

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

научно-практический журнал

УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА

scientific practical journal

UNIVERSITY CLINIC

№ 1 (38), 2021

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)

Игнатенко Т.С. (Донецк)

Клемин В.А. (Донецк)

Коктышев И.В. (Донецк)

Луцкий И.С. (Донецк)

Налетов С.В. (Донецк)

Оприщенко А.А. (Донецк)

Чурилов А.В. (Донецк)

Редакционный совет

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)

Вакуленко И.П. (Донецк)

Городник Г.А. (Донецк)

Григоренко А.П. (Белгород)

Крутиков Е.С. (Симферополь)

Кувшинов Д.Ю. (Кемерово)

Кулемзина Т.В. (Донецк)

Мухин И.В. (Донецк)

Обедин А.Н. (Ставрополь)

Седаков И.Е. (Донецк)

Селезнев К.Г. (Донецк)

Слепушкин В.Д. (Владикавказ)

Тотиков В.З. (Владикавказ)

Шемонаев В.И. (Волгоград)

Щербинин А.В. (Донецк)

ISSN 1819-0464

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

№ 1 (38), 2021

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

ААА № 000167 от 16.10.2017 г.

Издатель журналаГОО 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 26.02.2021

Формат 60×84/8.

Гарнитура PT Serif, PT Sans

Тираж 100 экз.

Распространяется бесплатно

Содержание

Д.О. Ластков, М.И. Ежелева ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....	5	Е.Г. Ляшенко, И.В. Мухин ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ ДОНБАССА, СТРАДАЮЩИХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ.....	66
А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВНЫМ И БЕЗРЕЦИДИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ.....	11	А.Д. Зубов, А.П. Зятева МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ.....	71
В.А. Васильев, Р.В. Басий, А.И. Кулиш, О.А. Бешуля ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЕНКИ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО В ОЗРАСТА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ.....	17	Н.М. Енгенов ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: КАЛЬЦИЙ- ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ.....	78
Д.С. Дубовик СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМ И ДИФFUЗНЫМ РЕФЛЮКС- ГАСТРИТОМ.....	23	А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, Е.А. Кучеренко, Л.Г. Кварацхелия, В.В. Гончаров, Р.В. Скоробогатый ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	88
И.В. Кузнецова, Г.А. Городник, Д.В. Горелов, А.С. Кузнецов ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.....	28	А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	95
Е.П. Котелевец МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ.....	35	Г.А. Городник, А.Ю. Мельников, Т.П. Кабанько, Н.Н. Смирнова, В.С. Костенко, Ю.Н. Агафонов ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ.....	101
В.В. Синявский, Е.А. Круть ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЛЁГКИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ (КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ).....	39	А.Н. Колесников, А.А. Алексеенко МОДЕРНИЗАЦИЯ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ, ИМПЛАНТОЛОГИИ.....	109
М.А. Барсукова, Л.С. Дмитриев, Е.Д. Якубенко, Е.В. Хомутов ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ОСАЖДЕНИЯ БЕЛКОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ КАК МАРКЕРА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	46	В.В. Глинкин, В.А. Клёмин СПОСОБ ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ОБРАЗЦОВ IN VITRO И ПРИГОТОВЛЕНИЯ ШЛИФОВ ЗУБОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СКАНИРУЮЩЕМ ЭЛЕКТРОННОМ МИКРОСКОПЕ.....	114
И.В. Чижевский, Е.В. Дегтяренко ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА.....	54	Г.А. Игнатенко, В.А. Абрамов, Т.Л. Ряполова ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К УСЛОВИЯМ КУЛЬТУРНО- ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ВУЗА.....	118
Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ С ГЛУБОКОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ.....	60	С.В. Налётов, Я.Ю. Галаева, О.С. Налётова, И.А. Сидоренко, Т.А. Твердохлеб, Э.Л. Белевцова, Н.В. Конышева, М.М. Алесинский ВОЗМОЖНОСТИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ КОМПЕТЕНЦИЙ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.....	130
		А.А. Калуга, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, К.Э. Могилевская, О.А. Приколота, И.С. Маловичко ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ СПИРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ВРАЧАМ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБУЧЕНИИ.....	134

