;16 (2): 81-82.
  10. Фадеева Т. С. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы: монография. Чебоксары: ИД «Среда»; 2018. 76.
  11. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск; 1994. 217.
- dinitelnoy tkani: avtoref. dis. ...kand. med. nauk [Features of a course of pregnancy and childbirth at women with an undifferentiated dysplasia of connecting fabric: Cand. med. sci. diss. abs.]. Ufa; 2014. 22 (in Russian).
  6. Smolnova T.Yu., Adamyan L.V., Lyashko E.S. Sindrom displazii soedinitelnoy tkani v akusherstve i ginekologii [Syndrome of a dysplasia of connecting fabric in obstetrics and gynecology]. Sovremennyye tehnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy / pod red. Kulakova V.I., Adamyan L.V. Moskva; 2005: 257 (in Russian).
  7. Smolnova T.Yu., Adamyan L.V. Kriterii postanovki diagnostiki displazii soedinitelnoy tkani u zhenshin. Aktualnyye voprosy vnutrenney patologii [Criteria of diagnosis of a dysplasia of connecting fabric at women]. Displaziya soedinitelnoy tkani : materialy Pervoy yserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 29 – 30 iyunya 2005. Omsk; 2005: 156 (in Russian).
  8. Smolnova T.Yu. Kliniko-patogeneticheskie aspekty opuscheniya i vyipadeniya vnutrennih polovyykh organov i patologii struktur tazovogo kompleksa u zhenshin pri displazii soedinitelnoy tkani. Taktika vedeniya: avtoref. dis. ... doktora med. nauk [Clinical and pathogenetic aspects of omission and loss of internal genitals and pathology of structures of a pelvic complex at women at a dysplasia of connecting fabric. Maintaining tactics: Doc. med. sci. diss. abs.]. M.; 2009. 54 (in Russian).
  9. Nikiforova N.V., Kerimkulova N.V., Sonin D.O., Pahomova K.V., Sonina N.P. Rasprostranennost nedifferentsirovannoy displazii soedinitelnoy tkani v populyatsii beremennykh i ee vliyanie na gestatsionnyy protsess [Prevalence of an undifferentiated dysplasia of connecting fabric in populations of pregnant women and its influence on gestational process]. Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii. 2011;16 (2): 81-82 (in Russian).
  10. Fadeeva T. S. Displaziya soedinitelnoy tkani: novyye gorizonty problemy: monografiya [Dysplasia of connecting fabric: new horizons of a problem: monograph]. Cheboksary: ID «Sreda»; 2018. 76 (in Russian).
  11. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I. Kardiorespiratornyye sindromy pri displazii soedinitelnoy tkani [Cardiorespiratory syndromes at a dysplasia of connecting fabric]. Omsk; 1994. 217 (in Russian).



УДК 616.61-036.12:616.12-008.318  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).341

Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>, Д.С. Герасименко<sup>1</sup>, Е.А. Контовский<sup>1</sup>

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

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

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Пациенты с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) весьма предрасположены к нарушениям сердечного ритма и проводимости, включая фибрилляцию предсердий (ФП), желудочковые аритмии и тяжелые атриовентрикулярные блокады, что нередко приводит к внезапной сердечной смерти (ВСС) [1, 2]. В тоже время, использование антиаритмических препаратов (ААП) и имплантируемых устройств для борьбы с аритмиями у больных с ХЗП является довольно сложной и трудной задачей. К тому же пациенты с ХЗП обычно исключаются из рандомизированных клинических исследований (РКИ) по лечению аритмий [3], что, естественно, затрудняет подбор научно-обоснованной терапии для таких больных [4, 5].

### Фибрилляция предсердий и инсульт при болезнях почек

#### Эпидемиология

По данным литературы, ФП является одной из самых распространенных устойчивых аритмий [6], а ХЗП поражают около 10% взрослого населения в мире [7]. ФП выявляют у 16-21% пациентов, страдающих ХЗП [8], вне зависимости от нахождения на диализе. Среди больных, находящихся на гемодиализе, частота ФП наиболее высока, достигая 40% [9].

Предполагают [10], что связь между ФП и ХЗП является двунаправленной: ФП усугубляет течение ХЗП, которые, в свою очередь, провоцируют и делают устойчивой аритмию, а также повышают риск осложнений (тромбоэмболических), связанных с нею. При такой комбинированной патологии особенно остро ощущается возрастает риск развития инсульта и геморрагических осложнений [11].

#### Оценки риска развития инсульта

При оценке риска тромбоэмболических осложнений с помощью шкал CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у больных ХЗП с ФП установлено, что он существенно повышается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [11, 12]. Системы оценки геморрагического ри-

ска HAS-BLED, ORBIT, HEMORR2HAGES и ATRIA включают наличие ХЗП, хотя формальное применение этих шкал не рекомендуется большинством профессиональных научных обществ [2].

### Профилактика инсульта и оральная антикоагуляция

Патофизиологические механизмы, способствующие развитию инсульта и тромбоэмболии у пациентов с ХЗП и ФП, многофакторны и недостаточно изучены. Для их предупреждения, как и в общей популяции, используют антагонисты витамина К (варфарин) и современные прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан [13], дозы которых зависят от функции почек (табл. 1.) [2].

Хотя эффективность в профилактике инсульта и системной эмболии может быть сравнима с варфарином, профиль безопасности у ПОАК существенно выше. В важнейших РКИ применение ПОАК ассоциировалось с существенным уменьшением (около 50%) риска внутримозговых кровоизлияний, по сравнению с варфарином. У больных с клиренсом креатинина 25-50 мл/мин, лечение апиксабаном и эдоксабаном приводит к существенному уменьшению массивных кровотечений по сравнению с варфарином [14].

По мере снижения функции почек, к примеру, при стадиях G4, G5 и G5D, профилактическая доза антикоагулянтов, в частности ПОАК, обычно снижается (табл. 2.) [15], что уменьшает риск кровотечений. При отсутствии данных РКИ результаты обсервационных исследований по эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии для предотвращения инсультов у пациентов с ХЗП и клиренсом креатинина <30 мл/мин, не получающих диализ, противоречивы (табл. 2.) [2].

Таблица 1.

Данные рандомизированных клинических исследований относительно доз антикоагулянтов в зависимости от функции почек

КлКр (мл/мин)*	Варфарин	Апиксабан <sup>§</sup>	Дабигатран	Эдоксабан <sup>†</sup>	Ривароксабан
>95	Подобранная доза (МНО 2-3)	5 мг x 2 р/сут	150 мг 2р/сут	60 мг 1 р/сут <sup>‡</sup>	20 мг 1 р/сут
51-95	Подобранная доза (МНО 2-3)	5 мг x 2 р/сут	150 мг 2р/сут	60 мг 1 р/сут	20 мг 1 р/сут
31-50	Подобранная доза (МНО 2-3)	5 мг x 2 р/сут (при КлКр ≥25 мл/мин)	150 мг 2р/сут или 110 мг 2 р/сут <sup>Δ</sup>	30 мг 1 р/сут	15 мг 1 р/сут

**Примечания.** МНО – международное нормализованное отношение; \* – клиренс креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта; § – изменение дозы апиксабана – от 5мг 2р/сут до 2,5мг 2 р/сут, если у пациента имеются два критерия из перечисленных: креатинин сыворотки ≥ 132,6 мкмоль/л, возраст ≥80 лет или масса тела ≤60 кг; † – в исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 доза была уменьшена наполовину, если имелось одно из следующих условий: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела < 60 кг либо одновременный приём верапамила или хинидина (мощные ингибиторы Р-гликопротеина); ‡ – такая доза не была одобрена Управлением по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA) при этой категории функции почек; Δ – в странах, где разрешена доза 110 мг 2 р/сут, её прием возможен после клинической оценки риска тромбоземболии/кровотечения (дозировка не одобрена FDA).

Таблица 2.

Дозы антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий при хроническом заболевании почек в стадиях, не получивших оценку в рандомизированных клинических исследованиях

КлКр (мл/мин)*	Варфарин	Апиксабан <sup>§</sup>	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
15-30	Подобранная доза МНО (2-3) может обсуждаться	2,5 мг per os 2 р/сут может обсуждаться	Неизвестно (75мг per os 2р/сут) <sup>‡</sup>	30 мг в сут <sup>Δ</sup> может обсуждаться	15 мг в сут <sup>Δ</sup> может обсуждаться
<15 не на диализе	Сбалансировать дозу, учитывая данные observational исследований и метаанализа	Неизвестно (2,5 мг per os 2 р/сут) <sup>†</sup>	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Неизвестно (15 мг в сут) <sup>†</sup>
<15 на диализе	Сбалансировать дозу, учитывая данные observational исследований и метаанализа	Неизвестно (2,5 мг per os 2 р/сут) <sup>†</sup>	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Неизвестно (15 мг в сут) <sup>†</sup>

**Примечания.** МНО – международное нормализованное отношение; Дозировка прямого орального антикоагулянта основана исключительно на ограниченных фармакокинетических и фармакодинамических данных (пока отсутствуют данные по рандомизированной оценке их эффективности и безопасности); \* – клиренс креатинина (КлКр) по формуле Кокрофта-Голта; § --доза апиксабана нуждается в модификации до 2,5 мг 2 р/сут, если у пациента имеются два из следующих условий: креатинин сыворотки ≥ 132,6 мкмоль/л, возраст ≥80 лет или масса тела ≤60 кг; † – дозы ПОАК, указанные в скобках, пока не имеют каких-либо клинических подтверждений своей безопасностью и эффективностью. Дозы апиксабана 5 мг 2 р/сут, ривароксабана 15 мг в сутки и дабигатрана 75 мг 2 р/сут одобрены FDA. Предлагается рассмотреть и более низкую дозу апиксабана 2,5 мг 2 р/сут при ХЗП G5/G5D для снижения риска кровотечения до получения данных о клинической безопасности; ‡ – доза дабигатрана 75 мг доступна только в США; Δ – доза уменьшается наполовину при одном из следующих условий: КлКр 30-50 мл/мин, масса тела ≤60кг, одновременный прием верапамила или хинидина (мощные Р-гликопротеин ингибиторы).

### Проведение антикоагулянтной терапии при хронических заболеваниях почек

В лечении пациентов с ХЗП, которым нужна терапия антикоагулянтами, должна участвовать междисциплинарная команда в составе нефролога, аритмолога, кардиолога, врача первичного звена, и, когда это возможно, клинического фармаколога для оценки риска/выгоды при подборе препаратов [16]. Для таких пациентов, получающих терапию ПОАК, рекомендуется мониторинг функции почек для возможной модификации дозы антикоагулянта [17]. Пока нет данных по оптимальной частоте такого мониторинга, но клинически разумным следует оцени-

вать функцию почек каждые 6-12 мес. (или, по крайней мере, ежегодно) [18], в зависимости от конкретной ситуации, с учетом тяжести и генеза ХЗП, взвешивая плюсы и минусы антикоагулянтной терапии.

Схемы временной отмены варфарина при необходимости оперативного вмешательства больным, хорошо известны [19, 20].

### Антитромбоцитарная терапия при фибрилляции предсердий и хроническом заболевании почек

Исследование AVERROES (аспирин против апиксабана), проводимое в общей популяции, было остановлено досрочно из-за более высо-

Таблица 3.

Характеристики антиаритмических препаратов для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями почек

Препарат	Связывание с белком	Элиминация	Выведение при диализе	Дозировка при ХЗП
Атенолол	5%	Выводится неизменным с мочой	Да	Дозу, возможно, требуется уменьшить
Пропранолол	>90%	Метаболизируется в печени	Нет	Креатинин сыворотки может увеличиться, но доза в коррективке не нуждается
Бисопролол	30%	50% выводится неизменным с мочой	Нет	Дозу, возможно, потребуется уменьшить при тяжёлом ХЗП
Метопролол	12%	Метаболизируется в печени	Да	Нет необходимости в снижении дозировки
Карведилол	99%	Выводится в основном с желчью и 16% с мочой	Нет	Особые рекомендации по коррекции дозы при почечной недостаточности отсутствуют
Лабеталол	50%	Неактивные метаболиты экскретируются с мочой (5%) и желчью	Нет	Рекомендуется снижение дозы у пожилых больных
Верапамил	90%	70% выводится с мочой и 16% с калом	Нет	Уменьшить дозу на 20-25% при КлКр <10 мл/мин, не удаляется при гемодиализе
Дилтиазем	70-80%	2-4% неизменного препарата выводится мочой	Нет	Использовать с осторожностью
Дигоксин	20-30%	Основной путь элиминации – почки (до 80%), 25-28% – выводится экстраренальным путём	Нет	Требуется адаптация дозы, контроль уровня препарата в сыворотке

Примечание: ХЗП – хроническое заболевание почек; КлКр – клиренс креатинина.

кого риска инсульта при лечении аспирином, но со сравнимым риском кровотечения в обеих группах [21]. Также на данный момент нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать терапию одним или двумя антиагрегантами для профилактики инсульта/тромбоэмболии при ФП среди пациентов с ХЗП G4, G5 или G5D, даже если ПОАК считаются нежелательными. Такие пациенты не нуждаются в сопутствующей анти-тромбоцитарной терапии, пока принимают антикоагулянты, если нет особых вторичных показаний (например, недавняя установка коронарного стента). Длительность одновременно проводимой одиночной или двойной анти-тромбоцитарной терапии у больных, принимающих антикоагулянты, должна быть минимизирована и рассчитана на индивидуальной основе, учитывая клинические факторы и тип стента [22].

**Окклюзия ушка левого предсердия при хроническом заболевании почек**

Ушко левого предсердия считается местом образования тромбов при большинстве тромбоэмболических событий при ФП. Поэтому, окклюзия ушка левого предсердия считается надёжным механизмом предупреждения кардиоэмболических инсультов, ассоциированных с этой аритмией, как в общей популяции, так и у лиц с ХЗП, особенно при наличии противопоказаний к долгосрочному приёму ПОАК [23].

**Восстановление синусового ритма**

Устранение ФП у пациентов с ХЗП может быть рассмотрено в индивидуальном порядке, но антикоагулянтная терапия при этом должна продолжаться с учетом риска инсульта (согласно CHADS2 или CHA2DS2-VASc) [1]. При этом следует учитывать продолжительность ФП, тяжесть симптомов, почечный клиренс (риск токсичности, диализуемость) и потенциальные противопоказания для приема ААП.

**Контроль частоты ритма**

Характеристики ААП для контроля частоты сердечных сокращений при ФП у пациентов с ХЗП представлены в таблице 3 [24, 25].

**Контроль синусового ритма**

Электрическая кардиоверсия (ЭКВ) является наиболее часто используемым методом восстановления синусового ритма (СР) у пациентов с персистирующей формой ФП. При этом риск рецидива аритмии возрастает по мере снижения СКФ, хотя восстановление СР может привести и к улучшению функции почек [26]. Как правило, изолированная ЭКВ не эффективна для сохранения СР и для этой цели используют терапию ААП (табл. 4.) [1] или катетерную абляцию.

**Модификация образа жизни**

Снижение массы тела, регулярные физические нагрузки, лечение обструктивного апноэ во время сна уменьшают тяжесть, причиняемую

Таблица 4.

Характеристики антиаритмических препаратов для поддержания синусового ритма при хронических заболеваниях почек

Препарат	Связывание с белком	Элиминация	Выведение при диализе	Дозировка при ХЗП	Особые дополнения при ХЗП
Флекаинид	40%	35% выводится неизменным с мочой	Нет	Уменьшить дозу, если СКФ <35 мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	Не применять при выраженных структурных поражениях сердца
Пропафенон	95%	38-50% выводится с мочой в виде активных метаболитов (1% - неизменным)	Нет	Рекомендуется тщательное мониторирование (при тяжёлом ХЗП начинать необходимо в стационаре)	Не применять при выраженных структурных поражениях сердца
Амиодарон	99%	Не выводится почками	Нет	Индивидуально, не диализируется, имеется много взаимодействий с другими препаратами	
Дронедарон	98%	6% выводится с мочой	Вероятно, не диализируется	Адаптации дозы не требуется при почечной недостаточности	Не использовать если ФВ <35% или недавно развилась ЗСН
Дофетилид	60-70%	80% – почками в неизменном виде или как неактивные/ минимально активные метаболиты	Неизвестно	Начальная доза подбирается индивидуально на основе КлКр, затем дальнейшая доза основывается с учетом КлКр и оценки QTc	Противопоказан при КлКр <20мл/мин
Соталол	Не связывается	70% экскретируется в неизменном виде с мочой	Да. Дать поддерживающую дозу после диализа или добавкой 80 мг после гемодиализа	Относительно противопоказан с учетом риска проаритмического эффекта; в редких случаях доза должна быть уменьшена в 2-4 раза при ХЗП	Относительно противопоказан с позиции риска проаритмических эффектов

Примечания: ХЗП – хроническое заболевание почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ – фракция выброса; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; КлКр – клиренс креатинина.

ФП в общей популяции [27]. Больные, находящиеся на гемодиализе, имеют риск нарушения дыхания во время сна в 4 раза выше, чем лица контроля, сопоставимые по возрасту, полу, расе и индексу массы тела.

#### Предупреждение внезапной сердечной смерти

Частота ВСС достигает 29-35% от всех причин смертности у пациентов, находящихся на гемодиализе [28]. Высокая частота ВСС объясняется наличием ряда отягощающих факторов в этой когорте пациентов, прежде всего, тяжёлыми электролитными нарушениями, поражением миокарда – базового субстрата возникновения жизнеопасных аритмий и блокад сердца.

Поэтому, важное значение в профилактике ВСС у таких больных, особенно у лиц с тяжёлой стадией ХЗП и низкой ( $\leq 35\%$ ) фракцией выброса левого желудочка, придаётся коррекции гомеостаза калия, своевременной имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов и электрокардиостимуляторов [29, 30].

Подводя итог необходимо подчеркнуть, что совместные усилия аритмологов, кардиологов, нефрологов, а также врачей общей практики могут существенно улучшить состояние пациентов с ХЗП, страдающих различными жизнеопасными нарушениями ритма и проводимости сердца и заметно продлить их жизнь [2].

*Н.Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Г.Г. Тарадин<sup>1,2</sup>, Е.С. Гасендич<sup>1</sup>, Д.С. Герасименко<sup>1</sup>, Е.А. Контовский<sup>1</sup>*

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

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

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Представленный обзор посвящен актуальной проблеме современной кардионефрологии – нарушениям сердечного ритма при хронических заболеваниях почек. Обсуждаются различные аспекты фибрилляции предсердий, выявляемой у 16-21% больных с заболеваниями почек. Отдельно затрагиваются мероприятия по профилактике инсульта при этой аритмии, в частности эффективность, режимы дозирования и безопасность антикоагулянтной терапии, включая варфарин, апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан. Затронута роль антитромбоцитарных препаратов и окклюзии ушка левого предсердия в предотвращении эмболических осложнений при хронических заболеваниях почек. Приведены сведения о восстановлении и контроле синусового ритма, а также контроле частоты сердечных сокращений при фибрилля-

ции предсердий. Особое внимание уделено детальной характеристике различных антиаритмических препаратов, используемых для лечения различных видов нарушений ритма сердца, с учётом их связывания с белками крови, путей элиминации, диализируемости и наиболее частых побочных эффектов. Подчёркнута важность профилактики внезапной сердечной смерти у больных с хроническими заболеваниями почек, которые ответственны за 29-35% случаев всех причин смертности у этой категории больных.

**Ключевые слова:** хронические заболевания почек, нарушения ритма сердца, профилактика инсультов, антикоагулянтная терапия, синусовый ритм, контроль ритма, контроль частоты сердечных сокращений, антиаритмические препараты, внезапная сердечная смерть.

*N.T. Vatutin<sup>1,2</sup>, G.G. Taradin<sup>1,2</sup>, E.S. Gasendich<sup>1</sup>, D.S. Gerasimenko<sup>1</sup>, E.A. Kontovskiy<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>SI «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk

## CHRONIC KIDNEY DISEASES AND CARDIAC ARRHYTHMIAS

The presented review concerns an actual problem of modern cardioneurology – cardiac rhythm disorders in chronic kidney diseases. The different aspects of atrial fibrillation registering in 16-21% patients with kidney diseases are discussed. Stroke prevention measures for this arrhythmia are separately affected, in particular efficiency, dosage regimens and safety of anticoagulant therapy including warfarin, apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban. The role of antiplatelet drugs and left appendage occlusion in embolic complication prevention in chronic kidney diseases is highlighted. The information about restoration and the control of sinus rhythm and the control of heart rate in atrial fibrillation is presented

here. A special attention is paid to detailed characteristics of various antiarrhythmic drugs used for treatment of different variants of cardiac rhythm disorders taking into account their protein binding, elimination routes, dialyzability and the most frequent side effects. It is emphasized the importance of sudden cardiac death prevention in patients with chronic kidney diseases, which are responsible for 29-35% cases of all-cause mortality in this patient population.

**Key words:** chronic kidney diseases, cardiac rhythm disorders, stroke prevention, anticoagulant therapy, sinus rhythm, rhythm control, heart rate control, antiarrhythmic drugs, sudden cardiac death.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Potpara T.S., Jokić V., Dagres N. et al. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (19): 2070-2083.
- Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J.-J. et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J.* 2018; 24: 2314-2325. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060
- Konstantinidis I., Nadkarni G.N., Yacoub R. et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 121-124. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6102
- Boriani G., Savelieva I., Dan GA. et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17: 1169-1196. doi: 10.1093/europace/euv202
- Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O. et al. Evolving impor-

- tance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158-169. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0
8. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort SG. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010; 159: 1102-1107. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027
  9. Zimmerman D., Sood M.M., Rigatto C. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3816-3822. doi: 10.1093/ndt/gfs416
  10. Shih C.J., Ou S.M., Chao P.W. et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2016; 133: 265-272. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294
  11. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (21): e1-76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022
  12. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Ladekola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016; 47: 895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
  13. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369 (22): 2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
  14. Qamar A, Bhatt DL. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11 (4): 200-202. doi: 10.1038/nrneph.2015.14
  15. Lau Y.C., Proietti M., Guiducci E. et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (13): 1452-1464. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057
  16. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016; 18: 37-50. doi: 10.1093/europace/euv304
  17. Bohm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481-2493. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
  18. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
  19. Doherty J.U., Gluckman T.J., Hucker W.J. et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871-898. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.024
  20. Kai AM, Vadivelu N, Urman RD et al. Perioperative considerations in the management of anticoagulation therapy for patients undergoing surgery. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23 (2): 13. doi: 10.1007/s11916-019-0747-3
  21. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817. doi: 10.1056/NEJMoa1007432
  22. Gibson C.M., Mehran R., Bode C. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594
  23. Reddy V.Y., Doshi S.K., Kar S. et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70 (24): 2964-2975. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021
  24. Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L. et al. beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 987-996. doi: 10.1681/ASN.2014040324
  25. Hoffmann K.J., Regardh C.G., Aurell M. et al. The effect of impaired renal function on the plasma concentration and urinary excretion of metoprolol metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 181-191.
  26. Schmidt M., Daccarett M., Rittger H. et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1092-1098. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069.x
  27. Li L., Wang Z.W., Li J. et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014; 16: 1309-1314. doi: 10.1093/europace/euu066
  28. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572-586. doi: 10.1038/ki.2011.223
  29. Wong M.C., Kalman J.M., Pedagogos E. et al. Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease: highest incidence in the long interdialytic period. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2047-2055. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.033
  30. Nakhoul G.N., Schold J.D., Arrigain S. et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1119-1127. doi: 10.2215/CJN.11121114

УДК 616-001:004.94  
DOI: 10.26435/UC.V0I3(32).329

Ю.И. Стрельченко

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

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАВМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (СОБСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Донецкий регион всегда печально лидировал по уровню травматизма среди стран СНГ и Европы (производственный и дорожно-транспортный травматизм) (Ельский В.Н., 1994-2014; Зяблицев С.В., 2005-2014; Золотухин С.Е., 2000-2018) [1, 2]. Резко возросло количество травм в связи с продолжающимися боевыми действиями в Донбассе (OSCE, 2015-2018; Городник Г.А., 2015-2018; Золотухин С.Е., 2015-2018) [3]. Патогенез травматической болезни остаётся сложной и не до конца изученной проблемой, тем более что каждые три года научные данные устаревают, а каждые пять лет – пересматриваются. Для его изучения необходимы валидные модели травм различного генеза. Одной из актуальнейших проблем медицины Донбасса остаётся шахтный травматизм и взрывная шахтная травма. Однако характерные повреждения встречаются во всём мире и при террористических атаках (взрывы в закрытых пространствах, например, в метро), сейсмических стихийных бедствиях. Ведущее звено патогенеза взрывной шахтной травмы – синдром длительного раздавливания.