УДК 616-036.88:614.21»21»(477.62)
DOI: 10.26435/UC.V013(36).620

Д.О. Ластков, М.И. Ежелева

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

ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

В последние годы накапливается все больше сведений, свидетельствующих о появлении, наряду с микроэлементозами естественного геохимического происхождения, техногенных микроэлементозов и связанном с ними экологически обусловленном росте неспецифических заболеваний, среди которых ведущее место как по заболеваемости, так и по смертности занимает патология сердечно-сосудистой системы [1]. Донбассу принадлежит одно из ведущих мест в Европе по степени концентрации промышленности, в структуре которой доминируют отрасли с наибольшим количеством выбросов ксенобиотиков в окружающую среду, – металлургическая, угольная, химическая и коксохимическая, машиностроительная, энергетическая, строительная и транспортная [2]. Поэтому все более актуальным становится вопрос об изучении закономерностей смертности населения и ее детерминант. Для оценки влияния окружающей среды на уровни смертности взрослого населения в качестве показателя загрязнения нами была выбрана концентрация тяжелых металлов (ТМ) в почве, являющейся наименее мигрирующим объектом. Показатели загрязнения почвы минимально вариабельны, а уровни ТМ в почве определяют степень загрязнения воды и пищевых продуктов [3-6]. Необходимо также оценить изменения смертности (в т.ч. от инфаркта миокарда и инсульта) в условиях последствий стресс-индуцированных состояний.

Цель исследования состояла в оценке факторов риска смертности населения экокризисного региона в условиях локального военного конфликта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За основу сравнительного исследования загрязнения почвы были взяты материалы Института минеральных ресурсов по ранее выполненному картированию всей территории г. Донецка. При гигиенической оценке учитывалась концентрация 8 ТМ и металлоидов (свинец, цинк, кадмий, медь, марганец, фосфор, мышьяк, тал-

лий) в почве. Проведено ранжирование всех 9 районов города, выделены самый «грязный» (Б.) и «чистый» (контрольный – В.) районы, рассчитана максимальная кратность превышения концентрации ТМ в почве для каждого района [7].

Выполнен анализ общей смертности, смертности от инфаркта миокарда и инсульта у взрослого населения по районам г. Донецка в сравнении со среднегородскими показателями в течение трех временных периодов: I – довоенного (2010-2013 гг.), II – переходного – начала боевых действий (2014-2016 гг.) и III – стабильного военного (2017-2019 гг.). Для расчета интенсивных показателей использовались официальные учетно-статистические документы, данные о среднегодовой численности различных групп населения, которое обслуживалось учреждениями здравоохранения, по районам и городу в целом.

Статистическая обработка проведена общепринятыми методами. Межрайонные различия определялись методом множественных сравнений Шеффе. Рассчитаны ранговые корреляции Спирмена и тау корреляции Кендалла, для проверки – коэффициенты парной корреляции Пирсона ($p < 0,05$) между уровнями смертности и максимальной кратностью превышения концентрации ТМ в почве каждого района.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всего анализируемого периода наблюдалась в основном тенденция к снижению всех показателей смертности населения в военные периоды (табл. 1.). Необходимо отметить, что только 3 района (Б., В., Про.) в городе находились вне зоны боевых действий. Исключения из общей тенденции составили: район Л., пострадавший от боевых действий, в котором все показатели смертности в III периоде превышали таковые во II периоде, причем такая же тенден-

ция в отношении смертности от инсульта отмечалась в районах Б. и Ку., в отношении смертности от инфаркта миокарда – в районе Про. Также следует выделить район Кир., в котором уровни смертности от инсульта и инфаркта миокарда были максимальными в военный стабильный период, районы Б. и Ки., где наибольшие показатели смертности от инфаркта миокарда отмечались в военный переходный период.

В довоенный период уровни общей смертности в 8 районах (как и среднегородские) достоверно ($p < 0,01$) превышали показатель «чистого» района, при этом в двух районах уровни были значимо больше, чем по городу в целом. Показатель «грязного» района превышал ($p < 0,01$) таковой в контрольном районе на 82%. В оба военных периода возросла вариабельность уровней смертности, при этом в 6 районах (в т.ч. трех из зоны локального военного конфликта) и в среднем по городу они были достоверно больше, чем в «чистом» районе. Показатель «грязного» района превышал ($p < 0,01$) таковой в контрольном районе на 108% в переходный период и на 61% – в стабильный (оба района находились вне зоны локального конфликта). Необходимо отметить, что межгрупповые различия не совпадают с таковыми по общей заболеваемости взрослого населения. В последние годы уровни смертности в двух пострадавших от боевых действий районах были больше трех минимальных районных показателей.

В довоенный период уровни смертности от инсульта (табл. 2.) в трех районах (как и среднегородские) достоверно ($p < 0,01$) превышали показатель «чистого» района. Показатель «грязно-

го» района превышал ($p < 0,01$) таковой в контрольном районе на 63%. В военный переходный период все межрайонные различия были недостоверны, хотя показатель «грязного» района был больше, чем в «чистом» районе, на 75%, а в двух пострадавших от боевых действий районах наблюдалась тенденция к росту уровней смертности. В военный стабильный период уровни смертности от инсульта в пяти, в т.ч. трех из зоны локального военного конфликта, районах (как и среднегородские) достоверно ($p < 0,01$) превышали показатель «чистого» района, а показатель «грязного» района был достоверно больше, чем в контрольном районе, на 162%. Следует отметить, что в «грязном» и трех пострадавших от боевых действий районах определялась тенденция к росту уровней смертности.

В довоенный период все межрайонные различия в смертности от инфаркта миокарда (табл. 3.) были недостоверны, показатель «грязного» района превышал аналогичный в «чистом» районе на 21%. В военный переходный период уровни смертности в «грязном» районе (единственном, где отмечалась тенденция к росту) были достоверно ($p < 0,01$) больше, чем в пяти районах (в т.ч. двух из зоны локального военного конфликта) и в среднем по городу. Показатель «грязного» района превышал ($p < 0,01$) таковой в контрольном районе на 211%. В военный стабильный период уровни смертности от инфаркта миокарда в четырех районах, в т.ч. трех из зоны локального военного конфликта, как и среднегородские, достоверно ($p < 0,01$) превышали показатель «чистого» района, а показатель

Таблица 1.

Общая смертность населения г. Донецка за последние 10 лет, на 1000 населения

Район	Временной период		
	I – довоенный	II – военный переходный	III -военный стабильный
1. Б.	12,2 ± 0,3* ²	11,4 ± 1,1** ²	6,8 ± 0,3* ²
2. В.	6,7 ± 0,1	5,5 ± 0,4	4,2 ± 0,1
3. Ка.	10,9 ± 0,3* ²	10,0 ± 0,6	8,8 ± 0,4* ²
4. Ки.	11,2 ± 0,2* ²	9,5 ± 0,1	5,2 ± 2,4
5. Кир.	13,5 ± 0,3* ^{2,3**4}	12,7 ± 0,7* ²	11,7 ± 0,4* ^{2,4,6}
6. Ку.	13,2 ± 0,3* ^{2**3}	10,8 ± 1,8	5,0 ± 0,6
7. Л.	13,0 ± 0,3* ^{2**3}	11,4 ± 0,7* ²	11,9 ± 0,5* ^{2,4,6}
8. П.	14,3 ± 0,2* ^{2,3,4**1,10}	12,6 ± 0,6* ²	8,2 ± 0,6* ²
9. Про.	15,2 ± 0,7* ^{1,2,3,4,10**7}	11,5 ± 1,0* ²	9,6 ± 0,2* ²
10. Город	12,1 ± 0,2* ²	10,6 ± 0,6* ²	8,1 ± 0,5* ²

Примечание: межрайонные различия достоверны – * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблица 2.
Смертность от инсульта населения г. Донецка за последние 10 лет, на 100000 населения