На данном этапе в литературе накопилось достаточно количество описанных моделей травм. Однако большинство исследователей уделяют внимание лишь одному виду травматизма (ожоговая, черепно-мозговая, электротравма) и лишь некоторые изучают политравму (Ельский В.Н., 1994-2014; Зяблицев С.В., 2005-2014; Золотухин С.Е., 2000-2018). Нами не найдено статей, в которых бы анализировались различные модели травмы в зависимости от их сильных и слабых сторон.

Кафедра патофизиологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» вот уже более пятидесяти лет занимается изучением травмы различного генеза [4, 5]. За это время накопился достаточный багаж знаний и моделей. Однако он слабо освещён

в публикациях, так как методикам моделирования уделялось место лишь в главах диссертаций. На современном этапе развития доказательной медицины становится ясно, что экспериментальная модель должна быть воспроизводима в других лабораториях и методам моделирования сейчас уделяется большое внимание. В связи с этим автором были собраны разработанные на кафедре методы моделирования травм различного генеза для их дальнейшего анализа и сравнения с данными литературы. Автор владеет всеми описанными методиками, в некоторых является соавтором.

### ЦЕЛЬ

Проанализировать сильные (положительные) и слабые (отрицательные) стороны моделей травмы различного генеза.

### ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ И ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы и сравнены методики и модели травм различного генеза, разработанные на кафедре патологической физиологии и данные литературы.

Основная задача моделирования любой травмы – это стандартизация. Стандартизация синдрома длительного раздавливания была решена на кафедре патологической физиологии и в Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии (ныне Республиканский травматологический центр). Синдром длительного раздавливания моделировали раздавливанием мягких тканей задних конечностей крыс в течение четырёх часов в станках, предложенных В.Н. Ельским [1, 6, 7] с манометрическим контролем силы раздавливания (ключевой момент). Время четыре часа выбрано не случайно – это среднее время, проходящее от обрушения породы до освобождения бригадой горноспасателей пострадавшего из-под завала. Сила давления со-

ставляла от четырёх до шести (в зависимости от необходимой тяжести шока) кг / см<sup>2</sup> на поверхность 12 см<sup>2</sup>. Данные показатели были подобраны эмпирически, так как они вызывали полный комплекс морфофункциональных изменений, характерных для травматического шока тяжелой степени с летальностью 75-80% [8].

В некоторых исследованиях (С.Е. Золотухин и соавторы) для моделирования дополнительной эндогенной интоксикации накладывали турникет (лигатура из круглой резины) на область верхней трети передних конечностей крыс [1].

Также тяжелую механическую травму и шок моделировали с помощью модифицированного метода Кеннона (нанесение 50 ударов электромагнитным ударником по бедрам силой 250 Н/см<sup>2</sup>) [1].

По данным литературы [9] синдром длительного раздавливания моделируется на кроликах и собаках путем наложения жгута, затягивания тонкой резиновой трубки на конечности на длительный промежуток времени (восемь часов). Данный способ обладает существенными недостатками: трудность выполнения, множество подготовительных манипуляций, затруднение при снятии жгута с отекающей конечности животного и наличие странгуляционной борозды, в связи с чем не обеспечивается приближение модели к реальным условиям травмы. Также описаны способы моделирования синдрома длительного раздавливания с помощью хомутов различного размера [10]. Однако и при их использовании невозможно стандартизировать силу сдавления.

Моделирование комбинированной взрывной шахтной травмы представляет собой сложную техническую задачу, которая была решена на кафедре патологической физиологии (Г.К. Кривобок и соавторы) созданием модели, максимально приближенной к реальным производственным условиям [2]. Данная модель была испытана в Научно-исследовательском институте взрывозащищенного и рудничного электрооборудования с опытно-экспериментальным производством. Модель включала взрывную камеру с моделированием шахтных производственных факторов (ключевой момент), контузионную (в том числе черепно-мозговую), ожоговую и электрическую травму с токсическим компонентом (угольная пыль от 56 до 68 г/м<sup>3</sup>, окись углерода 5%, углекислый газ 5%, метан от 8% до 8,4%, продукты неполного сгорания цитотоксических насыщенных углеводородов).

Во время взрыва избыточное давление в камере составляло от 0,4 до 0,7 атм., температура пламени равнялась до 2000°C при экспозиции от 60 до 90 миллисекунд.

Внутри взрывной камеры располагались средства имитации шахтного микроклимата, устройство для моделирования шахтной преморбидной физической нагрузки в течение 90 минут (барабан-тредбан), сиффон (для моделирования отдельного контузионного компонента взрывной шахтной травмы) [11].

Электротравма моделировалась с помощью реле электрического тока, подающим напряжением 50 вольт, частотой 50 Гц и экспозицией в 1 секунду. Электрическими контактами служила медная решётка, на которой находилось животное [12, 13].

Ожоговый компонент взрывной шахтной травмы моделировался с помощью специального домика с отверстием, соответствующим от 5% до 10% площади тела (именно такие ожоги по площади характерны для горнорабочих угольных шахт). Также был разработан специальный способ (Ю.И. Стрельченко и соавторы), позволяющий стандартизировать площадь и степень ожога (эпидермальные и поверхностные дермальные ожоги, также характерные для шахтных взрывов и аварий газового оборудования на производстве). Ожоги осуществляли открытым пламенем (газ пропан в смеси с кислородом, температура горения до 2000°C) с расстояния 15 мм и временем экспозиции три секунды, ожоговое повреждение составляло от 5% до 10% площади тела [14-17].

Для моделирования ожоговых поражений в литературе представлено множество вариантов термических агентов [18-21]: электромагнитное инфракрасное излучение, стеклянная пробирка с горячей водой, непосредственное погружение части тела животного в воду, нагретую до температуры 65-100°C, сухой воздух с температурой 500°C. Все приведенные способы не позволяют точно регулировать глубину и качество повреждения тканей, что ухудшает стандартизацию экспериментов и они далеки от реальных условий получения производственных ожогов. Некоторые способы сложны в воспроизведении и дорогостоящи (ожог лазером).

Черепно-мозговую травму на кафедре патофизиологии, а также в Центральной научно-исследовательской лаборатории моделировали по методу С.В. Зяблицева. В Научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии (ныне Республиканский травматологический центр) – по методу С.Е. Золотухина с присоединением челюстной и челюстно-мозговой травмы (последняя модель практически не имеет интеллектуальных аналогов в литературе).

Согласно модели С.В. Зяблицева [22-24] груз заранее известной массы свободно падал вдоль



направляющей трубки (диаметром 1 см и высотой 65 см), которая устанавливалась строго вертикально. Голова животного фиксировалась на полу из твердой резины. Груз падал на свод черепа животного строго в заданном месте. Площадь удара равнялась 0,5 см<sup>2</sup>. Энергия удара зависела от массы груза и высоты, с которой падал груз. Таким образом, осуществлялась стандартизация методики – все животные получали одинаковую по силе удара и месту приложения силы травму.

Преимуществами метода являются, с одной стороны, простота и лёгкая воспроизводимость, а с другой – широкая возможность изменения степени тяжести травмы за счёт изменения силы удара. Последнее зависит от высоты и массы падающего груза. Для отработки оптимальной силы удара были подобраны пять грузов возрастающей массы (от 34,5 г до 98,5 г), которые при свободном падении с высоты 65 см развивали энергию удара от 0,22 Дж до 0,627 Дж. При этом энергия удара грузом № 3 массой 66,7 г составила 0,425 Дж, что вызвало при данной модели травмирования гибель 42,9% животных за 48 часов после травмы (среднетяжелая черепно-мозговая травма).

При такой модели у животных имела место закрытая черепно-мозговая травма при наличии кожной гематомы и перелома костей свода черепа без смещения; тяжелой степени, с наличием размозжения коры теменных и височных долей (в зоне удара) и основы лобных и височных долей (в зоне «противоудара»); повреждения вещества головного мозга в виде диффузных мелкоточечных кровоизлияний; «оболочечной» гематомы в зоне удара.

По методике С.Е. Золотухина травму черепа моделировали нанесением одного удара с помощью пружинного ударника. Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по черепу составляла 780 Н/см<sup>2</sup> [25-28].

При отработке методики моделирования посттравматической реакции все параметры силы и частоты ударов подбирали экспериментально, изучая частоту летальности, продолжительность жизни и исследуя морфологические изменения в области травмы черепа и мозга крыс. На окончательном этапе разработки модели морфологические исследования показали, что при описанном способе моделирования черепно-мозговой травмы перелома костей черепа не наступает. Вскрытие головного мозга у животных через 4 часа после травмы выявляло наличие отдельных незначительных по размерам поднадкостничных, субдуральных, эпидуральных гематом. Гематом на основании черепа, участков размозжения мозговой ткани в

области удара (коры и височных долей) и отека ткани гипофиза не было. В зоне противоудара – в основании лобных и височных долей мозга имелись незначительные повреждения в виде диффузных мелкоточечных кровоизлияний. В целом, травма мозга идентифицировалась как черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести. Все крысы после травмы выживали (наблюдение два месяца).

Переломы костей нижней челюсти моделировали нанесением одного удара по защищенному черепу с помощью пружинного ударника. Предварительно череп крысы фиксировали в специальном устройстве. Сила удара по шлему составляла 1325 Н/см<sup>2</sup>. Увеличение силы удара по шлему на этой модели травмы, по сравнению с моделируемой черепно-мозговой травмой, было связано с необходимостью достижения цели двухстороннего перелома костей нижней челюсти крыс с вероятностью не менее 85%. Большая чем 1325 Н/см<sup>2</sup> сила удара по черепу увеличивала тяжесть черепно-мозговой травмы до уровня средней тяжести.

Сочетанную челюстно-мозговую травму моделировали с помощью уже описанного механизма. В самом механизме использовали пружину, которая обеспечивала силу удара по черепу, равную 780 Н/см<sup>2</sup> (травма мозга). После воспроизведения повреждения череп крысы закрывали ватной прокладкой и шлемом, ставили более жесткую пружину ударного механизма, обеспечивающую силу удара, равную 1325 Н/см<sup>2</sup>, меняли мягкий валик на жесткий и снова с помощью ударного механизма производили удар (травма челюсти).

В литературных источниках описано несколько способов моделирования черепно-мозговых травм [24, 29]: жидкостно-перкуSSIONная травма мозга, модель контролируемого коркового повреждения, ударного ускорения и травма инерционного ускорения. Однако им присущи и существенные недостатки – недостаточная стандартизация, быстрое спонтанное восстановление функций головного мозга, повреждения чаще носят диффузный, а не локальный характер, технические сложности в моделировании травмы, и большая вероятность переломов черепа при моделировании тяжелой черепно-мозговой травмы. Само моделирование такими методиками отдалено от реальных условий получения черепно-мозговой травмы (скальпирование, трепанация, воздействие на твердую оболочку головного мозга).

## Выводы

Основные преимущества всех описанных моделей, разработанных на кафедре патофизиологии (в отличие от моделей, описанных в литера-

туре) – это стандартизация методик по всем показателям и приближение их к реальным условиям получения травм на производстве, относительная простота в конструировании и использовании (исключение – модель взрывной шахт-

ной травмы). Однако и её компоненты могут быть легко смоделированы по отдельности.

Надеемся, что данная работа будет полезна молодым исследователям для выбора той или иной модели травмы и лабораторного животного.

**Ю.И. Стрельченко**

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

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАВМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (СОБСТВЕННЫЕ РАЗРАБОТКИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Данная статья посвящена обзору собственных разработок по моделированию травм различного генеза и их сравнение с данными литературы по этой же проблеме. Проведен анализ сильных (положительных) и слабых (отрицательных) сторон каждой модели. Надеемся, что данная работа будет полезна молодым исследователям для выбора той или иной модели травмы и лабораторного животного. В свою очередь, проведенный анализ показал, что большинство моделей не совсем адекватны реальным условиям че-

ловеческого травматизма, тем более что полученные лабораторные показатели и методы терапии на лабораторных животных на современном этапе развития медицины практически нельзя интерпретировать на организм человека. Они лишь могут быть основанием для рекомендации к клинической апробации лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** травма, моделирование, патогенез.

**Y.I. Strelchenko**

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

**MODELING TRAUMAS OF VARIOUS GENESIS (OUR OWN DEVELOPMENTS AND LITERATURE REVIEW)**

This article is devoted to a review of our own developments in modeling traumas of various genesis and their comparison with literature data on the same problem. The analysis of the strengths (positive) and weak (negative) sides of each model was performed. We hope that this work will be useful to young researchers for choosing one or another model of trauma and a laboratory animal. In turn, the analysis showed that most of the models

are not quite adequate to the real conditions of human traumas, especially since the obtained laboratory indicators and methods of therapy on laboratory animals at the present stage of development of medicine cannot practically be interpreted on the human body. They can only be the basis for recommending clinical trials of drugs.

**Key words:** trauma, modeling, pathogenesis.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е., Крюк Ю.Я., Шпаченко Н.Н., Длугоканский Д.М., Ельский А.В. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. Донецк; 2002. 359.
2. Ельский В.Н., Гусак В.К., Кривобок Г.К., Талалаенко А.Н., Фисталь Э.Я. Взрывная шахтная травма. Донецк; 2002. 170.
3. Городник Г.А. Патогенез боевой травмы (обзор литературных данных). Архив клинической и экспериментальной медицины. 2015; 24 (1): 51-57.
4. Ельский В.Н., Зяблицев С.В., Крюк Ю.Я., Кривобок Г.К., Золотухин С.Е., Колесникова С.В., Пищулина С.В., Антонов Е.В., Сидун М.С., Заведя Т.Л., Стрельченко Ю.И. Патофизиология травмы (обзор экспериментального коллективного исследования проблемы за 40 лет). Вісник морфології. 2015; 21 (1): 242-251.
5. Ельский В.Н., Крюк Ю.Я., Кривобок Г.К., Золотухин С.Е.,

**REFERENCES**

1. El'skii V.N., Klimovitskii V.G., Zolotukhin S.E., Kryuk Yu.Ya., Shpachenko N.N., Dlugokanskii D.M., El'skii A.V. Izbrannye aspekty patogeneza i lecheniya travmaticheskoi bolezni. Donetsk; 2002. 359 (in Russian).
2. El'skii V.N., Gusak V.K., Krivobok G.K., Talalaenko A.N., Fistol' E.Ya. Vzryvnaya shakhtnaya travma. Donetsk; 2002. 170 (in Russian).
3. Gorodnik G.A. Patogenez boevoi travmy (obzor literaturnykh dannyykh). Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny. 2015; 24 (1): 51-57 (in Russian).
4. El'skii V.N., Zyablitsev S.V., Kryuk Yu.Ya., Krivobok G.K., Zolotukhin S.E., Kolesnikova S.V., Pishchulina S.V., Antonov E.V., Sidun M.S., Zavedeya T.L., Strel'chenko Yu.I. Patofiziologiya travmy (obzor eksperimental'nogo kollektivnogo issledovaniya problemy za 40 let). Visnik morfologii. 2015; 21 (1): 242-251 (in Russian).
5. El'skii V.N., Kryuk Yu.Ya., Krivobok G.K., Zolotukhin S.E.,

- Пищулина С.В., Сидун М.С., Заведя Т.Л., Стрельченко Ю.И. Экспериментальное коллективное исследование патофизиологии травмы за 40 лет. Университетская клиника. 2016; 12 (1): 65-69.
6. Ельський В.Н., Колесникова С.В., Стрельченко Ю.И. Методи і експериментальне дослідження впливу введення ліпосом у інтактних живих тварин. В кн.: Патогенетическа корекція нанопрепаратом ліпосом ліпидної пероксидації при синдромі довготривалого роздавлювання. Донець: «Каштан»; 2012: 52-61.
  7. Нигуляну В.И., Ельський В.Н., Криворучко Б.И., Зорькин А.А. Синдром довготривалого роздавлювання. Кишинев: Штиинца; 1984. 222.
  8. Зяблицев С.В., Ельський В.М., Стрельченко Ю.И., Піщуліна С.В. Механізми і стадійність порушень, які зумовлюють розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Вісник морфології. 2014; 20 (2): 318-324.
  9. Туркменов М.Т. Принципы физиологического моделирования и результаты изучения некоторых угрожающих состояний в эксперименте. Фрунзе: «Илим»; 1975: 87-88.
  10. Исмагилов Ф.А. Патент RU 2341831 G09B23/28. Способ моделирования синдрома длительного раздавливания у лабораторных животных; 2001.
  11. Смолякова Т.В., Стрельченко Ю.И. Удосконалення пристрою для дослідження впливу змін барометричного тиску на організм. Перший незалежний научний вестник. 2015; 5: 17-20.
  12. Ельський В.Н., Кривобок А.Г., Антонов Е.В. и др. Системная гемодинамика при комбинированном действии факторов шахтного взрыва и электрического тока в эксперименте. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (2): 80-83.
  13. Ельський В.М., Кривобок Г.К., Бондаренко Н.М. та ін. Вплив електричного струму на системну гемодинаміку при експериментальній вибуховій шахтній травмі. Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). 2010; 14 (2): 165-169.
  14. Ельський В.М., Кривобок Г.К., Крюк Ю.Я. та ін. Патент України на полезную модель № 52390. Спосіб моделювання дозованого термічного опіку МПК G09B 23/28 (2006.01); 2010.
  15. Стрельченко Ю.И., Антонов Е.В., Колесникова С.В. Моделирование производных термических опіков. Питання експериментальної та клінічної медицини (збірник статей). 2012; 16 (2): 128-132.
  16. Ельський В.М., Кривобок Г.К., Стрельченко Ю.И. Моделирование дозованого термічного опіку у лабораторних тварин для розробки ефективних методів лікування. Питання судової медицини та експертної практики. 2010; 10: 102-104.
  17. Strelchenko Yu.I., Linchevskaya L.P., Bondarenko N.N., Pishulina S.V. Thermal burns and state of central nervous and neuroendocrine systems by the polarized-light influence. Университетская клиника. 2015; 11 (1): 75-78.
  18. Андреев С.В. Моделирование заболеваний. Москва: Медицина; 1973. 336.
  19. Шарлот Ю.М., Карханян Н.П., Борский О.Б., Зюзьгин Н.И. Патент РФ № 2027143 на изобретение. Устройство для моделирования термического ожога у лабораторных животных; 2001.
  20. Моновоцв И.А., Лазаренко В.А., Блинков Ю.Ю., Лазарев Е.В. Патент РФ 2210118. Способ моделирования ожоговой травмы в эксперименте у животных; 08.10.01.
  21. Колсанов А.В., Алипов В.В., Лебедев М.С., Добрейкин Е.А., Лимарева Л.В. Патент РФ 2472232. Способ моделирования термической ожоговой раны кожи у лабораторных животных; 24.03.11.
  22. Jelsky V., Zyablitsev S., Strelchenko I. et al. The critical terms of cranial-cerebral traumatic illness course. Journal of Neurotrauma. Abstracts from the 11th-Symposium of the International Neurotrauma society. 2014, March 19-23. Budapest; 2014: 15.
  23. Ziablitsev S.V., El'skiy V.N., Pischulina S.V., Strelchenko Yu.I. Eksperimental'noe kollektivnoe issledovanie patofiziologii travmy za 40 let. Universitetskaya klinika. 2016; 12 (1): 65-69 (in Russian).
  6. El'skii V.N., Kolesnikova S.V., Strel'chenko Yu.I. Metody i eksperimental'noe issledovanie vliyaniya vvedeniya liposom u intaktnykh zhivotnykh. V kn.: Patogeneticheskaya korrektsiya nanopreparatom liposom lipidnoi peroksidatsii pri sindrome dlitel'nogo razdavlivaniya. Donetsk: «Kashtan»; 2012: 52-61 (in Russian).
  7. Nigulyanu V.I., El'skii V.N., Krivoruchko B.I., Zor'kin A.A. Sindrom dlitel'nogo razdavlivaniya. Kishinev: Shtiintsa; 1984. 222 (in Russian).
  8. Zyablitsev S.V., El's'kii V.M., Strel'chenko Yu.I., Pishchulina S.V. Mekhanizmi i stadiinist' porushen', yaki zumovlyuyut rozvitok sindromu endogennoi intoksikatsii. Visnik morfologii. 2014; 20 (2): 318-324 (in Ukrainian).
  9. Turkmenov M.T. Printsipy fiziologicheskogo modelirovaniya i rezul'taty izucheniya nekotorykh ugrozhayushchikh sostoyanii v eksperimente. Frunze: «Ilim»; 1975: 87-88 (in Russian).
  10. Ismagilov F.A. Patent RU 2341831 G09B23/28. Sposob modelirovaniya sindroma dlitel'nogo razdavlivaniya u laboratornykh zhivotnykh; 2001 (in Russian).
  11. Smolyakova T.V., Strel'chenko Yu.I. Udoskonalennya pristroyu dlya doslidzhennya vplyvu zmin barometrichnogo tisku na organizm. Pervyi nezavisimyi nauchnyi vestnik. 2015; 5: 17-20 (in Ukrainian).
  12. El'skii V.N., Krivobok A.G., Antonov E.V. i dr. Sistemnaya gemodinamika pri kombinirovannom deistvii faktorov shakhtnogo vzryva i elektricheskogo toka v eksperimente. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. 2009; 4 (2): 80-83 (in Russian).
  13. El's'kii V.M., Krivobok G.K., Bondarenko N.M. ta in. Vpliv elektrichnogo strumu na sistemnu gemodinamiku pri eksperimental'nii vibukhovii shakhtnii travmi. Pitannya eksperimental'noi ta klinichnoi meditsini (zbirnik statei). 2010; 14 (2): 165-169 (in Ukrainian).
  14. El's'kii V.M., Krivobok G.K., Kryuk Yu.Ya. ta in. Patent Ukrainy na poleznuyu model' № 52390. Sposib modelyuvannya dozovanogo termichnogo opiku MPK G09B 23/28 (2006.01); 2010 (in Ukrainian).
  15. Strel'chenko Yu.I., Antonov E.V., Kolesnikova S.V. Modelyuvannya virobnychikh termichnikh opikov. Pitannya eksperimental'noi ta klinichnoi meditsini (zbirnik statei). 2012; 16 (2): 128-132 (in Ukrainian).
  16. El's'kii V.M., Krivobok G.K., Strel'chenko Yu.I. Modelyuvannya dozovanogo termichnogo opiku u laboratornykh tvarin dlya rozrobki effektivnih metodivlikuvannya. Pitannya sudovoї meditsini ta ekspertnoi praktiki. 2010; 10: 102-104 (in Ukrainian).
  17. Strelchenko Yu.I., Linchevskaya L.P., Bondarenko N.N., Pishulina S.V. Thermal burns and state of central nervous and neuroendocrine systems by the polarized-light influence. Universitetskaya klinika. 2015; 11 (1): 75-78.
  18. Andreev S.V. Modelirovanie zabolevanii. Moskva: Meditsina; 1973. 336 (in Russian).
  19. Sharlot Yu.M., Karkhanin N.P., Borskii O.B., Zyuz'gin N.I. Patent RF № 2027143 na izobretenie. Ustroistvo dlya modelirovaniya termicheskogo ozhoga u laboratornykh zhivotnykh; 2001 (in Russian).
  20. Monovtsov I.A., Lazarenko V.A., Blinkov Yu.Yu., Lazarev E.V. Patent RF 2210118. Sposob modelirovaniya ozhogovoi travmy v eksperimente u zhivotnykh; 08.10.01. (in Russian)
  21. Kolsanov A.V., Alipov V.V., Lebedev M.S., Dobreikin E.A., Limareva L.V. Patent RF 2472232. Sposob modelirovaniya termicheskoi ozhogovoi rany kozhi u laboratornykh zhivotnykh; 24.03.11. (in Russian)
  22. Jelsky V., Zyablitsev S., Strelchenko I. et al. The critical terms of cranial-cerebral traumatic illness course. Journal of Neurotrauma. Abstracts from the 11th-Symposium of the International Neurotrauma society. 2014, March 19-23. Budapest; 2014: 15.
  23. Ziablitsev S.V., El'skiy V.N., Pischulina S.V., Strelchenko U.I., Antonov E.V., Sudilovskaya U.L., Khudoley S.A..