Район	Временной период		
	I – довоенный	I – довоенный	I – довоенный
1. Б.	69,3 ± 3,2 ^{*2}	58,9 ± 12,3	64,4 ± 3,9 ^{*2**3}
2. В.	42,5 ± 1,1	33,6 ± 2,4	24,6 ± 9,4
3. Ка.	60,5 ± 4,5	33,6 ± 0,6	31,6 ± 1,8
4. Ки.	71,4 ± 5,6 ^{*2}	60,7 ± 7,2	45,8 ± 4,8
5. Кир.	54,2 ± 7,9	55,7 ± 10,6	61,1 ± 2,9 ^{**2}
6. Ку.	65,7 ± 5,6	44,6 ± 5,5	63,4 ± 6,7 ^{*2}
7. Л.	97,4 ± 2,8 ^{*2**5,8}	55,4 ± 8,0	66,2 ± 5,6 ^{*2**3}
8. П.	53,4 ± 14,4	62,1 ± 9,6	51,7 ± 5,0
9. Про.	88,2 ± 3,2 ^{*2}	63,3 ± 4,1	57,7 ± 2,7 ^{**2}
10. Город	66,6 ± 3,0 ^{*2}	51,7 ± 3,6	51,8 ± 0,4 ^{**2}

Примечание: межрайонные различия достоверны – * p < 0,01; ** p < 0,05

Таблица 3.
Смертность от инфаркта миокарда населения г. Донецка за последние 10 лет, на 100000 населения

Район	Временной период		
	I – довоенный	I – довоенный	I – довоенный
1. Б.	29,9 ± 2,3	42,1 ± 3,8 ^{*2,3,8,9**7,10}	27,9 ± 2,1 ^{*2}
2. В.	24,6 ± 4,7	13,6 ± 2,6	9,3 ± 2,1
3. Ка.	29,2 ± 3,5	14,0 ± 2,0	12,3 ± 4,3
4. Ки.	24,5 ± 4,0	25,1 ± 2,8	24,5 ± 3,4 ^{*2}
5. Кир.	25,4 ± 3,3	23,3 ± 2,5	27,5 ± 0,7 ^{*2}
6. Ку.	33,1 ± 4,3	30,5 ± 4,0	21,4 ± 7,0
7. Л.	36,8 ± 5,2	21,6 ± 5,1	33,5 ± 4,0 ^{*2}
8. П.	23,8 ± 1,8	16,5 ± 1,3	14,4 ± 3,0
9. Про.	28,7 ± 1,6	18,4 ± 1,7	22,8 ± 6,1
10. Город	28,3 ± 2,4	23,1 ± 1,2	21,9 ± 2,8 ^{**2}

Примечание: межрайонные различия достоверны – * p < 0,01; ** p < 0,05

«грязного» района был достоверно больше, чем в контрольном районе, на 201%. Следует отметить, что в трех пострадавших от боевых действий районах определялась тенденция к росту уровней смертности.

В военный переходный период отмечена сильная связь показателей общей смертности среди населения с содержанием мышьяка ($r=0,761$) и слабая – с содержанием кадмия, в довоенный период – слабая связь с концентрацией мышьяка, в последние годы корреляционные связи не выявлены. Влияние мышьяка определили окраинные районы с многочисленными

шахтными поселками, отапливаемыми за счет сжигания твердого топлива. Значимые отрицательные коэффициенты ранговой корреляции между уровнями общей смертности и кратностью превышения содержания марганца в первые два анализируемых периода свидетельствуют об отсутствии зависимости «доза-эффект», при расчете коэффициентов Пирсона линейная корреляция не выявлена. Вероятно, ТМ не являются определяющими факторами риска для ведущих причин смерти.

В довоенный период наблюдалась слабая связь показателей смертности от инсульта с со-

держанием свинца и его антагониста – марганца, в военный переходный период – сильная связь с мышьяком почвы ($r=0,759$) и слабая – с кадмием, в военный стабильный период – слабая связь со свинцом и кадмием. Можно предполагать, что токсичные свинец и кадмий оказывают неблагоприятное действие на сосуды головного мозга [8, 9].

В довоенный период наблюдалась слабая связь показателей смертности от инфаркта миокарда с содержанием свинца и сильная – его антагониста – марганца ($r=0,746$), слабая связь с концентрацией в почве меди. С началом боевых действий отмечается сильная связь смертности от инфаркта миокарда с содержанием свинца ($r=0,748$), кадмия ($r=0,790$) и его антагониста – цинка ($r=0,842$), меди ($r=0,800$) и слабая – с концентрацией в почве мышьяка. Видимо, неблагоприятное влияние свинца и кадмия на процесс сокращения сердечной мышцы усугубилось на фоне последствий стресс-индуцированных состояний [8,9]. В последний анализируемый период определяется сильная связь со свинцом ($r=0,882$) и слабая – с кадмием.

На наш взгляд, внедрение превентивного питания [10,11] для населения экокризисного ре-

гиона позволит превратить алиментарные факторы риска (некачественный рацион, экологически «грязные» продукты) в факторы оздоровления (детоксикация тяжелых металлов, повышение резистентности организма к последствиям стресс-индуцированных состояний из-за боевых действий, эпидемических вспышек и др.).

ВЫВОДЫ

1. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами – свинцом, кадмием, цинком, медью, мышьяком и марганцем – является важным фактором риска смертности взрослого (в первую очередь работающего) населения. Экологически детерминированными причинами смерти следует признать инфаркт миокарда и, в меньшей степени, – инсульт.

2. Стресс-индуцированные состояния у населения, вызванные продолжающимися боевыми действиями, усугубляют действие экологических факторов риска смертности.

3. Для предупреждения неблагоприятного влияния тяжелых металлов на показатели психического здоровья населения наиболее перспективным путем представляется внедрение превентивного питания.

Д.О. Ластков, М.И. Ежелева

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

ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ДОНБАССА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Донбассу принадлежит одно из ведущих мест в Европе по степени концентрации промышленности. Актуальным становится вопрос оценки влияния окружающей среды на уровни смертности взрослого населения, изменения смертности (в т.ч. от инфаркта миокарда и инсульта) в условиях последствий стресс-индуцированных состояний. Цель исследования состояла в оценке факторов риска смертности населения экокризисного региона в условиях локального военного конфликта. Выполнено сравнительное исследование загрязнения почвы всей территории г. Донецк по 8 тяжелым металлам и металлоидам. Проведено ранжирование всех 9 районов города, выделены самый «грязный» (Б.) и «чистый» (контрольный – В.) районы. Проведен анализ общей смертности, смертности от инфаркта миокарда и инсульта у взрослого населения по районам г. Донецка в сравнении со среднероссийскими показателями в течение трех временных периодов: I – довоенного (2010-2013 гг.), II – переходного – начала боевых действий (2014-2016 гг.) и III – стабильного военного (2017-2019 гг.). В военный переходный период отмечена сильная связь показателей общей смертности среди населения с содержанием мышьяка ($r=0,761$) и слабая – с содержанием кадмия, в довоенный период – слабая связь с концентрацией мышьяка, в последние годы корреляционные связи не выявлены. В довоенный период наблю-

далась слабая связь показателей смертности от инсульта с содержанием свинца и его антагониста – марганца, в военный переходный период – сильная связь с мышьяком почвы ($r=0,759$) и слабая с кадмием, в военный стабильный период – слабая связь со свинцом и кадмием. В довоенный период наблюдалась слабая связь показателей смертности от инфаркта миокарда с содержанием свинца и сильная – его антагониста – марганца ($r=0,746$), слабая связь с концентрацией в почве меди. С началом боевых действий отмечается сильная связь смертности от инфаркта миокарда с содержанием свинца ($r=0,748$), кадмия ($r=0,790$) и его антагониста – цинка ($r=0,842$), меди ($r=0,800$) и слабая – с концентрацией в почве мышьяка. В последний анализируемый период определяется сильная связь со свинцом ($r=0,882$) и слабая – с кадмием. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами – свинцом, кадмием, цинком, медью, мышьяком и марганцем – является важным фактором риска смертности взрослого (в первую очередь работающего) населения. Экологически детерминированными причинами смерти следует признать инфаркт миокарда и, в меньшей степени, – инсульт. Стресс-индуцированные состояния у населения, вызванные продолжающимися боевыми действиями, усугубляют действие экологических факторов риска смертности. Для предупреждения неблагоприятного влияния тяжелых метал-

лов на показатели психического здоровья населения наиболее перспективным путем представляется внедрение превентивного питания.

Ключевые слова: тяжелые металлы, смертность населения, инфаркт миокарда, инсульт.