- U.I., Antonov E.V., Sudilovskaya U.L., Khudoley S.A.. The dynamics of biochemical markers of enzyomoemia and middle-weight molecules in the early post-traumatic period of brain injury. *Journal of Health Sciences*. 2014; 04 (01): 297-302.
24. Ельский В.Н., Зяблицев С.В. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: «Новый мир»; 2008. 140.
25. Стрельченко Ю.И., Пономаренко Т.В. Экспериментальное обоснование применения кверцетина при черепно-мозговой травме. *Доброхотовские чтения: Материалы II междисциплинарной научной конференции*. Махачкала; 2017: 170-173.
26. Крюк Ю.Я., Ельский В.Н., Линчевская Л.П., Бондаренко Н.Н., Пищулина С.В., Стрельченко Ю.И., Фабер А.И., Есаулов А.Д. Эффективность миакальцика при лечении остеопоретических крыс с тяжелой черепно-мозговой травмой по данным изменения отдельных показателей кальциевого обмена и цитокинов. *Актуальные вопросы реабилитологии и педагогики: сборник научных трудов*. 2018; 4 (2): 247-257.
27. Крюк Ю.Я., Золотухин С.Е., Стрельченко Ю.И., Нечепорчук А.В. Экспериментальная черепно-мозговая травма и фармакотерапия кверцитином. *Университетская клиника*. 2015; 11 (2): 47-51.
28. Крюк Ю.Я., Золотухин С.Е., Стрельченко Ю.И., Нечепорчук А.В. Черепно-мозговая травма и фармакотерапия кверцитином. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2015; 24 (1): 30-33.
29. Радьков И.В., Лаптев В.В., Плехова Н.Г. Технологии моделирования диффузной черепно-мозговой травмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27744>
- The dynamics of biochemical markers of enzyomoemia and middle-weight molecules in the early post-traumatic period of brain injury. *Journal of Health Sciences*. 2014; 04 (01): 297-302.
24. El'skii V.N., Zyablitsev S.V. Modelirovanie cherepno-mozgovoï travmy. Donetsk: «Novyi mir»; 2008. 140 (in Russian).
25. Strel'chenko Yu.I., Ponomarenko T.V. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya kvetsitina pri cherepno-mozgovoï travme. *Dobrokhotovskie chteniya: Materialy II mezhdistsiplinarnoi nauchnoi konferentsii*. Makhachkala; 2017: 170-173 (in Russian).
26. Kryuk Yu.Ya., El'skii V.N., Linchevskaya L.P., Bondarenko N.N., Pishchulina S.V., Strel'chenko Yu.I., Faber A.I., Esaulov A.D. Effektivnost' miakal'tsika pri lechenii osteoporeticheskikh krysv s tyazheloi cherepno-mozgovoï travmoy po dannym izmeneniya ot del'nykh pokazatelei kal'tsievogo obmena i tsitokinov. *Aktual'nye voprosy reabilitologii i pedagogiki: sbornik nauchnykh trudov*. 2018; 4 (2): 247-257 (in Russian).
27. Kryuk Yu.Ya., Zolotukhin S.E., Strel'chenko Yu.I., Nepochuk A.V. Eksperimental'naya cherepno-mozgovaya travma i farmakoterapiya kvetsitinom. *Universitetskaya klinika*. 2015; 11 (2): 47-51 (in Russian).
28. Kryuk Yu.Ya., Zolotukhin S.E., Strel'chenko Yu.I., Nepochuk A.V. Cherepno-mozgovaya travma i farmakoterapiya kvetsitinom. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2015; 24 (1): 30-33 (in Russian).
29. Rad'kov I.V., Laptev V.V., Plekhova N.G. Tekhnologii modelirovaniya diffuznoi cherepno-mozgovoï travmy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27744> (in Russian).

УДК 616.346.2-089.87-035.7:618.1-053.8

А.Г. Гринцов, А.Б. Матийцев, Г.Г. Пилюгин, А.А. Христуленко

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

## ПЕРИАППЕНДИЦИТ КАК ПРИЧИНА НЕОБОСНОВАННОГО УДАЛЕНИЯ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Аппендицит является одним из наиболее распространенных острых хирургических состояний брюшной полости, а аппендэктомия является одной из наиболее часто выполняемых операций во всем мире [1]. Риск подвергнуться аппендэктомии значительно выше у женщин, чем у мужчин и составляет 23% против 12% [2]. Внедрение новых диагностических принципов эхографии и компьютерной томографии органов брюшной полости позволило снизить количество необоснованных аппендэктомий до 8,7% [3]. В тоже время, развитие методов визуализации часто приводит к несвоевременной диагностике в отделении неотложной хирургии, а в дальнейшем и развитию осложнений. Диагностика острого аппендицита при нетипичных клинических признаках трудна и сопряжена с «подводными камнями». Данный диагноз носит клинический характер, однако окончательный диагноз при данном заболевании выносит патологоанатом уже после оперативного вмешательства. Важность сохранения червеобразного отростка обусловлена его иммунорецепторной ролью. Хотя функция органа до конца не изучена, тем не менее специальными исследованиями доказано, что расположенный на стыке двух отделов кишечника аппендикс по принципу обратной связи оказывает регулирующее влияние на полноту ферментного расщепления продуктов питания. Следует отметить, что у лиц молодого и зрелого возраста отросток богат лимфоидной тканью и другими элементами, поэтому его удаление может привести к дисбалансу как в системе пищеварения, так и в иммунной системе в целом.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные острому аппендициту, остается много нерешенных проблем. Среди них одно из ведущих мест занимает вопрос необоснованного удаления неизмененного отростка особенно у женщин репродуктивного возраста.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить причины, приведшие к удалению неизмененного червеобразного отростка у женщин репродуктивного возраста.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы результаты 214 гистологических исследований удаленных червеобразных отростков у женщин репродуктивного возраста. Морфологически установлено, что в 182 удаленных червеобразных отростках имеет место воспалительный процесс, который распространялся на все слои стенки последнего и сопровождался как катаральными, так и дегенеративными поражениями вплоть до перфорации стенки. Эти случаи острого аппендицита в дальнейшем были исключены из исследования. Вместе с тем, в 32 случаях воспалительный процесс отсутствовал в слизистой и подслизистой оболочках. В дальнейшем на основании анализа истории болезни пациенты были разделены на две группы: первая группа – 18 больных, которые обратились в urgentном порядке по поводу острой боли в правой воздушной области, последние до операции были расценены как аппендикулярные. Во второй группе – 14 больных, у которых показанием к оперативному вмешательству явилась острая гинекологическая патология, а аппендэктомия выполнена симультанно с гинекологическими операциями, причем изменения в отростке расценивались оперирующим хирургом как вторичный аппендицит. В дальнейшем проводился анализ историй болезни по возрасту, характеру и продолжительности симптомов, данным эхографии и видеолапароскопии. Группы были сопоставимы. В работе микроскопически изучалась степень и протяженность воспалительного процесса в стенке удаленного червеобразного отростка.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ морфологических изменений в удаленных отростках показал, что в первой группе в 11 случаях воспалительный процесс распространялся только лишь на серо-

зу и субсерозу и был представлен в виде эозинофилов и лимфоцитов, у двух был ограничен наружной мышечной пластинкой, в 7 – отмечено незначительное проникновение эозинофилов в мышечный слой, что составило  $3,4 \pm 1,2$  эозинофила/мм<sup>2</sup>. Возраст пациенток колебался от 22 до 45 лет. При поступлении у 7-женщин первой группы отмечалась тошнота, у 6 – рвота, у всех больных отмечалась болезненность при пальпации в правой подвздошной области, причем более чем у половины она переместилась из эпигастриальной либо параумбиликальной области, которая сопровождалась мышечным напряжением. Симптомы раздражения брюшины были сомнительны, ближе к положительным. Показанием к госпитализации у больных II группы явилась острая гинекологическая патология. Средняя продолжительность симптомов в I группе составила 2,5 дня, тогда как во II – 4,2 дня. В предоперационном периоде всем больным выполнен анализ крови (количество лейкоцитов у 13 из них было повышено, а максимальное значение составило 13,4 Г/л), микроскопия мочи показала у 8 больных повышенное содержание лейкоцитов до 15-20 в поле зрения. Только 5 женщин I группы прошли ультразвуковое сканирование, при котором у одной обнаружена жидкость в брюшной полости, тогда как у 4 эхографически патологии не выявлено. Все это и явилось показанием к диагностической лапароскопии. Во второй группе показанием к оперативному вмешательству у 4 больных явилась апоплексия яичника, у 4 – напряженная киста правого яичника, у 3 – хронический сальпингит с образованием пиосальпинкса справа, и у 3 – внематочная беременность, причем у двух из них имел место местный серозный перитонит. Среднее время до операции в обеих группах составило менее 12 часов. Перед операцией за 30 минут все пациенты получали цефалоспорины 1,0 г и метронидазол 500 мл. внутривенно. Оперативное вмешательство выполнено лапароскопически под эндотрахеальным наркозом. Во время операции при осмотре органов брюшной полости выявлено расширение сосудов серозной оболочки отростка и данные изменения послужили показанием к аппендэктомии. В трех случаях имел место спаечный процесс органов малого таза II-III ст., причем в одном случае аппендикс был спаян с маточной трубой, и в одном случае имела место внематочная беременность. Больным второй группы по показаниям произведены следующие операции: удаление правой маточной трубы в связи с наличием в просвете последней плода, коагуляция кровотокающих сосудов яичника, обусловленного апоплексией, органосохраняющая операция при удалении

кисты яичника, удаление правой маточной трубы. В I группе у 4 больных выполнен сальпингоовариолизис, забор выпота из брюшной полости, дальнейшая микроскопия и ПЦР исследования. Всем больным этой группы симультанно выполнена аппендэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, среднее пребывание больных после операции составило 2,7 койко-дня – в I группе и 4,8 во II. Следует отметить, что у 5 больных I группы симптомы исчезли после операции на вторые сутки и новые симптомы не появились. После получения гистологического ответа всем больным было назначено амбулаторное обследование с целью выявления причины серозита червеобразного отростка. У 2 больных I группы по данным компьютерной томографии с контрастированием обнаружена болезнь Крона.

Аппендицит является наиболее распространенной причиной острой боли в животе и требует хирургического вмешательства. Около 8% населения европейских стран в течение всей жизни прооперированы по поводу острого аппендицита, в тоже время в Великобритании заболеваемость составляет 52 на 100000 населения [4]. Литературные данные свидетельствуют о снижении необоснованных аппендэктомий в связи с увеличением использования методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование и компьютерная томография перед операцией [5]. Лапароскопия также является полезным диагностическим дополнением и позволяет полностью осмотреть органы брюшной полости, особенно малого таза у женщин репродуктивного возраста. Серозный аппендицит – это гистопатологический диагноз, который характеризуется воспалительной реакцией на поверхности червеобразного отростка и требует диагностических мероприятий, направленных на определение непосредственно источника воспаления. Наши исследования показали, что воспаление в червеобразном отростке распространялось в первой группе только лишь на слизистую и подслизистую оболочки в 11 случаях, и, следовательно, не могло являться причиной болевого синдрома у данной группы больных. Диагностическая лапароскопия не позволила выявить причины воспалительного процесса у этих больных. Следует отметить, что данная лапароскопическая картина имела место у более молодых женщин (до 30 лет) репродуктивного возраста. Транс-абдоминальное УЗИ выполнено только лишь у 5 (35,71%) больных первой группы, причем последнее не улучшило диагностическую точность у пациентов с двусмысленными симптомами и признаками аппендицита. Вместе с тем, литературные данные свидетельствуют, что более ши-

рокое использование визуализации в диагностическом обследовании пациентов с клинически подразумеваемым аппендицитом позволяет уменьшить частоту «ненужных» аппендэктомий с 22,9 % до 6,2 % [6]. У всех женщин выполнялось оперативное вмешательство путем лапароскопического доступа, что является золотым стандартом у женщин репродуктивного возраста при данной патологии. Полученные результаты свидетельствуют, что данный метод не только не исключает удаление неизмененного червеобразного отростка, но и приводит к риску симультанного выполнения необоснованной аппендэктомии. Следует отметить, что предварительно у всех больных второй группы, где выполнена симультанная аппендэктомия отсутствовало согласие на данный вид оперативного вмешательства, поэтому возможность и риск симультанной операции необходимо обсуждать с пациентами до операции. У двух больных II группы ПЦР и микроскопия экссудата позволили уточнить этиологию воспалительного процесса, возбудителем явилась хламидия (трахоматис). Вместе с тем у большинства больных I группы в отдаленном послеоперационном периоде не проводились диагностические мероприятия для выявления причины воспалительных изменений в серозной оболочке отростка. Учитывая, что воспалительный процесс в стенке аппендикса у данной группы больных был представлен преимущественно эозинофилами, можно предположить об аллергической либо вирусной природе воспалительного процесса в брюшной полости. Во время операции следует всегда учитывать периаппендицит, если аппендикс признан визуально неизмененным. Такие па-

циенты нуждаются в надлежащей клинической оценке и должны быть дополнительно обследованы с помощью гематологических, биохимических и визуальных методов. В нашем исследовании большая часть периаппендицита обусловлена инфекционным агентом. Серозит аппендикса, по-видимому, возникает из-за экстрааппендикулярной патологии, приводящей к серозному воспалению червеобразного отростка без поражения слизистой оболочки. Следует отметить, что при отсутствии какого-либо значимого анамнеза трудно отличить периаппендицит от распространенной формы острого аппендицита на основании клинического обследования и лабораторных показателей. Проведенные исследования свидетельствуют, что обнаружение периаппендицита во время лапароскопии у пациенток репродуктивного возраста, предположительно имеющих диагноз острый аппендицит, заслуживает дальнейшего клинического исследования. Поэтому, всем женщинам с клинически необъяснимыми острыми болями в правой подвздошной области необходимо включать в комплекс обследования перед операцией не только трансабдоминальную, но и трансагинальную сонографию с целью повышения диагностической ценности данного метода.

## Выводы

Проведенные исследования позволили установить, что в 8,41% случаев причиной необоснованных аппендэктомий у женщин репродуктивного возраста является периаппендицит. Разработка методов диагностики заболеваний, вызывающих воспаление серозной оболочки аппендикса, является перспективным направлением.

*А.Г. Гринцов, А.Б. Матийцев, Г.Г. Пилюгин, А.А. Христуленко*

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

### АНАЛИЗ ПРИЧИН НЕОБОСНОВАННЫХ АППЕНДЭКТОМИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

В работе ретроспективно проанализированы морфологические изменения в удаленных червеобразных отростках. Установлено, что в 8,41% образцах воспалительный процесс распространяется преимущественно на серозную и субсерозную оболочки и представлен единичными эозинофилами, лимфоцитами. Визуализация во время лапароскопии явлений периаппендицита (серозита) и удаление послед-

него во время оперативного вмешательства является показанием к дальнейшему обследованию больных. Установлено, что в большинстве случаев явления периаппендицита обусловлены инфекцией органов малого таза у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** серозит, периаппендицит, «негативная» аппендэктомия, лапароскопия.

A.G. Grintsov, A.B. Matiytsiv, G.G. Pilyugin, A.A. Khristulenko

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

#### ANALYSIS OF THE CAUSES OF UNJUSTIFIED APPENDECTOMIES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

In this work, the morphological changes in the remote worm-shaped processes have been retrospectively analyzed. It has been established that in 7.48% of the samples, the inflammatory process mainly extends to the serous and subserous membranes and is represented by single eosinophils, lymphocytes. Visualization during laparoscopy of the phenomena of periappendicitis (se-

rositis) and removal of the latter during surgery is an indication for further examination of patients. It has been established that in most cases the phenomenon of periappendicitis is caused by infection of the pelvic organs in women of reproductive age.

**Key words:** serositis, periappendicitis, “negative” appendectomy, laparoscopy.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Левитский В.Д. Лапароскопическая аппендэктомия: медицинские и социально-экономические аспекты. Эндоскопическая хирургия. 2011; 1: 55-61.
2. Власов А.П., Сараев В.В. Аппендицит: монография. Саранск: Изд-во Мордовского ун-та; 2005. 304.
3. Pinto F., Pinto A., Russo A., Coppolino F., Bracale R., Fonio P. et al. Accuracy of ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis in adult patients: Review of the literature. Crit Ultrasound J. 2013; 5 (Suppl 1): S2.
4. Reginelli A., Mandato Y., Solazzo A., Berritto D., Iacobellis F., Grassi R. Errors in the radiological evaluation of the alimentary tract: part II. Semin Ultrasound CT MR. 2012; 5 (4): 308-17. doi: 10.1053/j.sult.2012.01.016.
5. Stabile Ianora A.A., Lorusso F., Niccoli Asabella A., Di Maggio P., Fonio P., Losco M., Rubini G. Multidetector CT for the assessment of the groin region. Recent Prog Med. 2012; 5 (11): 483-488.
6. Farrokh Tehrani D., Layegh P. Evaluation of CT scan in patients suspicious for acute appendicitis with negative or equivocal sonographic findings. Med J Mashhad Univ Med Sci. 2015; 58: 466-472.

#### REFERENCES

1. Levitskij V.D. Laparoskopicheskaja appendektomija: medicinskie i social'no-jekonomicheskie aspekty. Jendoskopicheskaja hirurgija. 2011; 1: 55-61 (in Russian).
2. Vlasov A.P., Saraev V.V. Appendicit: monografija. Saransk: Izd-vo Mordovskogo un-ta; 2005. 304 (in Russian).
3. Pinto F., Pinto A., Russo A., Coppolino F., Bracale R., Fonio P. et al. Accuracy of ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis in adult patients: Review of the literature. Crit Ultrasound J. 2013; 5 (Suppl 1): S2.
4. Reginelli A., Mandato Y., Solazzo A., Berritto D., Iacobellis F., Grassi R. Errors in the radiological evaluation of the alimentary tract: part II. Semin Ultrasound CT MR. 2012; 5 (4): 308-17. doi: 10.1053/j.sult.2012.01.016.
5. Stabile Ianora A.A., Lorusso F., Niccoli Asabella A., Di Maggio P., Fonio P., Losco M., Rubini G. Multidetector CT for the assessment of the groin region. Recent Prog Med. 2012; 5 (11): 483-488.
6. Farrokh Tehrani D., Layegh P. Evaluation of CT scan in patients suspicious for acute appendicitis with negative or equivocal sonographic findings. Med J Mashhad Univ Med Sci. 2015; 58: 466-472.



УДК 616.36-002-022.6-036.11(477.62)

**Е.А. Чебалина, Ю.А. Сотник, А.И. Салоникиди**

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

## СЛУЧАЙ АВТОХТОННОГО ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА Е В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) в нашем регионе не относится к актуальным проблемам, более того, это заболевание рассматривается как редко встречающееся, завезенное, главным образом из эндемичных стран Азии и Африки. ВГЕ представляет собой острое антропоозоозное вирусное инфекционное заболевание из группы вирусных гепатитов, по клиническому течению близок к вирусному гепатиту А, название «Е» соответствует алфавиту, так как к моменту описания этого заболевания уже были известны вирусы гепатитов А, В, С, и Д. ВГЕ был идентифицирован в период эпидемии гепатита ни-А, ни-В в Кашмире, Индия, в 1978 году; возбудитель из семейства *Неревирidae* выделен только в 1983 году [1, 16]. В 2008 году впервые зафиксирована хроническая форма ВГЕ [11].

В настоящее время на основании новых исследований меняется представление как об эпидемиологии и распространенности ВГЕ, так и о патогенезе и клиническом течении заболевания.

Ежегодно регистрируется приблизительно 20 миллионов случаев инфицирования ВГЕ, которые, согласно оценке, приводят к 3,3 миллиона манифестных форм заболевания. По оценкам ВОЗ в 2015 году гепатит Е завершился примерно у 44 000 (3,3%) пациентов летальным исходом [3].

Помимо человек вирус гепатита Е обнаружен у кабанов, свиней, птиц, диких крыс и других животных, именно животные поддерживают циркуляцию этого вируса в природе, что переводит это заболевание из антропоозов в антропоозозы [1, 2, 6].

Существует по крайней мере 4 различных генотипа этого вируса, генотипы 1 и 2 обнаружены только у людей, генотипы 3 и 4 циркулируют среди многих животных (в том числе свиней, кабанов и оленей), не вызывая заболевания и/или изредка заражая человека. Механизм передачи вируса преимущественно фекально-оральный. Возбудитель выделяется с калом инфицированных людей в течение недели до появления клинических признаков болезни и первую неделю

заболевания, источником инфекции являются пациенты с любой формой заболевания, в том числе, стертой и безжелтушной), аналогичным путем вирус выделяется от клинически здоровых животных (прежде всего свиней). Пути инфицирования аналогичны всем инфекциям с фекально-оральным механизмом передачи; наиболее частым при данной инфекции является водный, реализуется он при употреблении некипяченой воды из непроверенных источников, инфицирование алиментарным путем происходит реже, осуществляется при употреблении продуктов питания из контаминированного сырья, контактно-бытовой путь возможен при взаимодействии с инфицированными животными или продуктами их переработки [12].

Ретроспективно расшифрованы вспышки ВГЕ в странах Центральной Азии, Африки и Латинской Америки, эндемичными являются Боливия, Мексика, Китай, Тайвань, Индия, Туркмения, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан [10].

В последние годы увеличивается количество случаев ВГЕ у населения, проживающего в ранее не эндемичных регионах, что длительное время связывали только с туризмом и поездками в страны с высоким уровнем заболеваемости ВГЕ. С 90-х годов XX века ВГЕ начал регистрироваться как автохтонная (локально приобретенная) инфекция в США, Нидерландах, Франции, Англии, Шотландии, Германии, Дании, Италии, Польше; в неэндемических странах у здоровых граждан выявляются специфические антитела [11, 16, 17, 19]. Аналогичная ситуация в южных и центральных областях России; в 1995 году впервые зарегистрирован на Украине в Харькове. Ранее ВГЕ у не выезжавших в эндемичные по данному заболеванию регионы жителей Донецка и Донецкой области не наблюдался.

В период эпидемических вспышек ВГЕ преобладают безжелтушные и стертые формы болезни. Желтушные формы чаще протекают в

легкой форме, для них характерна цикличность развития заболевания. Начало болезни может быть острым и постепенным. Преджелтушный период, продолжительность которого составляет 3-5 дней, протекает по диспепсическому типу: тошнота, рвота, снижение аппетита, тяжесть или боль в правом подреберье различной интенсивности. Появляется и прогрессирует слабость. Лихорадка (чаще субфебрильная) регистрируется у 10-20% больных. У 20% пациентов болезнь начинается с желтушного синдрома – изменения цвета мочи и кала, иктеричностью склер и кожи. Желтушный период длится от нескольких дней до 1 месяца (в среднем 2 недели), возможно развитие холестатической формы с длительной желтухой, кожным зудом. В отличие от ВГА с появлением желтухи состояние больных не улучшается: сохраняются диспепсические жалобы, интоксикация, дискомфорт в правом подреберье, присоединяется значительное увеличение печени, часто селезенки. Общая продолжительность клинических проявлений заболевания около 1-1,5 месяца. У большинства пациентов при отсутствии отягощенного преморбидного фона заболевание протекает в легкой или средне-тяжелой форме и заканчивается выздоровлением [4, 5, 7, 10, 15].

В редких случаях острый ВГЕ может протекать тяжело и приводить к развитию острой печеночной недостаточности с высокой вероятностью летального исхода. Летальность 20-25% регистрируется у пациентов, заболевание у которых развилось на фоне хронической патологии печени и у беременных, у последних из-за быстрого присоединения печеночной недостаточности или акушерских осложнений, такие как эклампсия, кровотечение. Также высокая перинатальная смертность среди новорожденных от матерей с ВГЕ [7, 10, 12, 13].

Формирование острой печеночной недостаточности более вероятно у пациентов со сниженным иммунитетом, хроническими заболеваниями печени, алкоголизмом; у этой же категории больных возможен переход в хроническую форму заболевания с последующим развитием цирроза печени и печеночной недостаточности. В некоторых случаях тяжелое течение заболевания у пациентов без каких-либо коморбидных заболеваний. [7-9, 14, 18].

В случае сочетанного хронического поражения печени и острого ВГЕ описаны случаи развития так называемой острой-на-хроническую печеночную недостаточность [7].

После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет. Хронический ВГЕ чаще вызывается вирусами 3 или 4 генотипов у лиц с ослабленным иммунитетом, особенно у

реципиентов органов с последующей иммуносупрессивной терапией.

Ранее считалось, что вирус гепатита Е является строго гепатотропным вирусом, в настоящее время появились сообщения о поражении других тканей, включая нефроны почек, плаценту, поджелудочную железу, нервную и сердечно-сосудистую системы, органы кроветворения, что объясняет некоторые внепеченочные проявления заболевания, которые и определяют исход заболевания [7, 9, 12, 14-16, 19].

По заключению EAST [12] острый ВГЕ обычно не требует противовирусной терапии. EASL предлагает проводить противовирусное лечение пациентов с хроническим ВГЕ и связанным с ним гломерулярным заболеванием почек. Описано лечение тяжелого ВГЕ рибавирином или пегилированным интерфероном, эффективность и целесообразность такого лечения обсуждается, так как имеются и успехи, и неудачи [12, 14, 18].

В структуре ВГЕ типичные манифестные формы составляют 14-17% случаев, тяжелое течение бывает у 4-6% больных, летальный исход наступает у 3% больных [3]. Выявление каждого автохтонного случая ВГЕ говорит о его присутствии на ранее неэндемичной территории, в случае тяжелого течения можно предполагать значительное распространение ВГЕ, как протекающего в нетяжелой манифестной, так и в безжелтушной и субклинических формах. Сказанное требует коррекции противозидемических мероприятий и повышения уровня знаний врачей терапевтического профиля по проблеме ВГЕ. Выявление каждого автохтонного случая ВГЕ должно обращать на себя внимание, поскольку наш регион не является эндемичным. Тем не менее приводим описание случая тяжелого ВГЕ, имевшего место в городе Донецке в сентябре – ноябре 2018 года.

Больная М., 24 лет, заболела 05.09.2018, когда появились жалобы на общую слабость, снижение аппетита, отвращение к жирной и жареной пище, боль в эпигастриальной области, ломоту в суставах. Впервые обратилась к врачу на 15-й день болезни в связи с ухудшением состояния: выросла общая слабость, тошнота стала постоянной, участились позывы на рвоту, сохранялась тяжесть в эпигастриальной области и правом подреберье, а также появилась желтушность кожи и склер. В этот же день, 20.09.2018, произведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) – выявлены признаки хронического холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы. При повторном осмотре терапевтом на 16-й день болезни пациентка была госпитализирована в инфекционное отделение по месту жительства с диагнозом «Вирусный гепатит неуточненной этиологии, желтушная форма».

Из эпидемиологического анамнеза установлено, что пациентка постоянно проживает в населенном пункте городского типа Зугрес в благоустроенной квартире, контакт с инфекционными больными отрицает, в последние 6 месяцев инъекций не получала, у стоматолога, хирурга, гинеколога не лечилась, за последние годы за пределы региона не выезжала, контакта с лицами из эндемичных по вирусному гепатиту Е не имела. Употребляет некипяченую воду, привезенную из водохранилища. В семье все здоровы.

При поступлении состояние пациентки расценено как средне-тяжелое: температура тела 36,8°C, интоксикация выражена, кожные покровы и видимые слизистые интенсивно желтушные, со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без видимых отклонений от нормы, пульс -76 в минуту, АД - 100/60 мм рт.ст., живот не вздут, определяется болезненность при пальпации в эпигастральной области и правом подреберье. Печень увеличена на 3 см, селезенка не пальпируется, моча темная, кал обесцвечен.

При поступлении (16-й день болезни) лабораторно обследована и получены следующие результаты. Клинический анализ крови: эритроциты - 4,6 Т/л, Нв - 146 г/л, СОЭ - 4 мм/час, лейкоциты - 8,9 Г/л, п - 12%, с - 49%, л - 30%, м - 12%, э - 3%. Анализ мочи общий: удельный вес 1012, белок-0,006 г/л, глюкоза - отр, лейкоциты - 8-12 п/зр., эпителиальные клетки - 10-12 в п/зр. Биохимический анализ крови: общий билирубин - 319,2 мкмоль/л, прямой - 220,4 мкмоль/л, АСТ - 4,2 ммоль/л\*час, АЛТ - 9,36 ммоль/л\*час, мочевины - 4,1 ммоль/л, креатинин - 124 мкмоль/л, общий белок - 6,8 г/л.

Определение маркеров вирусных гепатитов дало следующий результат: IgM HAV - отрицательные, HBsAg HBV - отрицательный, суммарные антитела к HCV - отрицательные. Исследования крови на ВИЧ и RW отрицательны.

В отделении больная получала дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы. Несмотря на проводимое лечение состояние больной ухудшалось: нарастала интоксикация, усилилась желтуха, присоединились зуд кожных покровов, носовые кровотечения, кровоизлияния в склеры обоих глаз. В связи с тяжелым состоянием 29.09.2018 г. (на 24-й день болезни) из местной больницы переведена в клинику инфекционных болезней с диагнозом: «Острый вирусный гепатит неуточненной этиологии, желтушная форма, тяжелое течение». Тяжесть состояния потребовала госпитализации в отделение интенсивной терапии для взрослых инфекционных больных (ОИТдВИП) ЦГКБ № 1 г. Донецка.

При поступлении состояние больной тяжелое: выражена интоксикация, вялая, разговаривает неохотно, быстро истощается, но в сознании, ориентирована, адекватна, на вопросы отвечает правильно, инструкции выполняет. Печеночного запаха нет. Дыхание везикулярное, ЧД - 18 в мин, тоны сердца ритмичные, пульс 88 в мин, АД - 100/80 мм рт.ст. Жи-

вот мягкий, чувствительный при пальпации в эпигастральной области и правом подреберье. Печень на 3см ниже края реберной дуги. Селезенка перкуторно не расширена. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Моча темная, кал обесцвечен.

Обследована. ОАК: эритроциты - 4,7 Т/л, Нв-165г/л, ЦП - 1,05, СОЭ - 2 мм/час; тромбоциты - 265 Г/л, лейкоциты - 9,4 Г/л, базофилы - 1%, э - 2%, п - 6%, с - 43%, л - 44%, м-4%. Биохимический анализ крови: общий билирубин - 405,2 мкмоль/л, прямой - 259,0 мкмоль/л, АЛТ-2480 Ед/л, АСТ-1972 Ед/л, сахар - 5,0 ммоль/л, мочевины - 3,5 ммоль/л, креатинин - 13 мкмоль/л, общий белок- 59 г/л, ЩФ-243 Ед/л, ГГТ-87 Ед/л, амилаза-108 Ед/л. Коагулограмма: ПВ - 23,7 сек, АЧТВ - 61сек, фибриноген - 1,33 г/л, ПТИ - 67%, МНО - 1,61. Анализ мочи общий: цвет мочи - насыщено желтый, плотность -1005 г/л, реакция слабо кислая, прозрачность - мутная, сахар отр., ацетон - отр., эпителий - умеренное количество, лейкоциты - 10-15 в поле зрения, местами скопление до 20, эритроциты - 1-2 в поле зрения, цилиндры гиалиновые - 1-2 в поле зрения, зернистые - 2-3 в поле зрения, бактерии - ++, желчные пигменты ++.

Поскольку диагноз оставался иммунологически не расшифрован, а клинические проявления соответствовали вирусному гепатиту, больная повторно трехкратно обследована на маркеры вирусных гепатитов А, В, С с отрицательным результатом, исследование на IgM HEV лаборатория не проводила, а поиск IgG HEV положительных результатов не дал ввиду ранних сроков заболевания.

С момента поступления в ОИТдВИП пациентка получала патогенетическую терапию, включающую инфузию изотонического раствора глюкозы, полионные солевые растворы, реосорбилакт, неогемодез, 10% альбумин, рибоксин, глутаргин, 5% раствор аскорбиновой кислоты, витамин Е. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной оставалось тяжелым на 39-й день болезни у больной появились четкие признаки энцефалопатии: дезориентация, плаксивость. В последующие дни энцефалопатия нарастала, присоединились сонливость, эхолалия, больная стала труднодоступна контакту.

При обследовании на 39-й день болезни при незначительной динамике билирубина (общий билирубин - 313 мкмоль/л, прямой - 245 мкмоль/л, непрямой - 68 мкмоль/л), значительно снизились ферменты (АЛТ - 184 Ед/л, АСТ - 139 Ед/л) и ПТИ до 58%. Выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) ОБП и забрюшинного пространства, выявлены признаки резких диффузно-очаговых изменений печени.

С целью проведения экстракорпоральной детоксикации на 39-й день болезни была переведена в Республиканский реанимационный центр ДокТМО. К этому моменту была дезориентирована в пространстве, месте, времени, в собственной личности, на вопросы отвечала неправильно, инструкции не выпол-

няла. Сохранялась иктеричность кожи, гепатопегалия при нормальных гемодинамических показателях. Клинические и биохимические показатели совпали с предыдущими результатами обследования.

В реанимационном отделении ДокТМО больная продолжила получать инфузионную терапию, а также ей было проведено 5 сеансов плазмафереза, на фоне проводимого лечения состояние пациентки начало постепенно улучшаться, и к 54 дню болезни отмечено полное восстановления конгитивных функций, стала доступна продуктивному контакту, адекватна, активна, самостоятельно обслуживать себя, иктеричность кожи несколько уменьшилась, размеры печени оставались прежними. Наметились положительная динамика в биохимических показателях: билирубин общий - 230 мкмоль/л, прямой - 180 мкмоль/л, АЛТ - 120 Ед/л, АСТ - 95Е/л, ПТИ - 72%. В общем анализе крови несколько снизились эритроциты 3,77 Т/л, выросли до 10 Г/л лейкоциты, появился сдвиг формулы влево: метамиелоциты - 1%, п - 9%, с - 85%, б - 1%, л - 3%, м - 2%. Вместе с тем СОЭ оставалось в пределах нормы - 6мм/час.

Ввиду отсутствия подтверждения диагноза больная была дополнительно обследована: производилось СКТ, трижды УЗИ ОБП, на которых описано увеличение правой доли печени, наружный контур ровный, внутренний - волнистый; признаки оментопексии, паренхима неоднородна за счет перемежающихся участков обычной, повышенной и пониженной эхогенности. Признаков билиарной гипертензии нет; воротная вена проходима. Лимфогистиоцитарная инфильтрация по ходу сосудов среднего и малого калибра. Очаговых изменений нет. Селезенка 11,0×6,7 см, эхогенность повышена, точечные гиперэхогенные включения. Полученные изменения со стороны печени при многократном УЗИ и СКТ ОПБ, клиническое течение заболевания убеждали наличие у пациентки вирусного гепатита, в связи с этим было принято решение провести очередное иммунологическое исследование крови на маркеры вирусных гепатитов А, В, С и, с учетом сроков заболевания, на IgG к ВГЕ. Как и ранее антитела вирусов гепатитов А, В, С, не обнаруживались, к ВГЕ выявлены антитела класса IgG с последующим ростом титра. Как отмечалось выше, в доступных лабораториях исследование антител класса IgM анти ВГЕ и ПЦР - диагностика вируса гепатита Е не осуществляются.

В состоянии средней тяжести с диагнозом: «Вирусный гепатит Е, желтушная форма, тяжелое течение. Печеночная недостаточность. Геморрагический

синдром. Печеночная энцефалопатия с рассеянной органической неврологической симптоматикой, когнитивным дефицитом» для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка на 54-й день болезни переведена в отделение интенсивной терапии для взрослых инфекционных больных ЦГКБ № 1 г. Донецка, где была продолжена патогенетическое лечение, включавшее детоксикационную терапию, гепатопротекторы, гемостатики, антибиототики. На фоне такой терапии состояние больной постепенно улучшалось, снизился, а затем нормализовался уровень билирубина, регрессировала желтуха, восстановились цвет мочи и кала, исчезли проявления геморрагического синдрома, и на 68-й день болезни пациентка была переведена в инфекционное отделение, где оставалась до полного выздоровления, на 96-й день болезни в удовлетворительном состоянии с показателями общего билирубина - 25,2 мкмоль/л, прямого - 5,8 мкмоль/л, АЛТ - 1,07 ммоль/л, АСТ - 1,66 ммоль/л выписана из стационара для дальнейшего наблюдения врача КИЗ по месту жительства с диагнозом: «Вирусный гепатит Е (АТ IgG HEV+) желтушная форма, тяжелое течение; печеночная энцефалопатия II ст. (печеночно-почечная недостаточность, белково-клеточная недостаточность), геморрагический синдром; ЖКБ, калькулезный холецистит, стадия нерезкого обострения».

## ВЫВОДЫ

ВГЕ на территории ДНР (а ранее и на территории Донецкой области) выявлен впервые у пациентки вне эндемического очага инфекции. Кроме того, у больной имело место несвойственное для молодых людей без сопутствующих заболеваний очень тяжелое, затяжное, осложненное течение ВГЕ. Пациентка нуждалась не только в медикаментозных, но и в экстракорпоральных методах лечения. Противовирусную терапию больная не получала.

Таким образом, описанный автохтонный случай тяжелого течения ВГЕ свидетельствует о присутствии и циркуляции данного вируса на нашей территории; с учетом редкой встречаемости тяжелой формы заболевания можно предположить достаточно большое количество субклинических форм ВГЕ и вероятность клинических желтушных. Вышесказанное требует пересмотра отношения к ВГЕ и включения этого заболевания в линейку обследования больных с патологией печени и желтушным синдромом.

*Е.А. Чебалина, Ю.А. Сотник, А.И. Салоникиди*

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

**СЛУЧАЙ АВТОХТОННОГО ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА Е В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ**

Ежегодно происходит приблизительно 20 миллионов случаев инфицирования ВГЕ. Ретроспективно расшифрованы вспышки ВГЕ в странах Центральной Азии, Африки и Латинской Америки. В последние годы увеличилось количество случаев ВГЕ у населения, проживающего в ранее не эндемичных регионах. Желтушные формы чаще протекают в легкой форме, в редких случаях острый ВГЕ может протекать тяжело и приводить к развитию острой печеночной

недостаточности с высокой летальностью.

Ранее ВГЕ у не выезжавших в эндемичные по данному заболеванию регионы жителей Донецка и Донецкой области не наблюдался. В статье приводится описание собственного наблюдения случая ВГЕ, имевшее место в городе Донецке в сентябре – ноябре 2018 года.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит Е, HEV, гепатоспленомегалия, желтуха

*E.A. Chebalina, Yu.A. Sotnik, A.I. Salonikidi*

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

**THE CASE OF AUTO HOSPITAL ACUTE VIRAL HEPATITIS E IN DONETSK REGION**

Approximately 20 million cases of HBV infection occur annually. HEV outbreaks are decoded retrospectively in Central Asia, Africa and Latin America. The frequency of HEV among the population living in previously non-endemic regions has increased last years. The icteric forms are often mild, but acute HEV can be severe disease and be the cause of the development acute liver failure with high mortality rarely.

HEV of the residents of Donetsk and Donetsk region who did not go to the endemic regions of this disease was not observed earlier. The description of the own observation of the case of HBV, taking place in Donetsk in September – November 2018, was made in the article.

**Key words:** viral hepatitis E, HEV, hepatosplenomegaly, jaundice

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Балаян М.С. Вирусный гепатит Е. Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995; Т. 5, 2: 32-37.
2. Балаян М.С. Вирус гепатита Е у животных. Мир вирусных гепатитов. 2000; 1: 3-4.
3. Гепатит Е. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
4. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты. М: ВУНМЦ Росздрава; 2007. 349.
5. Михайлов М.И., Замятина Н.А, Полещук В.Ф. Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения вопросов вирусологии. 2005; 3: 20-22.
6. Солонин С.А., Кюрегян К.К Циркуляция вируса гепатита Е в свиноводческом хозяйстве. Мир вирусных гепатитов. 2009; 1: 26-30.
7. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. Virus Res. 2011; 161 (1): 15-22.
8. Bazerbachi F., Haffar S. Acute fulminant vs. acute-on-chronic liver failure in hepatitis E: diagnostic implications. Infect Dis (Lond). 2015; 47 (2): 112.
9. Belbézier A., Lagrange E., Bouillet L. Neurologic disorders and Hepatitis E: Review of literature. Rev Med Interne. 2018; 39 (11): 842-848.
10. Dalton H.R., Seghatchian J. Hepatitis E virus: Emerging from the shadows in developed countries. Transfus Apher Sci. 2016; 55 (3): 271-274.
11. Donnelly M.C., Scobie L., Crossan C.L. et al. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 46 (2): 126-141.
12. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus in-

**REFERENCES**

1. Balayan M.S. Virusnyi gepatit E. Ross. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1995; T. 5, 2: 32-37 (in Russian).
2. Balayan M.S. Virus gepatita E u zhivotnykh. Mir virusnykh gepatitov. 2000; 1: 3-4 (in Russian).
3. Gepatit E. Vsemirnaya organizatsiya zdравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> (in Russian).
4. Mikhailov M.I., Shakhgil'dyan I.V., Onishchenko G.G. Enter'al'nye virusnye gepatity. M: VUNMTs Roszdava; 2007. 349 (in Russian).
5. Mikhailov M.I., Zamyatina N.A, Poleshchuk V.F. Virusnyi gepatit E. Problemy izucheniya voprosov virusologii. 2005; 3: 20-22 (in Russian).
6. Solonin S.A., Kyuregyan K.K Tsirkulyatsiya virusa gepatita E v svinovodcheskom khozyaistve. Mir virusnykh gepatitov. 2009; 1: 26-30 (in Russian).
7. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. Virus Res. 2011; 161 (1): 15-22.
8. Bazerbachi F., Haffar S. Acute fulminant vs. acute-on-chronic liver failure in hepatitis E: diagnostic implications. Infect Dis (Lond). 2015; 47 (2): 112.
9. Belbézier A., Lagrange E., Bouillet L. Neurologic disorders and Hepatitis E: Review of literature. Rev Med Interne. 2018; 39 (11): 842-848.
10. Dalton H.R., Seghatchian J. Hepatitis E virus: Emerging from the shadows in developed countries. Transfus Apher Sci. 2016; 55 (3): 271-274.
11. Donnelly M.C., Scobie L., Crossan C.L. et al. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 46 (2): 126-141.
12. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus in-

- fection. *J. Hepatol.* 2018; 68 (6): 1256-1271. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
13. Jin H., Zhao Y., Zhang X. et al. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2016; 144 (10): 2098-2106.
  14. Kamar N., Abravanel F., Lhomme S. et al. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39 (1): 20-27.
  15. Kamar N., Izopet J., Rostaing L. Hepatitis E virus infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29 (3): 271-278.
  16. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (31): 7030-7045.
  17. Monteserín Ron L., Jiménez Palacios M., Linares Torres P. et al. Autochthonous acute hepatitis E: an increasingly frequent diagnosis. Clinical-epidemiological analysis of our experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017; 109 (5): 344-349.
  18. Riveiro-Barciela M., Rodríguez-Frías F., Buti M. Hepatitis E virus: new faces of an old infection. *Ann Hepatol.* 2013; 12 (6): 861-870.
  19. Woolson K.L., Forbes A., Vine L. et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40 (11-12): 1282-1291.
- idemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46 (2): 126-141.
12. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J. Hepatol.* 2018; 68 (6): 1256-1271. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
  13. Jin H., Zhao Y., Zhang X. et al. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2016; 144 (10): 2098-2106.
  14. Kamar N., Abravanel F., Lhomme S. et al. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39 (1): 20-27.
  15. Kamar N., Izopet J., Rostaing L. Hepatitis E virus infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29 (3): 271-278.
  16. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (31): 7030-7045.
  17. Monteserín Ron L., Jiménez Palacios M., Linares Torres P. et al. Autochthonous acute hepatitis E: an increasingly frequent diagnosis. Clinical-epidemiological analysis of our experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017; 109 (5): 344-349.
  18. Riveiro-Barciela M., Rodríguez-Frías F., Buti M. Hepatitis E virus: new faces of an old infection. *Ann Hepatol.* 2013; 12 (6): 861-870.
  19. Woolson K.L., Forbes A., Vine L. et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40 (11-12): 1282-1291.

УДК 616.89-008-003.96-036.2  
DOI: 10.26435/UC.V013(32).356

**И.И. Пацкань**

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

## **СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ**

В системе предоставления медико-психологической помощи во всем мире расстройства адаптации (РА) являются наиболее распространенными. РА за последние десятилетия получили большое распространение в психиатрической практике [13]. Этот диагностический критерий был впервые использован в DSM-III и именно он разрабатывался в следующих классификациях болезней. В МКБ-10 РА были отнесены к рубрике расстройств, связанных со стрессом [14], в DSM-IV, а в последствии и в DSM-V они были более четко и основательно выделены в отдельную группу, ключевым патогенетическим агентом которых являлся эмоциональный стресс [19, 21].

По определению ведущих ученых, для возникновения и развития РА необходимо наличие действия эмоционально-стрессового влияния. Отдельные авторы считают, что серьезные предпосылки для формирования РА возникают также и в период пребывания лиц молодого возраста в зонах проведения локальных боевых действий [10].

Развитие РА в значительной степени зависит от количественных и качественных характеристик стрессовых влияний на организм человека, в частности сила и интенсивность действия стрессогенных факторов и их индивидуальной значимости для каждого конкретного человека. Свою роль играет и соматичный статус организма и уровень психических защитных барьеров личности. Так, при стрессовом влиянии одинаковой интенсивности, силы и частоты, у одних лиц происходит развитие различных психических сдвигов, а у других – нет [9].