D.O. Lastkov., M.I. Yezheleva

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

PECULIARITIES OF DONBASS POPULATION MORTALITY IN MODERN CONDITIONS

Donbass is one of the leading places in Europe in terms of industrial concentration. The issue of assessing the impact of the environment on the mortality rates of the adult population, changes in mortality (including from myocardial infarction and stroke) under the conditions of the consequences of stress-induced states becomes relevant. The aim of the study was to assess the risk factors for mortality in the population of the ecocrisis region in the context of a local military conflict. A comparative study of soil contamination throughout the territory of Donetsk for 8 heavy metals and metalloids was carried out. The ranking of all 9 districts of the city was carried out, the most "dirty" (B.) and "clean" (control - V.) districts were identified. The analysis of total mortality, mortality from myocardial infarction and stroke in the adult population in the districts of Donetsk in comparison with the average city indicators for 3 time periods: I - pre-war (2010-2013), II - transitional - the beginning of hostilities (2014-2016) and III - stable military (2017-2019). During the military transition period, there was a strong relationship between the overall mortality rate among the population with the content of arsenic ($r = 0.761$) and a weak relationship with cadmium; in the pre-war period, there was a weak relationship with the concentration of arsenic; in recent years, no correlations were found. In the pre-war period, there was a weak relationship between death rates from stroke and the content of lead and its antagonist manganese, in the war

transition period - a strong connection with soil arsenic ($r = 0.759$) and weak with cadmium, in a stable war period - a weak connection with lead and cadmium. In the pre-war period, there was a weak relationship between mortality rates from myocardial infarction with the content of lead and a strong relationship with its antagonist manganese ($r = 0.746$), a weak relationship with the concentration of copper in the soil. With the onset of hostilities, there is a strong relationship between mortality from myocardial infarction with the content of lead ($r = 0.748$), cadmium ($r = 0.790$) and its antagonist zinc ($r = 0.842$), copper ($r = 0.800$), and a weak relationship with the concentration of arsenic in the soil. In the last analyzed period, a strong bond with lead ($r = 0.882$) and a weak bond with cadmium is determined. Environmental pollution with heavy metals - lead, cadmium, zinc, copper, arsenic and manganese - is an important risk factor for mortality in the adult (primarily working) population. The ecologically determined causes of death should be recognized as myocardial infarction and, to a lesser extent, stroke. Stress-induced conditions in the population caused by ongoing hostilities exacerbate environmental risk factors for mortality. To prevent the adverse effect of heavy metals on the mental health indicators of the population, the most promising way is the introduction of preventive nutrition.

Key words: heavy metals, mortality, myocardial infarction, stroke.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тымченко С.Л., Евстафьева Е.В., Залата О.А. Вегетотропная роль марганца и хрома при фоновом содержании в организме детей 10-11 лет, проживающих в г. Симферополе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017; 4: 60-66.
2. Анализ состояния окружающей среды техногенного региона и ее опасности для здоровья населения. Грищенко С.В., Грищенко И.И., Охотникова М.В., Мустафина А.А., Кудимов П.В., Мустафин Т.А.. Медицинские перспективы-2014. 14 (1): 107-109.
3. Коммунальная гигиена и экология человека. Под ред. С.И. Гаркавого, Д.О. Ласткова. Одесса: Пресс-курьер; 2012. 240.
4. Ластков Д.О., Бессмертный А.Н., Павлович Л.В., Оборнев Л.Е. Профилактика влияния загрязнений тяжелыми металлами почвы и поверхностных водоисточников на здоровье населения. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2017; 21 (2): 175-176.
5. Ластков Д.О., Госман Д.А., Гапонова О.В., Остренко В.В., Талев Аль Каравани Я.Б. Оценка, прогноз и управление рисками воздействия тяжелых металлов на здоровье населения. Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационально-