В настоящее время многие исследователи отмечают целую группу факторов, наличие которых способствует развитию большого количества психических расстройств в ответ на стресс. Это личностные характеристики: низкая стрессоустойчивость, нигилизм, тревожность, социальная отчужденность; уровень сформированности защитных психологических механизмов, а также наличие стратегий противостоя-

ния стрессу; и наличие или отсутствие социальной поддержки; оценка личностью стрессового события: негативная оценка и преувеличение опасности от событий, вызывающих более существенное влияние на организм [4].

По мнению ведущих ученых, РА развиваются из-за низкой стрессоустойчивости в ответ на действие стрессовой ситуации, особенно у лиц молодого возраста. РА – болезненное состояние, которое нарушает привычное нормальное функционирование личности, а именно: профессиональную и учебную деятельность, социальное функционирование.

Согласно определению DSM-III, РА – дезадаптивная реакция на действие психосоциального стресса, которое проявляется через 3 месяца после него. Расстройство, обычно, заканчивается вскоре после прекращения стрессогенного влияния или после достижения нового, более высокого уровня адаптации.

Понятие «РА» стало широко использоваться в психиатрии последние десятилетия. В современном понимании РА является психологическим ответом на определенный стрессовый реагент или стрессор, который приводит к возникновению клинически значимых эмоциональных или поведенческих проявлений. С патогенетической точки зрения, стрессовое влияние вызывает в организме лица физиологический процесс в виде выделения из гипоталамуса кортикотропин-рилизинг фактора, который стимулирует переднюю часть гипофиза к активному синтезированию адренокортикотропного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, стимулирует высвобождение глюкокортикоидов из коры надпочечников. При этом, за счет активирования симпатической нервной системы, из мозгового вещества надпочечников в кровь выделяется адреналин. Это является активным стимулятором секреции АКТГ гипофиза, кото-

рый усиливает действие других механизмов, за счет чего происходит активация функции гипофиза во время стрессового влияния. В норме вышеуказанные процессы вскоре прекращаются через механизмы обратной связи; но стрессовые влияния хронического характера (даже самые незначительные) на фоне имеющихся у пациента личностных особенностей, хронического переутомления, предыдущей психосоциальной травматизации и других причин, вызывают длительную АКТГ-стимуляцию и «излом» обратного механизма торможения секреции глюкокортикоидов. Из-за этого происходит развитие выраженной картины вегетативной дисфункции и психических нарушений с истощением коры надпочечников [1].

Многими исследователями были установлены основные этиологические моменты развития РА. Доказано, что проявления РА значительно усиливаются одновременным комплексным действием нескольких стрессов. При этом констатируется, что тяжесть действующих стрессовых агентов не всегда коррелирует с тяжестью РА – из-за того, что личностные особенности, культурные или общественные общепринятые нормы и ценности всегда делают свой взнос в ход реакции на стресс [20].

Таким образом, тяжесть РА всегда зависит от комплексного взаимодействия степени, количества, длительности стрессовых факторов, личностных особенностей и состояния системы психической защиты.

Ученые отмечают, что действие стрессового агента может быть, как однократным, так и многократным; непродолжительным или непрерывным. Стрессовые факторы могут влиять лишь на одну отдельную личность или микросоциальную группу или даже на целые содружества или общины. Некоторые стрессовые реагенты сопровождают события, которые связаны с обычным развитием человека (учеба в университете, работа, бракосочетание), а другие – выходят за их пределы (стихийные бедствия, военные действия, катастрофы). Все эти факторы также значительно влияют на возможность развития РА и на степень их проявления [11].

Эпидемиологические проявления РА среди населения, согласно утверждениям DSM-IV, встречаются у 5-20% пациентов, которые получают амбулаторное психиатрическое лечение. Наибольшая распространенность РА регистрируется в системе первичной медицинской помощи: около 12%; причем в 4,2% – в сочетании с расстройствами личности или органическими психическими расстройствами, а у 7,8% случаев – как единственное расстройство. Установлено, что соотношение женщин и мужчин имеет

приблизительную пропорцию 2: 1; среди больных преобладают одинокие, разведенные лица с невысоким социальным и экономическим уровнем [2].

Согласно выявленным факторам риска, на развитие РА существенно влияют генетические факторы; приспособленность личности к окружающей среде, социальные навыки человека, возможности решения проблемы и видение путей преодоления кризисной ситуации. Среди студенческой молодежи также зафиксированы факторы, которые способны привести к развитию РА: частые переезды в детстве; социальное происхождение, на которое влияют крайние варианты – высокий уровень бедности или, наоборот, обеспеченность; экстремальные ситуации, такие как, катастрофы, военные действия или травматические события [12].

В соответствии с диагностическими критериями DSM-III расстройства адаптации:

- возникают как реакция на психосоциальный стресс в течение трех месяцев после начала действия стрессового фактора;
- имеют определенные характерологические проявления: а) существующие симптомы выходят за пределы нормы и возможных ожидаемых реакций на стресс, б) возникают расстройства профессиональной деятельности, нарушения обычного социального уклада жизни или взаимоотношений с другими лицами;
- не являются реакцией на чрезвычайный стресс или обострение ранее существующего психического заболевания;
- дезадаптационные проявления длятся не больше 6 месяцев после прекращения влияния стрессового реагента.

Также было установлено, что личности, которые имеют высокий риск возможного развития РА, достаточно часто склонны к другим расстройствам, таким как: тревожность, депрессивность, биполярные расстройства.

Согласно диагностическим критериям МКБ-10, расстройства адаптации (F43.2) включают:

- кратковременную депрессивную реакцию (сниженное настроение, чувство бессилия, снижение самооценки и самоуверенности, медленность мышления и другая «легкая» депрессивная симптоматика);
- пролонгированную депрессивную реакцию (подобные кратковременной реакции проявления протяженностью до 2 лет, чаще связаны с действием длительной стрессовой ситуацией);
- смешанную тревожную и депрессивную реакцию (депрессивные и тревожные симптоматические проявления в виде двигательного беспокойства, мышечной скованности, вегетативной гиперактивности);



- адаптационное расстройство с преобладанием нарушения эмоционального спектра (рядом с тревожной и депрессивной симптоматикой отмечаются раздражительность и агрессивность);

- адаптационное расстройство с преобладающими нарушениями поведения, что характерно для лиц молодого возраста и проявляется поступками, нарушающими общепринятые нормы и правила, а именно: злоупотребление алкоголем, прогулы в учебных заведениях, бессмысленный вандализм, немотивированная агрессия, негативизм;

- адаптационное расстройство в сочетании с нарушениями эмоций и поведения: проявляется одновременно с вышеуказанными расстройствами поведения и эмоциональными нарушениями.

Диагностические критерии РА по МКБ- 10.

1. Развитие расстройства в период адаптации к значительному изменению социального статуса, а именно: потеря близких или длительная разлука с ними,

вынужденный переезд, смерть близких, тяжелая болезнь, значительные физические недостатки.

2. Наличие определенного симптомокомплекса, сочетания депрессивного настроения и неспособности справиться с ситуацией или приспособиться к ней, а также снижение социальной активности в повседневных делах, склонность к драматическому поведению, наличие вспышек агрессии и негативизма.

3. Связь между стрессовым влиянием и развитием расстройства: симптомокомплекс РА формируется и проявляется в течение трех месяцев после действия стрессового агента, он также не может длиться больше шести месяцев после прекращения стрессорного влияния.

Особенности развития РА:

- если стрессовый агент является острым, неожиданное негативное событие, начало РА, как правило, немедленное или в течение нескольких дней, а его длительность достаточно коротка, не больше нескольких месяцев;

- если же стрессовое влияние длительное, развитие РА может иметь затяжной характер;

- персистирование РА к более серьезному расстройству – депрессивного эпизода, что характерно для детей и лиц молодого возраста.

Общепринятым считается утверждение, что РА должны разрешиться в течение 6 месяцев после окончания действия стрессовой ситуации; при этом симптоматические проявления могут сохраняться значительный промежуток времени (больше 6 месяцев), если они развиваются в ответ на хроническое стрессовое воздействие со

стойкими и пролонгированными последствиями.

В работах Н. А. Шифнер и соавт. [15] описаны клинические формы и несколько типов развития РА:

- благоприятный – характеризуется спонтанным или терапевтическим регрессом психопатологической симптоматики и полным выздоровлением;

- затяжной (продолжительный) – выделяют два варианта: по типу затяжных дезадаптационных реакций (6 месяцев – 2 года) и по типу повторных реакций, которые возникают после периода относительной нормализации состояния;

- неблагоприятный – характеризуется ухудшением психопатологической симптоматики с развитием других психических расстройств, таких как: дистимии, депрессивных эпизодов эндогенной или эндореактивной структуры, нозофобических сдвигов с формированием ипохондрической личности.

При этом, большое количество ученых в мире отмечают значительное многообразие клинической картины у различных пациентов, что обуславливает огромные трудности в диагностике РА [6; 16].

В литературе описаны клинические формы с преобладанием психовегетативных и астенических расстройств [8; 17]; РА, в клинической картине которых могут доминировать гневные, агрессивные реакции, проявления негативизма, поведенческие нарушения [19; 21]. Кроме того, обычно исследователи выделяют наличие психопатологических симптоматических проявлений и, связанных с ними, проявлений синдрома вегетативной дисфункции [7].

Психопатологические симптомы. Выявлено, что у разных больных проявления психического расстройства и его выраженность существенно варьируют. Обычно, определяют тревожный или депрессивный синдромы с мотивационными расстройствами.

Тревожный синдром проявляется тревожным настроением, ощущением неспособности справиться с любой сложной ситуацией, сопровождается снижением функциональности в повседневной жизни. Больные отмечают неопределенное ощущение страха, угрозы, повышенного напряжения и раздраженности, плаксивости. Они указывают на «тревожные предчувствия», опасения относительно реальных или предсказуемых неприятных событий. Психопатологическая симптоматика часто маскируется за проявлениями массивной вегетативной дисфункции, игнорируется больными и окружающими.

Депрессивный синдром [18] характеризуется сниженным настроением, ограничением привычных интересов и желаний. Больные подчеркивают пессимистические и негативные мысли относительно текущих событий, негативно интерпретируют события, которые происходят, обвиняя при этом себя или окружающих в невозможности влиять на обстоятельства. Будущее они представляют исключительно негативным. Характерно глубокое умственное и физическое истощение, снижение концентрации внимания, ухудшения памяти, потеря интереса к событиям. Больные показывают, что им тяжело «собраться с мыслями»; любые начинания кажутся неосуществимыми, нужны постоянные, значительно большие волевые усилия, чтобы поддерживать ежедневную активность. Констатируется сложность концентрации внимания на одном вопросе, трудности в принятии решений, а в дальнейшем – и в воплощении их в реальность. Больные полностью осознают свою неспособность, однако любым образом пытаются ее скрыть, ища различные причины ради оправдания своей бездеятельности. Основное проявление депрессии – сниженное настроение, тоска, которые часто отрицается самим пациентом или трактуется им как малозначимый вторичный симптом, связанный с какой-то соматической патологией или переутомлением. В ряде случаев к депрессивному аффекту присоединяются и другие психопатологические проявления: раздражительность, ипохондрия, тревога, фобические проявления [5].

Мотивационные расстройства наблюдаются у больных РА с тревожным либо депрессивным проявлением. К тревожным или депрессивным симптоматическим признакам добавляются чувства значительной усталости, слабости, нарушения пищевого поведения: отсутствие аппетита или наоборот – непреодолимая тяга к употреблению еды, нарушения сна: трудности засыпания, поверхностный сон, частые пробуждения, ужасающие сновидения, ранние пробуждения с ощущением непонятной тревоги, отсутствие ощущения отдыха после сна. При этом пациенты начинают плохо справляться со своей привычной профессиональной деятельностью, их преследуют профессиональные неудачи, они стремятся любым образом избежать профессиональной ответственности, отказываются от возможностей карьерного роста. Отмечаются нарушения в сексуальном поведении (снижение либидо, снижение частоты и степени выраженности оргазма, интереса к половой жизни).

Синдром вегетативной дисфункции [3]. К вышеупомянутым психопатологическим проявлениям РА присоединяется симптомокомплекс

вегетативного ответа на стресс: ощущение жара или холода, дрожания, тахикардия, тошнота, абдоминальная боль, неопределенные внутренние боли, диарея или запор. Поскольку подавляющее большинство пациентов имеют исключительно вегетативные жалобы, то они могут служить триггером соматического заболевания. Большинство больных предъявляют исключительно соматические жалобы, игнорируя психопатологические проявления и исходя из собственных представлений о значимости того или иного органа в организме. Вегетативные нарушения у больных могут проявляться преимущественно в одной системе (чаще – в кардиоваскулярной), при этом симптомы со стороны других систем организма менее выражены. С развитием РА вегетативные жалобы приобретают полисистемный характер. Кроме вегетативных проявлений, пациенты часто жалуются на нарушение сна (трудности засыпания, чувствительный поверхностный сон, ночные пробуждения), астеничный симптомокомплекс, раздражительность, нейроэндокринные нарушения.

Различными авторами отмечается возможность развития РА с некоторыми типами реакций дезадаптации:

- РА с депрессивным настроением: основные проявления – депрессивное настроение, страх и безнадежность;
- РА с тревожным настроением: такими симптомами, как сердцебиение, дрожание, перестраховка, ожидания беды;
- РА со смешанными эмоциональными чертами: основные проявления – комбинация тревоги и депрессии;
- РА с нарушением поведения: характеризуется посягательством на права других или нарушением приемлемых норм и правил. Отмечаются прогулы, вандализм, безрассудные гонки на авто, борьба, экстремализм;
- РА с нарушением работы или обучения: характеризуется поведением, препятствующим выполнению профессиональных обязанностей на работе или в учебе. Часто сопровождается тревожностью и депрессией;
- РА с аутизмом: отмечаются проявления имеющегося социального аутизма без депрессивных и тревожных признаков;
- РА с физическими жалобами: имеет признаки вегетативной дисфункции: жалобы на головную боль, значительное переутомление или другие соматические проявления;
- РА, которое более нигде не классифицируется: отмечаются жалобы, которые не совпадают ни с одним из перечисленных типов течения.

С прогностической точки зрения исход РА полностью благоприятный при соответствующей

шем медицинском и психотерапевтическом сопровождении и отсутствии действия стрессогенных факторов [8]. Большая часть больных возвращается к нормальному образу жизни в течение трех месяцев. При этом отмечается, что лицам молодого возраста для выздоровления нужно немного больше времени, чем взрослым, что связано с особенностями их несформированной психической сферы. В некоторых случаях, при продолжении симптоматических проявлений адаптационных расстройств, могут трансформироваться в «Расстройства настроения» или «Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ».

Таким образом, из приведенного обзора литературы можно сделать следующие **выводы**.

1. В историческом аспекте диагноз расстройства адаптации появился относительно недавно.

2. РА имеют широкое разнообразие клинических проявлений, которые зависят от длитель-

ности течения или действия психотравмирующего фактора.

3. Для установления диагноза РА в мировой практике накоплен перечень основных критериев: развитие расстройства в период адаптации к значительному изменению социального статуса или к стрессовому жизненному событию, индивидуальная уязвимость, наличие депрессивного настроения, тревоги, обеспокоенности, чувства неспособности справиться с ситуацией или приспособиться к ней, снижение социальной активности в повседневных делах, склонность к драматическому поведению, наличие вспышек агрессии и негативизма.

4. В связи с социальным стрессом в регионе Донбасса вопросы расстройств адаптации нуждаются в дальнейшем более глубоком изучении с целью уточнения клинических особенностей диагностических критериев и определения медико- психологической коррекции вышеперечисленных расстройств.

#### **И.И. Пацкань**

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

#### **СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЫ РАССТРОЙСТВ АДАПТАЦИИ**

В статье приведены результаты обзора научной литературы, посвященного вопросам современной клинико-эпидемиологической характеристики проблем расстройств адаптации. Даны диагностические критерии расстройств адаптации с точки зрения МКБ-10 и DSM-III. Указаны основные особенности развития данной группы расстройств. Сделан вывод

о необходимости дальнейшего более глубокого изучения подобных расстройств с целью уточнения клинических особенностей диагностических критериев и определения медико- психологической коррекции вышеупомянутых расстройств.

**Ключевые слова:** расстройства адаптации, стрессовые факторы, лица молодого возраста.

#### **I.I. Patskan**

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

#### **MODERN CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM OF ADJUSTMENT DISORDERS**

The article presents the results of a review of the scientific literature on the issues of modern clinical and epidemiological characteristics of the problems of adjustment disorders. Diagnostic criteria for adjustment disorders are given in terms of ICD-10 and DSM-III. The main features of the development of this group of disorders are indicated. The conclusion is drawn on the need for fur-

ther deeper study of such disorders in order to clarify the clinical features of diagnostic criteria and determine the targets of psychotherapeutic correction of the above disorders.

**Key words:** adjustment disorders, stress factors, young people.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Александровский Ю.А. Состояния психической адаптации и невротические расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 52.
2. Антипова О.С. Расстройства адаптации: современные подходы к диагностике и терапии. Психиатрия и психотерапевтическая практика. 2012; 14 (6): 22-27.
3. Брюханов А.В., Жовнерчук Е.В., Жовнерчук И.Ю. Анализ вегетативных нарушений при дезадаптациях. Сборник материалов XI Всероссийской научно.-практ. конф. М.; 2015: 74-76.
4. Герасименко Л.О. Психосоциальна дезадаптація (сучасні концептуальні моделі). Укр. вісн. психоневрології. 2018; 1: 62-65.
5. Жупанова Д.А. Улучшение комплайенса у пациентов с депрессиями (комплексная система терапии и оценка ее эффективности). Укр. вісн. психоневрології. 2015; 23 (84): 68-73.
6. Кекелидзе З.И. Клиническая картина психических расстройств, возникающих при чрезвычайных ситуациях. В кн.: Солдаткина В.А., Кекелидзе З.И., ред. Посттравматическое стрессовое расстройство. Ростов-на-Дону; 2015: 60-75.
7. Мирошник И.М., Гаврилин Е.В., Михайлов Б.В. Информационно-энергетический язык продуктивного межличностного взаимодействия. Информоэнергетика третьего тысячелетия: материалы международ. конф. Киев-Кривой Рог; 2003: 128-130.
8. Михайлов Б.В. Психогенно обусловленные нарушения психической сферы в условиях чрезвычайных ситуаций. Укр. вісн. психоневрології. 2015; 23 (83): 71-75.
9. Многоосевая классификация психических расстройств в детском и подростковом возрасте. Классификация психических и поведенческих расстройств у детей и подростков в соответствии с МКБ-10. М.: Смысл; СПб.: Речь; 2003. 407.
10. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Дьяконов М.М., ред. Стресс-индуцированные расстройства. СПб.: ЗАО «Моби Дик»; 2015. 216.
11. Свечников Д.В. Расстройства адаптации у военнослужащих (клиника, диагностика): автореф. дис. канд. мед. наук. СПб.; 2015. 18.
12. Смудевич А.Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств: Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2009. 208.
13. Старик В.А. Характеристика дисоциативних станів при подоланні психічної травми. Молодий вчений. 2018; 1 (53): 54-57.
14. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Трида-Х; 2000. 232.
15. Шифнер Н.А., Бобров А.Е., Кулыгина М.А. Клинико-динамическая характеристика расстройств адаптации у студентов. Ученые записки. 2011; 18 (4): 64-66.
16. Grassi L., Mangelli L., Fava G.A., Grandi S., Ottolini F., et al. Psychosomatic characterization of adjustment disorders in the medical setting: some suggestion for DSM-V. J. Affect Dis. 2007; 101 (13): 251-254.
17. Junger M., Frasch K., Becker T. Adjustment disorders – nosological state and treatment options. Psychiatr. 2008; 35 (5): 219-225.
18. Kasper S. Depression: to switch or to combine? Eur. Psychiatry. 2012; 27, suppl. 1: AS25-01.
19. Kawa S., Giordano J. A brief historicity of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: issues and implications for the future of psychiatric canon and practice. Philos Ethics Humanit Med. 2012; 13 (7): 2-10.
20. Mayer S., van der Gaag R. J., Dom G., Wassermann D., Gaebel W., et al. European Psychiatric Association (EPA) guidance on postgraduate psychiatric training in Europe. Eur. Psychiatry. 2014; 29: 101-106.
21. Pierre J. M. The borders of mental disorder in psychiatry and the DSM: past, present, and future. J. Psychiat. Pract. 2010; 16 (6): 375-386.

**REFERENCES**

1. Aleksandrovskii Yu.A. Sostoyaniya psikhicheskoi adaptatsii i nevroticheskie rasstroistva. M.: GEOTAR-Media; 2012. 52 (in Russian).
2. Antipova O.S. Rasstroistva adaptatsii: sovremennye podkhody k diagnostike i terapii. Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2012; 14 (6): 22-27 (in Russian).
3. Bryukhanov A.V., Zhovnerchuk E.V., Zhovnerchuk I.Yu. Analiz vegetativnykh narusheni pri dezadaptatsiyakh. Sbornik materialov XI Vserossiiskoi nauchno.-prakt. konf. M.; 2015: 74-76 (in Russian).
4. Gerasimenko L.O. Psikhosotsial'nadezadaptatsiya (suchasni kontseptual'ni modeli). Ukr. visn. psikhonevrologii. 2018; 1: 62-65 (in Russian).
5. Zhupanova D.A. Uluchshenie komplaiensa u patsientov s depressiyami (kompleksnaya sistema terapii i otsenka ee effektivnosti). Ukr. visn. psikhonevrologii. 2015; 23 (84): 68-73 (in Russian).
6. Kekelidze Z.I. Klinicheskaya kartina psikhicheskikh rasstroistv, vznikayushchikh pri chrezvychainykh situatsiyakh. V kn.: Soldatkina V.A., Kekelidze Z.I., red. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstroistvo. Rostov-na-Donu; 2015: 60-75 (in Russian).
7. Miroshnik I.M., Gavrilin E.V., Mikhailov B.V. Informatsionno-energeticheskii yazyk produktivnogo mezhlichnostnogo vzaimodeistviya. Informoenergetika tret'ego tysyacheletiya: materialy mezhdunarod. konf. Kiev-Krivoi Rog; 2003: 128-130 (in Russian).
8. Mikhailov B.V. Psikhogenno obuslovlennyye narusheniya psikhicheskoi sfery v usloviyakh chrezvychainykh situatsii. Ukr. visn. psikhonevrologii. 2015; 23 (83): 71-75 (in Russian).
9. Mnogoosevaya klassifikatsiya psikhicheskikh rasstroistv v detskom i podrostkovom vozraste. Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv u detei i podrostkov v sootvetstvii s MKB-10. M.: Smysl; SPb.: Rech'; 2003. 407 (in Russian).
10. Myakotnykh V.S., Torgashov M.N., D'yakonov M.M., red. Stress-indutsirovannyye rasstroistva. SPb.: ZAO «Mobi Dik»; 2015. 216 (in Russian).
11. Svechnikov D.V. Rasstroistva adaptatsii u voennosluzhashchikh (klinika, diagnostika): avtoref. dis. kand. med. nauk. SPb.; 2015. 18 (in Russian).
12. Smulevich A.B. Psikhopatologiya lichnosti i komorbidnykh rasstroistv: Uchebnoe posobie. M.: MEDpress-inform; 2009. 208 (in Russian).
13. Starik V.A. Kharakteristika disotsiativnykh staniv pri podolanni psikhichnoi travmi. Molodii vchenii. 2018; 1 (53): 54-57 (in Russian).
14. Churkin A.A., Martyushov A.N. Kratkoe rukovodstvo po ispol'zovaniyu MKB-10 v psikiatrii i narkologii. M.: Triada-Kh; 2000. 232 (in Russian).
15. Shifner N.A., Bobrov A.E., Kulygina M.A. Kliniko-dinamicheskaya kharakteristika rasstroistv adaptatsii u studentov. Uchenye zapiski. 2011; 18 (4): 64-66 (in Russian).
16. Grassi L., Mangelli L., Fava G.A., Grandi S., Ottolini F., et al. Psychosomatic characterization of adjustment disorders in the medical setting: some suggestion for DSM-V. J. Affect Dis. 2007; 101 (13): 251-254.
17. Junger M., Frasch K., Becker T. Adjustment disorders – nosological state and treatment options. Psychiatr. 2008; 35 (5): 219-225.
18. Kasper S. Depression: to switch or to combine? Eur. Psychiatry. 2012; 27, suppl. 1: AS25-01.
19. Kawa S., Giordano J. A brief historicity of the diagnostic and statistical manual of mental disorders: issues and implications for the future of psychiatric canon and practice. Philos Ethics Humanit Med. 2012; 13 (7): 2-10.
20. Mayer S., van der Gaag R. J., Dom G., Wassermann D., Gaebel W., et al. European Psychiatric Association (EPA) guidance on postgraduate psychiatric training in Europe. Eur. Psychiatry. 2014; 29: 101-106.
21. Pierre J. M. The borders of mental disorder in psychiatry and the DSM: past, present, and future. J. Psychiat. Pract. 2010; 16 (6): 375-386.