REFERENCES

1. Tymchenko S.L., Evstaf'eva E.V., Zalata O.A. Vegetotropnaja rol' marganca i hroma pri fonovom sodержanii v organizme detej 10- 11 let, prozhivajushhih v g.Simferopole. [Vegetotropic role of manganese and chromium in the background content in the body of children aged 10-11 years living in Simferopol] Krymskij zhurnal jeksperimental'noj i klinicheskoy mediciny. 2017; 4: 60-66 (in Russian).
2. Analiz sostojanija okruzhajushhej sredy tehnogennoho regiona i ee opasnosti dlja zdorov'ja naselenija [Analysis of the environmental state of a technogenic region and its danger to public health]. Grishhenko S.V., Grishhenko I.I., Ohotnikova M.V., Mustafina A.A., Kudimov P.V., Mustafin T.A.. Medicinskie perspektivy-2014. 14 (1): 107-109 (in Russian).
3. Kommunal'naja gigiena i jekologija cheloveka [Communal hygiene and human ecology]. Pod red. S.I. Garkavogo, D.O. Lastkova. Odessa: Press-kur'er; 2012. 240 (in Russian).
4. Lastkov D.O., Bessmertnyj A.N., Pavlovich L.V., Obornev L.E. Profilaktika vlijanija zagraznenij tjazhelymi metallami pochvy i poverhnostnyh vodoistochnikov na zdorov'e naselenija [Prevention of the impact of heavy metal pollution of soil and surface water sources on public health]. Vestnik gigieny i jepidemiologii. 2017; 21 (2): 175-176 (in Russian).

- го решения: Материалы III Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды 13-14 декабря 2018. Москва; 2018: 202-205.
6. Ластков Д.О., Дубовая А.В. Состояние здоровья: экологические аспекты. Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2020; 1 (17): 46-59. doi: 10.14258/zosh(2020)1.2
 7. Ластков Д.О., Гапонова О.В., Госман Д.А., Остренко В.В. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019; 28 (2): 180-183.
 8. Нефьодова О.О., Задесенец И. П, Гальперин А. И Влияние соединений кадмия и свинца на морфогенез внутренних органов в онтогенезе. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 4: 61-66. doi:10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-61-66
 9. Сушанло Р. Ш. Влияние свинцовой интоксикации и гипоксии на сердечно-сосудистую систему (литературный обзор). СМЖ. 2016; 3: 33-38.
 10. Учение о питании. Том 4. Гигиенический кодекс по пищевой санитарии (Базовые материалы культуры питания). Ванханен В.Д., Ластков Д.О., Поплавский М.М. и др. Донецк: Донецчина; 2010: 128.
 11. Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Выхованец Т.А., Выхованец Ю.Г., Машинистов В.В., Павлович Л.В., Коханный А.Ю. О целесообразности использования продуктов, обогащенных пектином, в лечебно-профилактическом питании на промышленных предприятиях Донецкого региона. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23 (3): 208-213.
 5. Lastkov D.O., Gosman D.A., Gaponova O.V., Ostrenko V.V., Taleb Al' Karavani Ja.B. Ocenka, prognoz i upravlenie riskami vozdeystvija tjazhelyh metallov na zdorov'e naselenija [Assessment, forecast and management of risks of exposure to heavy metals on public health]. Sovremennye problemy ocenki, prognoza i upravlenija jekologicheskimi riskami zdorov'ju naselenija i okruzhajushhej sredy, puti ih racional'nogo reshenija: Materialy III Mezhdunarodnogo Foruma Nauchnogo soveta Rossijskoj Federacii po jekologii cheloveka i gigiene okruzhajushhej sredy 13-14 dekabrja 2018 [Modern problems of assessment, forecasting and management of environmental risks to public health and the environment, ways of their rational solution: Materials of the III International Forum of the Scientific Council of the Russian Federation on human ecology and environmental hygiene December 13-14, 2018]. Moscow; 2018: 202-205 (in Russian).
 6. Lastkov D.O., Dubovaja A.V. Sostojanie zdorov'ja: jekologicheskie aspekty [Health status: environmental aspects]. Zdorov'e cheloveka, teorija i metodika fizicheskoj kul'tury i sporta. 2020; 1 (17): 46-59. doi:10.14258/zosh(2020)1.2 (in Russian).
 7. Lastkov D.O., Gaponova O.V., Gosman D.A., Ostrenko V.V. Tjazhelye metally kak zagraznители okruzhajushhej sredy: ocenka riska zdorov'ju naselenija [Heavy metals as environmental pollutants: assessment of public health risks]. Arhiv klinicheskoy i jeksperimental'noj mediciny. 2019; 28 (2): 180-183 (in Russian).
 8. Ne'odova O.O., Zadesenec I. P, Gal'perin A. I Vlijanie soedinenij kadmija i svinca na morfogenez vnutrennih organov v ontogeneze [Influence of cadmium and lead compounds on the morphogenesis of internal organs in ontogenesis]. Visnik problem biologii i medicini. 2017; 4: 61-66. doi:10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-61-66 (in Russian).
 9. Sushanlo R. Sh. Vlijanie svincovoj intoksikacii i gipoksii na serdechno-sosudistuju sistemu (literaturnyj obzor) [Effect of lead intoxication and hypoxia on the cardiovascular system (literature review)]. SMZh. 2016; 3: 33-38 (in Russian).
 10. Uchenie o pitanii. Tom 4. Gigenicheskij kodeks po pishhevoj sanitarii (Bazovye materialy kul'tury pitaniija) [The doctrine of nutrition. Volume 4. Code of Hygiene for Food Sanitation (Basic Materials of Food Culture)]. Vanhanen V.D., Lastkov D.O., Poplavskij M.M. i dr. Donetsk: Donechina; 2010: 128 (in Russian).
 11. Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Vyhovanec T.A., Vyhovanec Ju.G., Mashinistov V.V., Pavlovich L.V., Kohannyj A.Ju. O celesoobraznosti ispol'zovanija produktov, obogashennyh pektinom, v lechebno-profilakticheskom pitanii na promyshlennyh predpriyatijah Doneckogo regiona [About the expediency of using products enriched with pectin in therapeutic and prophylactic nutrition at industrial enterprises of the Donetsk region]. Vestnik gigieny i jepidemiologii. 2019; 23 (3): 208-213 (in Russian).