УДК 616. 071.5

Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский, Ю.О. Брыжатая

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

## ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ – МИНУВШИЙ БЛЕСК И НЫНЕШНЯЯ НИЩЕТА? ЧАСТЬ I – ПЕРКУССИЯ

Физические методы исследования (перкуссия, пальпация, аускультация) являются классическими методами исследования пациента и, по-прежнему, занимают значительное место (и время) при обследовании пациента. Насколько они важны сейчас, при появлении современных высокоточных и высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов исследования? По-прежнему ли важны все варианты физического обследования пациента, которые преподаются студентам в медицинских вузах? Нужны ли вообще физические методы исследования в современной врачебной практике? Эти вопросы будут рассмотрены в серии статей, первая из которых будет посвящена перкуссии. Авторы последующих строк не берут на себя смелость констатировать некоторые моменты, описанные в статье. Они лишь хотят начать дискуссию по давно существующей проблеме.

### Краткая историческая справка

Общепризнанным основателем перкуссии считается Леопольд Ауэнбруггер (1722-1809). В 30-ти летнем возрасте он окончил медицинский факультет Венского университета. После почти 7-ми лет совершенствования и сопоставления клинических и секционных данных в 1761 году Ауэнбруггер предложил новый метод диагностики – перкуссию (от лат. *percussio* – простукивание, нанесение ударов). Свои наблюдения он опубликовал в достаточно объемном по тем временам труде (95 страниц) на латинском языке «*Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi*», что можно перевести: «Как при помощи нового способа – простукивания грудной клетки удается выявить скрытые внутри грудной клетки болезни». Толчком к идее создания этого метода послужили воспоминания детских лет Ауэнбруггера. Он многократно наблюдал, как в трактире проверяли уровень вина в бочке, чтобы вовремя ее заменить на следующую. Для этого наносились легкие удары деревянным молотком по крышке бочки (при хранении и при ис-

пользовании бочки находились в горизонтальном положении). Удары наносились сверху вниз, пока удар наносился выше уровня вина (т.е. там, где был воздух), звук был низким и протяжным («звук пустоты»). Звук явно изменялся при нанесении удара на границе воздуха и вина. На основании этого принципа Ауэнбруггер предположил, что можно отличить звук здорового легкого от звука жидкости в плевральной полости, что впоследствии и подтвердилось. Однако предложенный Ауэнбруггером новый метод исследования был скептически и даже насмешливо принят его современниками. О перкуссии забыли на долгие годы. Лишь в конце XVIII века Жан-Никола Корвизар-Демаре (личный врач императора Наполеона Бонапарта), познакомился с небольшой работой Максимилиана Штоля (врача из Вены), в которой тот анализировал данные перкуссии. Корвизар заинтересовался этим совершенно неизвестным для него методом исследования. Корвизар со своими многочисленными учениками начал изучать книгу Ауэнбруггера и применять перкуссию в собственной практике. Лишь через 20 лет после самостоятельного практического применения перкуссии, увидев перспективу в новом методе диагностики, Жан Корвизар перевел книгу Ауэнбруггера на французский язык и издал ее в 1808 году (всего лишь за год до смерти Ауэнбруггера). Ауэнбруггер не узнал о возрождении своего метода и о переводе книги на французский язык, т.к. последние годы своей жизни страдал тяжелым психическим заболеванием. В издании на французском языке к 95-ти страницам, написанным Ауэнбруггером, добавилось еще более 400. Это были страницы с комментариями Корвизара. Из воспоминаний Корвизара: «Я не помню ни разу в течение всего времени, когда я изучал медицину, чтобы упоминалось имя Ауэнбруггера... Я не знал о пер-

куссии, даже когда начал преподавать клиническую медицину». А ведь к тому времени, когда Корвизар только начинал учиться врачеванию на медицинском факультете Парижского университета, книга Ауэнбруггера была уже почти 20 лет как издана. После выхода книги на французском языке перкуссия быстро получила широкое распространение и всеобщее признание среди врачей. В последующие годы совершенствовалась как техника нанесения перкуторных ударов (например, появились первые плессиметры), так и сопоставление перкуторных звуков и имеющейся патологии. В последующие десятилетия перкуссия показала свою эффективность также при определении размеров легких и сердца, при выявлении локальной патологии легких, при определении границ некоторых органов брюшной полости, свободной жидкости в брюшной полости (асцита) и др.

**Роль перкуссии в объективном обследовании пациента в конце XIX века**

Авторы для анализа выбрали именно это время, когда не было ни одного (!) из инструментальных методов исследования грудной клетки, к которым мы сейчас привыкли и без которых не представляем современную диагностику (рентгенография, ультразвуковое исследование, методы исследования функции внешнего дыхания, эндоскопические методы и др.). Появление этих методов исследования принципиально изменило баланс сил при обследовании пациентов, приведено наглядно на рисунке 1. В те времена не было даже термометрии в том виде, который существует сейчас. Более того, многие врачи не

видели в ней перспективы. Например, Карл Герхардт (Karl Gerhardt) считал процедуру термометрии слишком сложной. Это именно тот Герхардт, который предложил классический на сегодняшний день метод опосредованной перкуссии, когда палец «молоточек» ударяет по пальцу плессиметру (перкуссия по Герхарду). Таким образом, диагностика в то время основывалась на сборе жалоб и анамнеза, осмотре, перкуссии, пальпации и аускультации, а также оценке выделений больного (кал, моча, рвотные массы, мокрота). Естественно, врачи старались «выжать» максимальную информацию о патологии именно из этих методов исследования, потому что других в то время еще не было. Именно поэтому перкуссия при исследовании легких в те времена была очень объемной: топографическая перкуссия нижнего края легких по 12 линиям (7 справа и 5 слева), высота верхушек легких и их ширина, подвижность нижнего края легких по 3-м линиям, сравнительная перкуссия легких, определение пространства Траубе и др. И это было оправдано. Некоторые варианты патологии дыхательной системы неплохо выявлялись именно благодаря перкуссии, а не аускультации (также популярного в те времена метода исследования). К ним можно было отнести, например гидроторакс и пневмоторакс. В первом случае звук становился притупленным или тупым (в зависимости от объема выпота), а во втором появлялся тимпанический звук. Причем другие физические методы исследования (например, та же аускультация) не позволяли даже отличить гидроторакс от пневмоторакса. И в первой, и во вто-



**Рис. 1.** Этапы обследования пациента в конце XIX века и в начале XXI века.

В конце XIX века методы лабораторной и инструментальной диагностики практически отсутствовали. Поэтому методам физического обследования пациентов отводилась исключительно важная роль в постановке диагноза. Именно этим объясняется большое количество перкуторных действий. После перкуссии, пальпации и аускультации врач делал вывод об имеющейся патологии (выставлял диагноз). В последующие десятилетия начали появляться и быстро развиваться методы инструментальной и лабораторной диагностики, которые позволили объективизировать данные перкуссии, пальпации и аускультации. Поэтому, в настоящее время жалобы, осмотр, перкуссия, пальпация и аускультация позволяют сформировать лишь диагностическую версию (или несколько версий). Окончательное суждение о патологии (диагноз) высказывается после инструментального и лабораторного обследования.

**Таблица 1.**

Затраты времени на перкуссию при использовании методики Герхарда\*

Вариант проводимой перкуссии		Затраты времени (с)
<i>Перкуторное исследование легких</i>		
1	Перкуторное определение нижнего края легких по всем линиям (справа + слева)	Около 50 с + 40 с
2	Определение высоты стояния верхушек легких (справа + слева)	Около 7 с + 7 с
3	Определение ширины полей Кренига (справа + слева)	Около 8 с + 8 с
4	Определение подвижности нижнего края легких по трем линиям (справа + слева)	Около 60 с + 60 с
5	Сравнительная перкуссия легких спереди	Около 25 с
6	Сравнительная перкуссия легких сзади	Около 25 с
<i>Перкуторное исследование сердца</i>		
7	Определение границ относительной тупости сердца	Около 40 с
8	Определение границ абсолютной тупости сердца	Около 20 с
9	Определение ширины сосудистого пучка	Около 10 с
<i>Перкуторное исследование живота</i>		
10	Перкуторное определение большой кривизны желудка	Около 10 с
11	Перкуторное определение нижнего края печени перед ее пальпацией	Около 10 с
12	Перкуторное определение асцита (лежа + стоя)	Около 20 с + 20 с
ВСЕГО		Около 7 минут

\*Представленные цифры указаны при условии, что: 1) перкуссия проводится опытным врачом, прекрасно владеющим перкуссией по Герхарду; 2) определение границ органов удается сделать с первого раза; 3) время, затраченное на общение с пациентом во время проведения перкуссии здесь не учтено. Поэтому, реальное время проведения полного перкуторного обследования составит 7,5-8 минут.

рой ситуации аускультативно выявлялось либо ослабленное везикулярное дыхание, либо дыхание вообще исчезало (в зависимости от объема накопившейся жидкости или воздуха). Перкуссия также давала неплохой результат при локальных легочных процессах (уплотнении легочной ткани, локального скопления воздуха в полостях и др.).

### **Перкуссия в начале XXI века**

На сегодняшний день необходимо с прискорбием констатировать, что в практической врачебной деятельности врача-терапевта перкуссия почти не используется. Настолько почти, что скорее совсем. Лишь в редчайших случаях можно встретить врачей, которые регулярно используют перкуторное исследование. Но и они перкутируют перкуссию в явно урезанном объеме. Правильно это или нет? Почему так происходит? Какова роль перкуссии в современной врачебной практике? Для того чтобы ответить на эти вопросы надо проанализировать перкус-

сию всесторонне. Начнем с затрат времени на перкуторное исследование (табл. 1.). Если проанализировать таблицу 1, то становится очевидным, что проводить перкуссию в полном объеме просто невозможно из-за отсутствия у врача достаточного количества времени (а ведь есть еще жалобы и анамнез, осмотр, аускультация, пальпация анализ инструментальных и лабораторных методов исследования). Следовательно, все варианты перкуторного исследования легких, которые преподаются в медицинских ВУЗах, применить на практике при обследовании каждого больного нереально. Какие из этапов перкуссии нужно оставить, а какие можно не проводить? Для этого необходимо оценить диагностические возможности перкуссии, оценить ее сильные и слабые стороны руководствуясь таблицей 2. Анализируя эту таблицу, можно отметить, что перкуссия в ряде случаев перкуссия совершенно неинформативна, а та патология, которая может быть заподозрена с помощью пер-

Таблица 2.

Возможности перкуссии при выявлении патологии  
(на примере основных синдромов патологии дыхательной системы)

Вариант патологии	Достоинства	Недостатки
1 Гидроторакс	Только при значительном объеме жидкости (более 500 мл). Лучшее по лопаточной линии (+++).	Не выявляет малый выпот. Перкуссия неэффективна при толстой грудной стенке.
2 Пневмоторакс	Значительный пневмоторакс выявляется хорошо (+++).	Как правило, не выявляется ограниченный пневмоторакс.
3 Уплотнение легочной ткани	Перкуссия выявляет только значительные объемы уплотненного легкого (++)	Небольшие или глубоко расположенные участки уплотнения не выявляются.
4 Инфильтрация легочной ткани	Перкуссия хорошо выявляет значительные участки (например, доля легкого) инфильтрации легочной ткани (++)	Небольшие или глубоко расположенные участки инфильтрации выявить нельзя.
5 Ателектаз	Перкуссия обычно хорошо выявляет полный ателектаз доли или всего легкого (++)	Ателектаз сегмента выявить нельзя. Перкуторно отличить ателектаз от пунктов 1, 3 и 4 невозможно.
6 Полость в легком	Выявляются только очень крупные и поверхностные полости (+).	Небольшие полости выявить нельзя. В ряде случаев даже большие полости не дают тимпанит.
7 Повышенная воздушность легкого	Выявляется только явно выраженный эмфизема (+).	Начальные стадии эмфиземы выявить нельзя.
8 Бронхиальная обструкция	Перкуторно не выявляется (-).	При этом синдроме метод бесполезен.
9 Гидропневмоторакс	Выявляется при значительном объеме воздуха и экссудата (+).	Незначительный гидропневмоторакс при перкуссии не выявляется.
10 Дыхательная недостаточность	Перкуторно не выявляется (-).	При этом синдроме метод бесполезен.

*Примечание.* Суммируя данные этой таблицы, можно говорить об эффективности перкуссии только при значительных участках патологических изменений легочной ткани или плевры.

куссии, должна быть явно выраженной. Именно заподозрена, а не выявлена. Например, с помощью только перкуссии можно найти притупление ниже угла лопатки, но высказаться более определенно какая патология имеет место в данном случае (нижнедолевая пневмония, гидроторакс или полный ателектаз). Но данная ситуация все равно является хорошим результатом. Локальное изменение перкуторного делает очевидной дальнейшую тактику обследования такого пациента – рентгенографию грудной клетки. Более неопределенной является ситуация «перкуторной нормы». В нее может попасть:

- 1) действительно норма;
- 2) невыраженная патология, при которой объема поражения легочной ткани и/или плевры недостаточно для перкуторного выявления патологии;
- 3) патология, которая перкуторно вообще не выявляется;
- 4) патология, которая не выявлена из-за плохой техники перкуссии.

Поэтому врач должен понимать, какая патология может быть выявлена перкуторно, а какая нет. Подводя итог, можно отметить, что перкуссия ориентировочно позволяет выявить ряд па-

тологических состояний легких и плевры. Как самостоятельный метод использоваться не может (оптимальная комбинация – с аускультацией).

### **1. Почему перкуссия игнорируется врачами-терапевтами?**

Кратко проанализируем основные причины отказа практических врачей от проведения перкуторного обследования пациента.

1. Врач не владеет хорошей техникой нанесения перкуторных ударов и, следовательно, не использует ее, не веря в достижение результата. Пункт, который, по-видимому, не требует особых комментариев. Отсутствие навыка делает перкуссию бессмысленной. Даже, если перкуссия и будет в этой ситуации проводиться, она не принесет никакого результата, т.к. уверенности в точности полученных данных у врача не будет.

2. Врач не верит в сам метод. Обычно это возникает из-за неправильного понимания возможностей перкуссии (завышенного ожидания). Надежда на то, что перкуторно можно выявить изменения у каждого (или почти каждого) пациента с патологией дыхательной системы, естественно не оправдывается. Из-за этого метод воспринимается как малоинформативный, и перкуссия игнорируется.



3. Врач не перкутирует, т.к. решение о проведении рентгенологического исследования грудной клетки уже принято. Это достаточно часто встречающаяся ситуация. Еще на этапе сбора жалоб и анамнеза врач принимает решение о проведении рентгенографии. Например, пациент жалуется на повышение температуры тела до 38-38,5°, кашель, боль в грудной клетке. Трудно себе представить, чтобы врач сразу же не выбрал рентгенологический метод исследования, как первый в возможном списке дальнейшего обследования пациента. Большинство заболеваний дыхательной системы хорошо выявляются рентгенологически. Следовательно, врач без перкуссии (а, возможно, и без аускультации) отправляет пациента на рентгенографию грудной клетки, полностью полагаясь на результаты этого метода исследования.

4. Врач не предполагает патологии дыхательной системы и поэтому не проводит перкуторное исследование грудной клетки (например, из-за отсутствия жалоб). В большинстве случаев закономерность «нет жалоб – нет патологии» срабатывает. Но только в большинстве случаев. Далее будет представлена ситуация, в которой перкуссия оказалась наиболее важным методом исследования, который принципиально изменил дальнейший план обследования пациента, позволив выявить совершенно неожиданную патологию представлено на рисунке 2.

## II. Какие существуют варианты проведения перкуссии?

В этом разделе мы разберем не технику на-

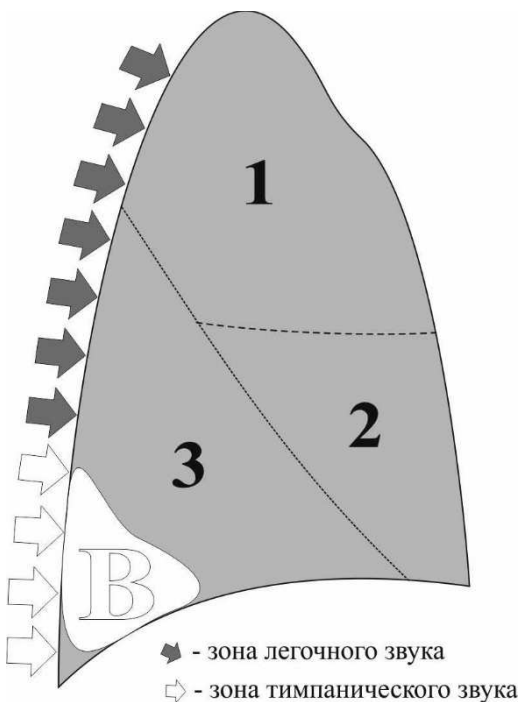
несения перкуторных ударов, а место перкуссии объективном обследовании пациента.

1. Самое простое и правильное проведение перкуссии – перкуторное обследование всех пациентов до проведения инструментальных методов исследования. Фактически, перкуссия проводится в качестве скрининга, определяя тактику дальнейшего обследования пациента. Перкуторное выявление патологии в этом случае будет максимальным, но и затраты времени также будут максимальными. Чаще всего (и лучше всего) перкуссия выявляет умеренный и выраженный гидроторакс, долевое уплотнение легочной ткани (при ее воспалении, обтурационном ателектазировании и т.п.). Также с помощью перкуссии хорошо выявляется пневмоторакс.

2. Целенаправленная перкуссия (врач ожидает изменение перкуторного звука). Перкуссия проводится целенаправленно после предположительного выявления патологии другим способом (но не инструментальным).

*Например:*

– При осмотре отмечается увеличение одной половины грудной клетки и отставание ее при дыхании. При увеличении одной из половин грудной клетки, как правило, изменяется и перкуторный звук. Обычно увеличение одной половины грудной клетки возникает при: массивном гидротораксе, массивном пневмотораксе и долевой пневмонии. Перкуссия позволит легко отличить массивный гидроторакс от массивного пневмоторакса; долевую пневмонию от пневмоторакса.



**Рис. 2.** Правое легкое (вид сбоку): 1- верхняя доля правого легкого; 2 - средняя доля правого легкого; 3 - нижняя доля правого легкого; В - воздухосодержащее образование.

Большое воздухосодержащее образование в правом легком. Больной М., 42 лет был госпитализирован в ревматологическое отделение с жалобами на интенсивные боли в коленных и тазобедренных суставах, преимущественно при ходьбе. Боли появились около 2-х месяцев назад и быстро достигли максимальной интенсивности. Припухания суставов не отмечается, движения в полном объеме. Патология предварительно была расценена, как реактивный артрит. Больной согласился на курацию студентами 3-го курса. При перкуторном исследовании легких был выявлен большой участок справа ниже угла лопатки, дающий тимпанический звук (по лопаточной, задней и средней подмышечным линиям). При аускультации в этой области выслушивалось везикулярное дыхание, которое было сходным с соседними участками и с симметричным участком слева. Повторный сбор жалоб с акцентом на дыхательную систему дополнительной информации не дал (никаких жалоб со стороны грудной клетки не было). Флюорографическое исследование пациента проходил 4 месяца назад - патологии не было. РКТ, сделанная в клинике, выявила большую (13 см × 9 см × 8 см) воздухосодержащую полость, примыкающую к висцеральной плевре, участок уплотнения легочной ткани 3 см × 5 см × 2 см, примыкающий к нижнедолевому бронху, значительное уменьшение просвета этого бронха. Патология была расценена, как центральный рак легкого. В последующем биопсия подтвердила этот диагноз. Патология суставов была расценена, как паранеопластическая артропатия. Таким образом, перкуссия в данном случае принципиально изменила понимание имеющейся у пациента патологии, что и позволило после дообследования поставить правильный диагноз.

– При аускультации выявляется бронхиальное дыхание. Обычно, причиной бронхиального дыхания в нижнебоковых отделах легких являются: 1) уплотнение легочной ткани (при 2-й стадии пневмонии); 2) крупная полость в легком, сообщающаяся с бронхом. Для уточнения причины бронхиального дыхания используется перкуссия: при уплотнении легочной ткани перкуторный звук притупленный, а при наличии крупной полости в легком – тимпанический. Обычно аускультация легких проводится после перкуссии легких, а не до.

– Жалобы на боль в каком-то участке грудной клетки также может стать причиной внимательного перкуторного исследования этой области, выделение большого количества мокроты (предполагает наличие полости в легком), быстро нарастающая одышка (при гидротораксе или пневмотораксе) и ряд других ситуаций.

3. Перкуссия проводится уже после проведения инструментальных методов исследования («ретроспективная перкуссия»). Обычно, это относится к перкуссии легких после рентгенографии грудной клетки. Например, рентгенологически уже выявлен умеренный гидрото-

ракс. Врач проводит перкуссию после рентгенографии для решения вопроса: могли ли он предположить гидроторакс, 1) если бы проперкутировал пациента до рентгенографии грудной клетки (если врач его не перкутировал) или 2) более внимательно перкутировал пациента (если перкуссия проводилась, но не выявила патологию). Подобный подход имеет чисто академический интерес. Патология уже выявлена рентгенологически независимо от последующих данных перкуссии. Обычно эта ситуация касается тех врачей, которые умеют хорошо перкутировать и регулярно это делают.

### III. Объем перкуссии, который в современной врачебной практике реален.

Учитывая большие затраты времени на полное перкуторное обследование пациента - таблица 1, в сочетании со сложностью выявления некоторых вариантов патологии или, тем более, невозможностью выявить некоторые варианты патологии таблица 2, возникает необходимость уменьшить объем перкуссии до минимально необходимого. В таблице 3 представлен объем перкуссии в ее сокращенном варианте, проведем анализ этой таблицы.

Таблица 3.

Затраты времени на проведение выборочной перкуссии

Вариант проводимой перкуссии	Затраты времени (с)
<i>Перкуторное исследование легких</i>	
1 Перкуторное определение нижнего края легких по 2 линиям! (лопаточным и срединноключичным) справа + слева	Около 20 с + 10 с
2 Определение высоты стояния верхушек легких (справа + слева)	Около 7 с + 7 с
3 Определение ширины полей Кренига (справа + слева)	Не проводить
4 Определение подвижности нижнего края легких по трем линиям (справа + слева)	Не проводить
5 Сравнительная перкуссия легких спереди	Не проводить
6 Сравнительная перкуссия легких сзади	Не проводить
<i>Перкуторное исследование сердца</i>	
7 Определение границ относительной тупости сердца по Яновскому!	Около 10-15 с
8 Определение границ абсолютной тупости сердца	Не проводить
9 Определение ширины сосудистого пучка	Не проводить
<i>Перкуторное исследование живота</i>	
10 Перкуторное определение большой кривизны желудка	Не проводить
11 Перкуторное определение нижнего края печени перед ее пальпацией	Проводить не всегда
12 Перкуторное определение асцита (лежа + стоя) только стоя!	Около 20 с
ВСЕГО	Около 1,5 минуты

### **Перкуторное исследование легких.**

1. Топографическую перкуссию нижнего края легких проводить по 2-м линиям: только по лопаточным и срединноключичным. Естественно, возникает вопрос – почему только по этим, а не по другим? Именно по этим линиям легче всего выявить:

– гидроторакс, уплотнение нижней доли легких (например, при пневмонии) – наиболее часто встречающаяся патология легких, которая выявляется перкуторно по лопаточной линии;

– поражение средней доли справа выявляется при перкуссии по срединноключичной линии.

2. Поражение верхних долей, которое выявляется перкуторно, будет обнаружено уже на стадии топографической перкуссии.

3. Ширину полей Кренига можно не определять. Если патология верхних долей, выявляемая перкуторно, есть, то достаточно определения высоты стояния верхушек легких (она уменьшается).

4. Определение подвижности нижнего края легких не проводить. Это времязатратное и малоинформативное перкуторное исследование легких.

5. Сравнительную перкуссию легких спереди не проводить. Любой вариант перкуссии легких по своей сути сравнительный (при топографической перкуссии звук сравнивается с предыдущим ударом, а при сравнительной – с ударом про симметричному участку грудной клетки). Поэтому опытный врач уже при проведении топографической перкуссии выявит локальное изменение перкуторного звука.

6. Сравнительную перкуссию легких сзади не проводить. По той же причине, что и в пункте 5.

Завершая анализ сокращенного варианта перкуссии легких можно отметить, что задачей перкуссии легких в настоящее время является предварительное суждение: норма или не норма. Любое сомнение в нормальности перкуторного звука или расположения края легкого позволяет врачу использовать один из инструментальных методов исследования (обычно, рентгенографию).

### **Перкуторное исследование сердца.**

1. Определение границ относительной тупости сердца – это, по мнению авторов, единственный необходимый вариант перкуторного исследования сердца. В этой перкуссии очевидным преимуществом (по мнению авторов) обладает перкуссия по Яновскому.

В техническом плане перкуссия по Яновскому – это наиболее простой вариант перкуссии, у которого есть две особенности, которые наилучшим образом подходят для перкуссии сердца:

1) удары получаются несильные (нет глубокого проникновения перкуторной сферы в ткани организма), что наилучшим образом подходит для перкуссии сердца, которое расположено не глубоко;

2) очень большая частота нанесения ударов облегчает выявление места, в котором появляется притупление перкуторного звука (соответствует границе сердца).

При перкуссии по Герхарду перед определением правой границы сердца необходимо определить уровень стояния диафрагмы, что приводит к дополнительной потере времени. Авторы этой статьи, используя перкуссию по Яновскому, перкутировали правую границу относительной тупости сердца у всех по 4-му межреберью, не определяя уровень стояния диафрагмы. Во всех случаях рентгенологическое увеличение правых отделов сердца было обнаружено и при перкуссии по Яновскому. При расширении одной или нескольких границ сердца необходимо проведение ЭхоКГ (менее информативна рентгенография грудной клетки) для уточнения причины возможного увеличения сердца.

2. Определение границ абсолютной тупости сердца нецелесообразно, т.к. абсолютная тупость не может увеличиваться без увеличения относительной тупости сердца.

3. Определение сосудистого пучка можно не проводить, т.к. его расширение возникает крайне редко (только при резком расширении восходящего отдела аорты и/или ствола легочной артерии). Расширение сосудистого пучка выявляется значительно раньше не перкуторно, а каким-то другим способом (например, рентгенологически при ежегодных профосмотрах).

### **Перкуторное исследование живота.**

Перкуторное исследование живота (согласно таблице 3) предполагает:

1) перкуторное определение большой кривизны желудка;

2) перкуторное определение нижнего края печени (обычно перед ее пальпацией);

3) перкуторное выявление асцита (лежа и стоя).

В том же порядке проанализируем эти три пункта, которые обозначены в таблице.

1. Перкуторное определение большой кривизны желудка лишь один из нескольких способов определения большой кривизны. Этот способ не является лучшим. При одинаковом соотношении в желудке и кишечнике воздуха и плотных элементов выявить большую кривизну желудка будет невозможно. Для определения большой кривизны лучше использовать аускультоаффрикционный способ (точный результат дает всегда).

2. Перкуссию нижнего края печени желательнее проводить для последующей установки пальпирующей руки. Однако, если нижний край печени врач прощупал уже при поверхностной пальпации, то перкутировать не имеет смысла.

3. Перкуторное выявление асцита возможно при значительном накоплении жидкости в брюшной полости (более 8 литров). Лучше использовать перкуссию по трем линиям в положении пациента стоя.

Завершая статью, хотелось бы узнать мнение

читателей об объеме преподавания перкуссии в медицинских вузах:

1. Преподавать, как и раньше (в полном объеме, как указано в таблице 1)?

2. Преподавать, как и раньше (в полном объеме, как указано в таблице 1), но с акцентом на фрагменты перкуссии, имеющие реальное практическое значение (указаны в таблице 3)?

3. Преподавать разделы, представленные в таблице 3, а с остальными этапами перкуссии знакомить студентов в виде исторического курса?

*Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский, Ю.О. Брыжатая*

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

### **ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ – МИНУВШИЙ БЛЕСК И НЫНЕШНЯЯ НИЩЕТА? ЧАСТЬ I – ПЕРКУССИЯ**

Перкуссия, пальпация, аускультация - физические методы, являются классическими методами исследования пациента и, по-прежнему, занимают значительное место (и время) при обследовании пациента. Нужны ли вообще физические методы исследования в современной врачебной практике? Эти вопросы рассмотрены в статье, которая посвящена основному методу исследования - перкуссии. Авторы под-

нимают актуальный вопрос по давно существующей проблеме, насколько широка и эффективна методика использования основных физических методов исследования, при условии современных диагностических подходов и методов, при постановке основного и сопутствующих синдромов.

**Ключевые слова:** физические методы исследования, перкуссия, пальпация, аускультация.

*G.A. Ignatenko, V.A. Tolstoy, A.V. Dubovik, E.A. Kontovskiy, Yu.O. Bryzhataya*

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

### **PHYSICAL METHODS OF RESEARCH IN MODERN MEDICAL PRACTICE - PAST GLOSS AND CURRENT POVERTY? PART I – PERCUSSION**

Percussion, palpation, auscultation are physical methods. They are classical methods of patient examination, and still occupy a significant place (and time) in patient's examination. Do we need physical methods of research in modern medical practice? These issues have been discussed in the article that focuses on the main method of research - percussion. The authors raise a topical ques-

tion on a long-standing problem, how broad and effective is using basic physical methods of research in situation of modern diagnostic approaches and methods during making the main and accompanying syndromes.

**Key words:** physical methods of research, percussion, palpation, auscultation.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бушманов А.И. Пальпация, перкуссия, аускультация. Новосибирск; 1997. 164.
2. Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Непосредственное исследование больного: Учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2005. 170.
3. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Реуцкий И.А., Сивков С.И. Врачебные методы диагностики: Учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-медиа; 2006. 720.
4. Новосельцев С.В., Малиновский Е.Л. Пальпация и перцепция в практике остеопата. СПб: Фолиант; 2014. 208.

### **REFERENCES**

1. Bushmanov A.I. Pal'patsiya, perkussiya, auskul'tatsiya. Novosibirsk; 1997. 164.
2. Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Neposredstvennoe issledovanie bol'nogo: Uchebnoe posobie. M.: MEDpress-inform; 2005. 170.
3. Kukes V.G., Marinin V.F., Reutskii I.A., Sivkov S.I. Vrachebnye metody diagnostiki: Ucheb. posobie. M.: GEOTAR-media; 2006. 720.
4. Novosel'tsev S.V., Malinovskii E.L. Pal'patsiya i pertseptsiya v praktike osteopata. Osnovy razvitiya pal'patornogo navyka. SPb: Izdatel'stvo FOLIANT; 2014. 208.

УДК 616-071.6

Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, Т.С. Игнатенко, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский

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

## ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ – МИНУВШИЙ БЛЕСК И НЫНЕШНЯЯ НИЩЕТА? ЧАСТЬ II – АУСКУЛЬТАЦИЯ

Физические методы исследования (перкуссия, пальпация, аускультация), являются классическими методами исследования и, по-прежнему, занимают значительное место (и время) при обследовании пациента. Насколько они важны сейчас, при появлении современных высокоточных и высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов исследования? По-прежнему ли важны все варианты физического обследования пациента, которые преподаются студентам в медицинских вузах? Нужны ли вообще физические методы исследования в современной врачебной практике? Эти вопросы будут рассмотрены в серии статей, вторая из которых посвящена аускультации. Авторы последующих строк не берут на себя смелость констатировать некоторые моменты, описанные в статье. Они лишь хотят начать дискуссию по давно существующей проблеме.

### Краткая историческая справка.

Наиболее ранние упоминания об аускультации можно встретить у Гиппократ (IV век до н.э.). В своих работах он упоминал о звуковых явлениях, возникающих в грудной клетке в патологии, которые, по-видимому, соответствуют шуму трения плевры, хрипам, шуму падающей капли, плеску Гиппократ и др. Первые данные об аускультации сердца также уходят в доисторические времена (во 2-м веке до н. э. сердце выслушивал греческий врач Аретей). Долгое время аускультация существовала только как способ выслушивания различных участков тела человека при непосредственном прикладывании к ним уха врача (как правило, через тканевую салфетку). В современном понимании – это непосредственная аускультация. Аускультация с помощью специального инструмента (стетоскопа) была впервые предложена Рене Теофилом Гиацинтом Лаеннеком в 1816 году. В своей книге, посвященной опосредованной аускультации (т.е. с помощью стетоскопа), Рене Лаеннек сам описывает случай, натолкнувший его на создание этого аускультативного инструмен-

та. «Я был приглашён в 1816 году на консультацию к одной молодой особе, у которой были общие признаки болезни сердца и у которой прикладывание руки и перкуссия из-за её полноты давали мало данных. Так как возраст и пол больной не позволяли мне воспользоваться непосредственным выслушиванием, то я вспомнил хорошо известный акустический феномен: если приложить ухо к концу палки, то очень отчётливо слышен булавочный укол, сделанный на другом конце. Я подумал, что быть может, возможно использовать в данном случае это свойство тел. Я взял тетрадь бумаги и, сильно скрутив её, сделал из неё трубку. Один конец трубки я приложил к области сердца больной, а к другому концу приложил своё ухо, и я был так же поражён, как и удовлетворён, услышав биения сердца гораздо более ясные и отчётливые, чем это я когда-либо наблюдал при непосредственном приложении уха. Я тогда же предположил, что этот способ может стать полезным и применимым методом не только для изучения биений сердца, но также и для изучения всех движений, могущих вызвать шум в грудной полости, и, следовательно, для исследования дыхания, голоса, хрипов и быть может даже колебаний жидкости, скопившейся в полостях плевры или перикарда». В течение нескольких лет Лаеннек исследовал возможности стетоскопа в выявлении звуков, возникающих при различных заболеваниях легких и сердца. В 1819 году Рене Лаеннек представил свой большой в прямом и переносном смысле труд, посвященный аускультации («De l'Auscultation médiate, ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration» – «Опосредованная аускультация или трактат по диагностике заболеваний основанный, главным образом, на этом спосо-

© Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, Т.С. Игнатенко,  
А.В. Дубовик, Е.А. Контовский, 2019  
© Университетская Клиника, 2019



**Рис. 1.** «Цилиндр», стетоскоп - инструмент для проведения аускультации, используемый Лаеннеком впервые в 1819 году.

бе исследования»). К каждому экземпляру книги прилагался инструмент для проведения аускультации – стетоскоп (сам Лаеннек называл его «цилиндр», рис. 1.). Лаеннек долго экспериментировал с материалом для стетоскопа (камыш, древесина каштана, вишни, ореха и т.д.), но остановился на орехе. Лаеннек сам вытачивал первые экземпляры на токарном станке, экспериментируя с сортом древесины для стетоскопа. Стетоскоп Лаеннека напоминал трубку (длиной около 30 см, диаметром чуть меньше 4 см), которая в центре могла быть разделена на две части. С этого момента началось раз-

витие как теоретических и практических основ аускультации, так и аппаратов, с помощью которых проводилась аускультация. Рене Лаеннек не только ввел опосредованную аускультацию в повседневную медицинскую практику, но и дал объяснение почти всем звуковым легочным феноменам (в большинстве случаев правильное). Быстро развивались и аппараты для аускультации. Неудобство первых стетоскопов заключалось в основном в том, что для аускультации использовалось только одно ухо, которое прикладывалось к стетоскопу (второе ухо часто закрывали, чтобы не мешали посторонние звуки). В середине XIX века появились первые бинауральные стетоскопы. Теперь в аускультации использовались оба уха. Трубки со специальными насадками (оливами) вставлялись в уши, а головка стетоскопа прикладывалась к грудной клетке. В конце XIX века появились первые фонендоскопы, в которых головка стетоскопа обтягивалась мембраной, что несколько усиливало звуки (рис. 2.) В начале XX века головку стетоскопа стали делать в форме колокола. Считалось, что благодаря такой форме лучше выслушивались низкочастотные звуки. В 40-х годах XX века Раппапорт и Спрэг (Rappaport-Sprague) усовершенствовали стетоскоп, и он приобрел современный вид. Головка в варианте Раппапорта имела два раструба: один с мембраной, а второй без мембраны. Таким образом, аппарат Раппапорта являлся и стетоскопом, и фонендоскопом – стетофонендоскопом (рис. 3.). Начиная с 1961 года, Дэвид Литтманн (Littmann) в течение последующих 20 лет внес еще ряд усовершенствований в строение фонендоскопа (например, пружину в виде дуги для надежной фиксации фонендоскопа и олив, мембрану, которая настраивается как на низкочастотные, так и на высокочастотные



**Рис. 2.** Первые фонендоскопы появились в конце XIX века, у которых головка стетоскопа обтягивалась мембраной, это незначительно усиливало звуки.



**Рис. 3.** Аппарат Раппапорта в середине XX века имел два раструба: один с мембраной - фонендоскоп, а второй без мембраны - стетоскоп. Таким образом, аппарат Раппапорта являлся –стетофонендоскопом

звуки и др.). С 1999 года компания 3M Littmann начала выпуск первых электронных фонендоскопов (рис. 4.). В головке электронного фонендоскопа (в отличие от акустического) расположен микрофон. Звуки, зарегистрированные микрофоном, преобразуются в электронные сигналы (их можно усилить, ослабить, убрать шумы, записать на электронные носители и т.д.), а затем электронные сигналы опять преобразуются в звуковые и передаются в динамики, встроенные в оливки.

**Роль аускультации в объективном обследовании пациента в конце XIX века.**

В отличие от перкуссии, которая появилась в конце XVIII века, а вошла в реальную врачебную практику в начале XIX века, аускультация использовалась в диагностике еще со времен Гипократа. К концу XIX века аускультация заняла достойное место среди других физических методов исследования патологии грудной клетки (наряду с перкуссией). Однако долгое время большой опыт аускультации не давал явного положительного результата из-за невысокой диагностической ценности аускультации во врачебном сообществе и во многих случаях неправильной трактовки различных аускультативных феноменов. С изобретением Лаеннеком стетоскопа аускультация признавалась среди врачей все более значимым методом исследования легких и сердца. В правильное объяснение механизмов возникновения различных аускультативных феноменов Лаеннек также внес огромный вклад. Основная часть терминов, которыми мы сегодня пользуемся при аускультации легких, была предложена Лаеннеком. Он дал (в большинстве случаев) правильное объяснение механизмов

появления почти всех аускультативных феноменов, возникающих при патологии легких. Хотя были и ошибки (например, в объяснении механизма возникновения везикулярного дыхания). По-видимому, основной причиной правильного понимания Рене Лаеннеком аускультативных феноменов при патологии дыхательной системы являлась тщательная аускультация легких с последующим сопоставлением данных аускультации с данными вскрытия умерших больных. За свою врачебную деятельность Лаеннек произвел около 600(!) вскрытий, из которых около 200 были с туберкулезным поражением легких (термин «туберкулез» – также предложил Лаеннек). Сходная ситуация сложилась и с аускультацией сердца. К концу XIX века основные аускультативные феномены, возникающие при патологии сердца, были выслушаны и описаны.

**Аускультация в начале XXI века.**

В середине XX века американцы Ливайн и Харви во втором издании пособия по клинической аускультации сердца констатировали: «За первую половину XX века в аускультации сердца не было обнаружено ничего нового».

Однако в понимании механизмов возникновения звуков сердечной деятельности произошли существенные изменения. Изменился классический подход к объяснению возникновения тонов (мышечный, клапанный и сосудистый компоненты тонов). Оказалось, что захлопывания створок клапанов, а значит, клапанного компонента и I-го и II-го тонов нет (клапаны смыкаются относительно плавно и беззвучно). Звуки тонов возникают с существенным интервалом от момента закрытия створок клапанов и имеют иной механизм формирования.

Вместе с тем, глобальных изменений в понимании гемодинамики не произошло (и, по-видимому, уже не произойдет). К началу XXI века аускультация сохраняет свою высокую диагностическую значимость. Она по-прежнему широко используется в терапевтической практике. Прежде всего, в практике терапевтов, кардиологов, пульмонологов, ревматологов. Практически нельзя встретить терапевта, не использующего аускультацию в своей врачебной практике. Вместе с тем, на основании аускультации в настоящее время врач не диагностирует заболевания, как это было в конце XIX века. В настоящее время аускультация лишь позволяет врачу сделать предварительное суждение о болезни и наметить план лабораторного и инструментального обследования пациента. Однако, аускультация в большинстве случаев настолько точно отражает патологию, что предварительное суждение обычно находит своё подтверждение при дообследовании. В таблице представлены затраты времени на аускультацию. Анализируя эту информацию, можно отметить, что в отличие от перкуторного исследования (см. предыдущую статью), в котором время на перкуссию можно сократить с 7 до 1,5 минут, при аускультации «экономить» почти не на чем. В большинстве случаев можно опускать пункт 4. Если сопоставлять затраты времени на перкуссию и аускультацию, то аускультация оказывается значительно более быстрым методом обследования (на перкуссию тратится около 7-7,5 минут, а на аускультацию около 1,5 минуты). У многих врачей именно аускультация сердца вызывает определенные сложности (аускультативные феномены легочной патологии выслушиваются практически всеми врачами). Современная инструментальная диагностика (прежде всего ЭхоКГ) позволяет значительно повысить надежность выявления органических изменений в сердце. В настоящее время клиницист не берет на себя ответственность в трактовке шумовой мелодии сердца, если речь идет об органи-

ческом или функциональном характере шума. Он справедливо предоставляет эту возможность ультразвуковому исследованию сердца и доплер-ЭхоКГ. В современных условиях аускультацию сердца можно свести к простой формуле: «услышал шум – делай ЭхоКГ». Конечно, авторы не призывают перестать трактовать фазы шума и другие их особенности в пользу этой примитивной формулы. Тем более, что в ряде случаев проведение ЭхоКГ может быть затруднено. В большинстве случаев сложности аускультации сердца носят объективный характер: 1) при работе сердца возникает много низкочастотных звуков, которые плохо слышны или вообще не слышны; 2) шумы при некоторых пороках сердца являются низкочастотными и/или тихими, которые также плохо слышны. Снижать эффективность аускультации могут и субъективные факторы:

1. Снижение остроты слуха, которое не позволяет слышать значительную часть звуковых явлений, создаваемых сердцем (ситуация требует выявления и корректировки выбираемой врачебной специализации еще в студенческие годы).

2. Качество фонендоскопа. Большое количество фонендоскопов предоставляет широкий выбор для врача. Однако выбор аппарата должен быть осмысленным. Наиболее важные моменты (по мнению авторов):

1) от воронки, расположенной на головке фонендоскопа (она прикладывается к телу пациента), до олив, которые расположены в наружных слуховых проходах, не должно быть даже минимальных щелей (например, когда в головке фонендоскопа есть ввинчивающиеся детали);

2) лучше, чтобы оливы были сделаны из плотного материала (для надежной изоляции слуховых проходов от внешней среды);

3) дужки, на которые одеваются оливы, должны быть достаточно пружинящими, чтобы не возникала необходимость удерживать их рукой;

4) рекомендация снимать мембрану с голов-

Затраты времени на аускультацию

Таблица.

Локализация метода	Затраты времени
1 Аускультация легких	40-50 секунд
2 Аускультация сердца (все классические точки и возможные места проведения шумов)	30-35 секунд
3 Аускультация сосудов для выявления шума (сонные, подключичные, почечные и бедренные артерии)	20-25 секунд
4 Аускультация живота (перистальтика кишечника, аускульто-аффрикционный способ определения большой кривизны желудка)	15-20 секунд
ВСЕГО	Около 1,5-2 минут



ки фонендоскопа, превращая его, фактически, в сте-тоскоп, теперь не так однозначна (особенно, если речь идет высококласных современных аппаратах типа Littmann Cardiology IV, в которых используется настраиваемая мембрана, позволяющая хорошо слышать как высокочастотные, так и низкочастотные звуки).

Завершая эту статью, хотелось бы обратить внимание на почти не используемый фрагмент

аускультации – аускультацию сосудов. Аускультация – это тот метод исследования, который позволяет выявить шумы над артериями (как правило, систолические), например при неспецифическом аортоартериите (васкулите Такаясу). Без этого «аускультативного шага» дальнейшее (инструментальное) обследование в этом направлении обычно не начинается.

*Г.А. Игнатенко, В.А. Толстой, Т.С. Игнатенко, А.В. Дубовик, Е.А. Контовский*

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

**ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ – МИНУВШИЙ БЛЕСК И НЫНЕШНЯЯ НИЩЕТА? ЧАСТЬ II – АУСКУЛЬТАЦИЯ**

Аускультация - физический метод, является классическим методом исследования пациента, который по-прежнему занимает одно из значительных мест при обследовании пациента. Нужны ли вообще физические методы исследования в современной врачебной практике? Эти вопросы рассмотрены в статье, которая посвящена основному методу исследования - аускультации. Авторы поднимают актуальный вопрос

по давно существующей проблеме: насколько широка и эффективна методика использования основных физических методов исследования, при условии современных диагностических подходов и методов, при постановке основного и сопутствующих синдромов.

**Ключевые слова:** физические методы исследования, перкуссия, пальпация, аускультация.

*Г.А. Ignatenko, V.A. Tolstoy, T.S. Ignatenko, A.V. Dubovik, E.A. Kontovskiy*

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

**PHYSICAL METHODS OF RESEARCH IN MODERN MEDICAL PRACTICE – PAST SHINE AND PRESENT POVERTY? PART II – AUSCULTATION**

Auscultation, a physical method, is a classical method of patient examination that still is one of the most significant methods when examining a patient. Do we in general need physical methods of research in modern medical practice? These issues have been discussed in the article, that is devoted to the main method of research - auscultation. The authors raise a question of present interest

on a long-standing problem: how broad and effective the methodology of using basic physical methods of research is, subject to modern diagnostic approaches and methods, in setting main and concomitant syndromes.

**Key words:** physical methods of research, percussion, palpation, auscultation.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Samuel A. Levine, W. Proctor Harvey Clinical Auscultation of the Heart, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1959. 657.
2. Юзбашев З.Ю., Скворцов Ю.И., Скворцов К.Ю., Богданова Т.М. Аускультация сердца: заблуждения и научные факты. Успехи современного естествознания. 2015; 4: 97-105.
3. Рябов С.И., Плоткин В.Я., Рябова Т.С., Новиков В.И., Лукичев Б.Г., Рысс Е. С., Амосов В.И. Пропедевтика внутренних болезней. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2015. 414.
4. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Реуцкий И.А., Сивков С.И. Врачебные методы диагностики: Учеб. пособие. М.: ГЭОТАР-медиа; 2006. 720.

**REFERENCES**

1. Samuel A. Levine, W. Proctor Harvey Clinical Auscultation of the Heart, 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1959. 657.
2. Yuzbashev Z.Yu., Skvortsov Yu.I., Skvortsov K.Yu., Bogdanova T.M. Auskul'tatsiya serdtsa: zabluzhdeniya i nauchnye fakty. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2015; 4: 97-105 (in Russian).
3. Ryabov S.I., Plotkin V.Ya., Ryabova T.S., Novikov V.I., Lukichev B.G., Ryss E. S., Amosov V.I. Propedevtika vnutrennikh boleznei. Uchebnik. SPb.: SpetsLit; 2015. 414 (in Russian).
4. Kukes V.G., Marinin V.F., Reutskii I.A., Sivkov S.I. Vrachebnye metody diagnostiki: Ucheb. posobie. M.: GEOTAR-media; 2006. 720 (in Russian).

**А.И. Салоникиди, Е.А. Чебалина, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, Ю.А. Сотник**

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

## **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ПРЕПОДАВАНИИ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ПОЗИЦИИ ИНФЕКЦИОНИСТА И ТЕРАПЕВТА**

Согласно данным ВОЗ, хронические заболевания печени являются одними из наиболее распространенных, при этом их число за последние годы резко возросло. Из зарегистрированных сегодня в мире более 2 млрд человек с различными патологиями гепатобилиарной системы, подавляющее большинство составляют больные хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). Клиническая значимость ХВГ определяется их серьезным прогнозом в связи с тенденцией к быстрому прогрессированию (особенно при умеренной и высокой активности ХВГ) в цирроз печени (ЦП) и высоким риском развития гепато-целлюлярной карциномы (ГЦК). За последние 10 лет число лиц с ЦП в исходе ХВГ увеличилось почти в 2,5 раза, и в последующие годы актуальность проблемы ХВГ будет только возрастать [1-4].

Следует отметить, что в поле зрения врачей-инфекционистов попадает лишь малая толика больных ХВГ. По причине частого бессимптомного течения, а также многообразных внепеченочных проявлений основная масса пациентов с ХВГ обращается к врачам общей практики, терапевтам и даже врачам «узких» специальностей – невропатологам, нефрологам, ревматологам. При этом тактика серологического обследования больных как в режиме скрининга, так и при наличии явных признаков диффузного поражения печени до сих пор представляет серьезную проблему для врачей первичного звена системы здравоохранения и специалистов более высокого уровня [5-7].

Если вопросы диагностики ХВГ достаточно подробно рассматриваются при подготовке врачей-инфекционистов, то, к сожалению, приходится констатировать, что рассмотрению этой проблемы уделено недопустимо малое внимание при обучении специалистов терапевтического профиля как додипломного, так и последипломного уровней. Лекции и практические занятия по данной теме представлены лишь в рабочих программах ординатуры, профессио-

нальной переподготовки (ПП) и повышения квалификации (ПК) по гастроэнтерологии. Вместе с тем, столь значимые с клинической точки зрения проблемы теряются в огромных по диапазону рассматриваемых проблемных темах, посвященных в целом заболеваниям печени и желчевыводящих путей (учебная программа интернатуры по терапии) или всех диффузных поражений печени (учебная программа ординатуры по терапии), в учебных программах по подготовке «узких» специалистов терапевтического профиля (например, ревматологов) вопросы, касающиеся ХВГ, отсутствуют.

С целью повышения качества оказываемой помощи больным ХВГ (т.е. улучшения выявляемости этих заболеваний, своевременного высокоэффективного лечения), а также учитывая потребности неуклонно развивающегося компетентностного подхода в непрерывном медицинском образовании (НМО) врачей различных спецификаций и уровней представляется важным напомнить наиболее обоснованную тактику серологического подтверждения/исключения ХВГ и обсудить целесообразность отражения этих вопросов в программах обучения врачей терапевтических специальностей на уровне последипломного образования.

Первые клинические признаки ХВГ, заставляющие пациента обращаться к врачам (тяжесть/ноющие боли в правом подреберье, ощущение горечи во рту, кожный зуд, перемежающаяся желтуха) часто появляются спустя годы или десятилетия после инфицирования. Перечисленные жалобы, а также выявленная гепатоспленомегалия могут инициировать назначение врачами-терапевтами общеклинических анализов и лабораторных маркеров активности поражения печени (сывороточные трансаминазы, фракции билирубина). Однако различ-

ные внепеченочные проявления – немотивированная слабость, снижение работоспособности, потеря массы тела и лихорадка, эмоциональная лабильность, нарушение сна, снижение аппетита, артралгии и полиартриты, миалгии, центральные и периферические невралгии, различного рода кожные высыпания, изменения слизистой глаз, полости носа и рта – вынуждают пациентов обращаться к врачам разных специальностей, которые не связывают данную симптоматику с хроническим поражением печени. Кроме того, часть больных вышеперечисленные жалобы расценивают как реакцию организма на стрессы, избыточные нагрузки, воздействие других факторов внешней среды [1, 3]. Следует подчеркнуть, что ассоциированными с ХВГ признаны многочисленные ревматические заболевания (болезнь Бехчета, криоглобулинемия, ревматическая фибромиалгия, многие системные васкулиты, болезнь Рейно, болезнь Шегрена), заболевания почек (мембранопротрофирующий или мезангиокапиллярный гломерулонефрит), крови (множественная миелома, неходжкинская лимфома), кожи (плоский лишай), глаз (склерит, прогрессирующее краевое изъязвление роговицы – болезнь Мурена) [2, 3]. Таким образом, больные ревматологического и нефрологического профиля также нуждаются в своевременном тестировании на ХВГ.

Для первичной серологической оценки ХВГ целесообразно использовать серологические маркеры скринингового уровня, представленные в таблице 1.

Исследование указанных маркеров ХВГ целесообразно назначить лицам без клинических проявлений, относящимся к группам высокого риска инфицирования гемоконтактными ХВГ, или обследующимся по собственному желанию, а также лицам с впервые выявленными клинико-лабораторными проявлениями диффузного поражения печени.

Поскольку основной механизм заражения ХВГ парентеральный (при переливании крови, контакте с инфицированными медицинскими инструментами, введении внутривенных наркотиков, процедурах татуажа и других подобных манипуляциях, актуальны также половой и перинатальный пути инфицирования), в груп-

пы высокого риска заражения ХВГ входят: инфицированные вирусом иммунодефицита человека, пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов / стационаров; потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, имеющие беспорядочные половые связи; гомосексуалисты; лица, состоящие в тесном контакте (бытовом или половом) с инфицированными HBV и HCV; лица, подвергавшиеся процедурам маникюра, татуажа и пирсинга; пациенты отделений гемодиализа и трансплантологии; доноры и реципиенты крови/тканей/органов/спермы; дети, рожденные от больных ХВГ матерей; медицинские работники. Такой скрининг должен проводиться каждые 6-12 месяцев как в ходе наблюдения за пациентами с ХВГ В и С, так и детям, рожденным от инфицированных этими гепатитами матерей, в возрасте 2, 6 и 12 месяцев [4, 5, 8].

Серологические маркеры, используемые для верификации ХВГ (табл. 2.), позволяют подтвердить наличие в крови пациентов структурных частиц (антигенов) вирусов гепатита, их генетического (ядерного) материала (ДНК/РНК), различных групп антител к ним (IgM и IgG), установить вирусную нагрузку – количество копий ДНК или РНК в единице объема сыворотки, и в конечном итоге – выбрать адекватную лечебную тактику и мониторировать течение ХВГ в ходе лечения. Определение антител к структурным частям вирусов гепатита HBV и HCV в суммарном виде или отдельно (в виде IgG или IgM) проводится методами иммуноферментного анализа различной степени точности, реже с помощью высокочувствительного иммуноблоттинга; определение антигенных структур HBV – HBsAg, HBeAg – методом ИФА различной чувствительности; выделение ядерного (генетического) материала вируса (ДНК для HBV и РНК для HCV) – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) качественно или количественно, в т.ч. высокочувствительными модификациями; генотипирование вирусов (прежде всего HCV) – методами ПЦР различной чувствительности [5-8].

Таким образом, представляется целесообразной следующая тактика клинико-лабораторной диагностики ХВГ, рекомендуемая к исполнению врачами различного профиля:

Таблица 1.

Скрининговые маркеры ХВГ

Вирусные гепатиты	Маркеры
Гепатит В (HBV)	HBsAg (поверхностный антиген)
Гепатит С (HCV)	Суммарные антитела к HCV

Таблица 2.

Серологические маркеры, верифицирующие ХВГ

Вирусы гепатита	Серологические маркеры
Гепатит В (HBV)	HBsAg и антитела к HBsAg HBeAg и антитела к HBeAg IgM к HBcor-Ag IgG к HBcor-Ag ДНК HBV методом ПЦР
Гепатит С (HCV)	IgM к HCV IgG к HCV РНК HCV методом ПЦР
Гепатит D (HDV) *	IgM HDV IgG HDV РНК HDV методом ПЦР

Примечание: \* – диагностика проводится лицам с верифицированным гепатитом В

1) в группах высокого риска заражения ХВГ (см. выше) показано регулярное определение скрининговых маркеров HBV (HBsAg) и HCV (суммарные антитела);

2) скрининговые обследования на ХВГ должны быть также обязательной частью обследования больных с клинико-лабораторными признаками диффузного поражения печени (в частности, повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз) и почек (любой клинический вариант гломерулонефрита), а также с подозрением на любые ревматические заболевания, причем эти обследования должен назначать врач любого профиля, не дожидаясь консультации инфекциониста;

3) при положительных результатах скрининговых маркеров ХВГ показано проведение полноценного клинико-лабораторного (общеклинические исследования, определение билирубина и трансаминаз сыворотки) и инструментального обследования: кроме ультразвукового сканирования (УЗИ) печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных путей поджелудочной железы, селезенки, портальной и селезеночной вен, при необходимости должна быть выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, после чего больной может быть направлен к врачу-инфекционисту;

4) в некоторых случаях параллельно с диагностикой ХВГ может потребоваться исключение и других причин хронических поражений печени (алкогольный/неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, лекарственно-индуцированное поражение печени, болезнь Коновалова-Вильсона, гемохроматоз и др.);

5) следует помнить, что высокая активность диффузного поражения печени любого генеза может сопровождаться синдромом мезенхимального воспаления (гипергаммаглобулинемия, повышение уровней скорости оседания

эритроцитов крови и С-реактивного белка), высоким титром ревматоидного фактора, наличием антител к печеночным клеткам, а указанные признаки не исключают наличие ХВГ;

6) у лиц с персистирующим повышением прямой фракции билирубина в сочетании с признаками нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемия, снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени международного нормализующего отношения или снижение протромбинового индекса) следует рассматривать как маркеры становления ЦП. Маркером ГЦК служит увеличение концентрации  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке крови более 100 мкг/л.

Описанная тактика должна быть отражена в образовательном процессе как додипломного, так и последипломного уровня подготовки врачей различных специальностей. Анализ методической документации кафедр факультета интернатуры и последипломного образования, готовящих специалистов терапевтического профиля, позволил выявить ряд дефектов в распределении часов, отведенных на обсуждение вопросов, касающихся ХВГ. Если в рабочих программах и учебных планах интернатуры и ПП по терапии, ординатуры по гастроэнтерологии, ПП по нефрологии выделены часы на смежные циклы на кафедре инфекционных болезней, где диагностика ХВГ преподается, то в целом ряде других рабочих программ (ординатуры и ПК по терапии, ПК по нефрологии, а также ПП и ПК по ревматологии) это не предусмотрено. С учетом несомненной медицинской и социальной значимости рассматриваемой проблемы, с целью повышения качества и обеспечения необходимой преемственности в преподавании вопросов диагностики ХВГ, считаем целесообразным включение соответствующих разделов в рабочие программы и учебные планы по всем дисциплинам терапевтического профиля.

## ВЫВОДЫ

1. Первичной диагностике ХВГ должно быть отведено важное место в клинической практике любого уровня и направления: от семейного врача и врача клиники профосмотров до терапевта, ревматолога, нефролога, гематолога, дерматолога, общего хирурга и окулиста.

2. Исследование скрининговых маркеров ХВГ (чаще HBsAg и суммарные антитела к HCV) следует проводить всем лицам групп риска в возрасте от 20 до 40 лет даже без предварительного исследования функциональных печеночных показателей (билирубин и сывороточные трансаминазы) – т.е. на уровне профилактических обследований у семейных врачей или в соответствующих лечебных учреждениях. Положительные результаты скрининговых тестов на ХВГ являются основанием для выполнения общеклинических анализов крови и мочи, функциональных печеночных проб, УЗИ органов брюшной полости в связи с необходимостью последующей консультации инфекциониста.

3. Врач-инфекционист определяет выбор дополнительных исследований – верифицирующих маркеров ХВГ, а при необходимости – и других клиничко-лабораторных и инструментальных методов оценки состояния печени (КТ, эластометрия и т.д.), а также решает вопрос о целесообразности противовирусной терапии и выборе ее тактики.

4. Для пациентов с ХВГ, которым по различным причинам этиотропная терапия не проводится, должно быть организовано диспансерное наблюдение врачом-инфекционистом по месту

жительства. Диспансерное наблюдение включает проведение патогенетической терапии, контроль показателей общеклинических анализов мочи и крови, уровня билирубина и трансаминаз (1 раз в 3-4 месяца) и УЗИ органов брюшной полости (1 раз в год). При отсутствии в медицинском учреждении врача-инфекциониста диспансерное наблюдение больных ХВГ может осуществлять врач общей практики или терапевт с периодической консультацией инфекциониста в лечебном учреждении более высокого уровня.

5. Своевременно выполненные в лечебных учреждениях I-II уровня адекватные тесты на ХВГ открывают для многих больных путь к адекватной противовирусной терапии, позволяющей достичь замедления прогрессирования заболевания печени, а, следовательно – снижения риска формирования ЦП и развития ГЦК.

6. Преподавание указанных позиций скрининга/верификации ХВГ должны найти отражение в адекватном объеме в образовательных программах и учебно-тематических планах последипломного уровня подготовки врачей терапевтических специальностей – в рамках ГОО ВПО ДОННМУ ИМ .М. ГОРЬКОГО это касается, в частности, ординатуры и ПК по терапии, ПК по нефрологии, ПП и ПК по ревматологии. Надеемся, что формат непрерывного медицинского образования позволит максимально расширить возможности освещения практическим врачам всех специальностей наиболее актуальных проблем клинической медицины, каковыми представляются и вопросы скрининга/верификации ХВГ.

*А.И. Салоникиди, Е.А. Чебалина, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, Ю.А. Сотник*

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

### **ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ПРЕПОДАВАНИИ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ПОЗИЦИИ ИНФЕКЦИОНИСТА И ТЕРАПЕВТА**

Статья посвящена диагностическим аспектам хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Приводятся данные относительно распространенности и клинической значимости ХВГ, сложности их диагностики вследствие бессимптомного течения, а также широкого спектра внепеченочных проявлений. Обсуждаются вопросы применения методов серологической диагностики ХВГ скринингового и верифицирующего уровней, клинические группы, которым показаны

вышеуказанные исследования согласно действующим в настоящее время отечественным и международным Рекомендациям, а также отражение вопросов диагностики ХВГ в программах последипломного обучения специалистов различных направлений терапевтического профиля.

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, подходы серологической оценки

A.I. Salonikidi, E.A. Chebalina, A.E. Bagriy, M.V. Khomenko, Yu.A. Sotnik

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

## SUCCESSION IN TEACHING OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS DIAGNOSTIC APPROACHES ENSURING: INFECTOLOGIST'S AND INTERNIST'S POSITIONS

The review is devoted to clinical aspects of chronic virus hepatitis with focusing on serologic diagnostic approaches in different patient's categories according to clinical peculiarities and extrahepatic manifestations. Diagnostic approaches presented according to cur-

rent Guidelines and necessity of postgraduated education programs for different internal profiles specialist's coordination are discussed.

**Key words:** chronic virus hepatitis, serologic diagnostic approaches.

### ЛИТЕРАТУРА

1. WHO global hepatitis report 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Papatheodoridis G., Buti M., Cornberg M., Janssen H.L., Mutimer D., Pol S., Raimondo G., Dusheiko G., Lok A., Marcellin P. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
3. Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия.* 2007; 9 (4): 292-328. URL: [http://resistance.ru/cmasc/pdf/9\\_4\\_292.pdf](http://resistance.ru/cmasc/pdf/9_4_292.pdf)
4. Brook G., Brockmeyer N., van de Laar Th., Schellberg S., Winter A. 2017 European Guideline for screening, prevention and initial management of hepatitis B and C infection in sexual health settings. URL: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2017/IUSTIEuropeHepatitis2017.pdf>
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Маевская М.В., Знойко О.О., Максимов С.Л., Маев И.В., Павлов Ч.С., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И. Г., Михайлов М.И., Кожевникова Г.М., Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Жданов К.В., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Богомолов П.В., Мойсюк Я.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И. Диагностика больных вирусным гепатитом С. Клинические рекомендации. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2013; 2: 40-44. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf>
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Маев И.В., Павлов Ч.С., Федосина Е.А., Буверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Малышев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Кожевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2014; 3: 58-88. URL: [http://www.gastro-j.ru/files/\\_2014\\_3\\_s8\\_1406993670.pdf](http://www.gastro-j.ru/files/_2014_3_s8_1406993670.pdf)
7. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.-M., Hwang J.P., Jonas M.M., Brown R.S. Jr., Bzowej N.H., Wong J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800

### REFERENCES

1. WHO global hepatitis report 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Papatheodoridis G., Buti M., Cornberg M., Janssen H.L., Mutimer D., Pol S., Raimondo G., Dusheiko G., Lok A., Marcellin P. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
3. Lok A.S.F., MakMakhon B.Dzh. Khronicheskii gepatit V: prakticheskie rekomendatsii Amerikanskoi assotsiatsii po izucheniyu zabolevanii pečeniya. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioterapiya.* 2007; 9 (4): 292-328. URL: [http://resistance.ru/cmasc/pdf/9\\_4\\_292.pdf](http://resistance.ru/cmasc/pdf/9_4_292.pdf)
4. Brook G., Brockmeyer N., van de Laar Th., Schellberg S., Winter A. 2017 European Guideline for screening, prevention and initial management of hepatitis B and C infection in sexual health settings. URL: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2017/IUSTIEuropeHepatitis2017.pdf>
5. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Klimova E.A., Maevskaya M.V., Znoiko O.O., Maksimov S.L., Maev I.V., Pavlov Ch.S., Malyshev N.A., Blokhina N.P., Nikitin I. G., Mikhailov M.I., Kozhevnikova G.M., Lobzin Yu.V., Rakhmanova A.G., Zhdanov K.V., Chulanov V.P., Shakhgil'dyan I.V., Bogomolov P.V., Moisyuk Ya.G., Chzhao A.V., Andreitseva O.I. Diagnostika bol'nykh virusnym gepatitom S. *Klinicheskie rekomendatsii. Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2013; 2: 40-44. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf> (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maevskaya M.V., Znoiko O.O., Dudina K.R., Karetkina G.N., Klimova E.A., Maksimov S.L., Martynov Yu.V., Maev I.V., Pavlov Ch.S., Fedosina E.A., Bueverov A.O., Abdurakhmanov D.T., Malyshev N.A., Nikitin I.G., Moisyuk Ya.G., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kozhevnikova G.M., Zhdanov K.V., Rakhmanova A.G., Chulanov V.P., Shakhgil'dyan I.V., Syutkin V.E., Bogomolov P.O. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pečeni po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom V. Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2014; 3: 58-88. URL: [http://www.gastro-j.ru/files/\\_2014\\_3\\_s8\\_1406993670.pdf](http://www.gastro-j.ru/files/_2014_3_s8_1406993670.pdf) (in Russian)
7. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.-M., Hwang J.P., Jonas M.M., Brown R.S. Jr., Bzowej N.H., Wong J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800

**Профессор  
Дядык  
Александр Иванович  
28.08.1941 – 25.08.2018**

---



Вот и прошел почти год без учителя – ученого, мудрого человека, Врача с большой буквы...

Александр Иванович Дядык известен всему миру как многогранный ученый, автор более 1500 научных работ, среди которых более 20 монографий, клинических рекомендаций, статей в авторитетных изданиях России, Украины, Европы и США, лектор и докладчик на международных конференциях и конгрессах. Дядык Александр Иванович долгие годы был Председателем Ассоциации интернистов Донецкой области, Почетным Президентом Украинской Ассоциации нефрологов, действительным членом Украинской Ассоциации кардиологов, Интернациональной Ассоциации Гипертензии, Европейской Кардиологической Ассоциации, Европейской и Украинской Рабочих Групп по Сердечной Недостаточности Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации.

Александр Иванович Дядык являлся научным руководителем более 20 кандидатских и научным консультантом 2 докторских диссертаций.

В 1999 г. Александру Ивановичу Дядыку было присвоено звание заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 2010 г. в составе коллектива соавторов стал лауреатом Государственной премии Украины за весомый вклад в развитие отечественной нефрологии. Неоднократно был отмечен почетными грамотами МЗ Украины за весомый личный вклад в развитие охраны здоровья и высокий профессионализм, в 2012 г.

награжден медалью им. Н.Д. Стражеско за успехи в кардиологии.

Жизнь Александра Ивановича Дядыка была неразрывно связана с Донецким медицинским институтом им. М. Горького: до 1980 г. он работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии № 1, в последующем – доцентом той же кафедры. В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нефротический синдром при диффузном гломерулонефрите», а в 1986 г. – докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическое обоснование лечения гломерулонефрита».

Первые 20 лет своей своей профессиональной деятельности Александр Иванович Дядык посвятил становлению нефрологической службы Донецкой области, первым на Украине внедрив в клиническую практику нефробиопсию и разработав дифференцированный подход к патогенетической терапии гломерулонефритов.

В течение 30 лет (1987-2018 гг.) возглавлял кафедру терапии факультета интернатуры и последипломного образования (ФИПО). За годы работы заведующим кафедрой терапии ФИПО Александр Иванович Дядык способствовал также развитию кардиологии, в т.ч. кардионефрологии, ревматологии и других направлений в клинике внутренних болезней.

Александр Иванович Дядык признан создателем крупной терапевтической школы: огромное количество практикующих врачей считают его своим Учителем. Девиз Александра Ива-

новича Дядыка «Работа для меня – это жизнь, а жизнь – это движение» стал направляющим для многих докторов нашего региона, сотрудников ВУЗа и, конечно, ближайших его учеников. Он был примером для коллег в постоянном совершенствовании своего профессионального уровня и преданности медицине. Постоян-

ная страсть к познанию, невероятная трудоспособность, настоящий талант самоотверженного Врача и Учителя принесли ему заслуженные любовь и уважение.

Светлая память о Дядыке Александре Ивановиче сохранится в сердцах всех знавших его.