УДК 616.831-005-06:616.13.002-007.64-001.5]-036.12-036.87-07
DOI: 10.26435/UC.V011(38).666

А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка

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

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВНЫМ И БЕЗРЕЦИДИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) обусловлена черепно-мозговой травмой (ЧМТ), располагается между твердой и паутинной мозговыми оболочками и представлена скоплением крови, окруженным капсулой [1-3]. ХСГ среди всех объемных образований головного мозга составляют от 1 до 7% [4], а в структуре внутричерепных кровоизлияний – 12-25% [5, 6]. Клинические проявления ХСГ характеризуются разнообразием и возникают не ранее, чем через 3 недели после травмы головного мозга. Степень выраженности клинических проявлений варьирует от минимальных нарушений (длительные головные боли, головокружения, снижение памяти и внимания, психоэмоциональные расстройства) до симптоматики, сопровождающей транзиторные ишемические атаки, эпилептические приступы, гемиплегии и комы, вызывая при этом затруднения в диагностике [7]. По мнению некоторых авторов [8], ХСГ, являясь «большим хамелеоном», имеет сходство с клиническими признаками многих неврологических заболеваний, что приводит к первоначальному обращению пациентов к специалистам смежных специальностей: невропатологу, психиатру и терапевту. Одним из распространенных осложнений хирургического лечения ХСГ (20-33%) является развитие рецидива, которое требует проведения повторной операции [9, 10]. Своевременная диагностика рецидивов ХСГ у пациентов должна основываться на тщательной клинической оценке неврологического статуса в динамике наблюдения. Адекватное оценивание симптоматики может быть достигнуто при использовании методов, основанных на применении так называемых стандартизированных шкал. Их применение позволяет дать объективную оценку характеру и выраженности неврологических нарушений у пациентов с разнообразной или стертой симптоматикой, которая имеет место при ЧМТ легкой или средней степени тяжести.

По данным литературы [11, 12], оценку степени неврологических нарушений у больных с ХСГ проводили с использованием шкалы MGS (Markwalder grading score) [5, 13], модифицированной шкалы Ренкина, шкалы исходов Глазго (GOS – Glasgow Outcome Scale). В клинических исследованиях [14, 15, 16] у пострадавших с ЧМТ применяли развернутую шкалу оценки неврологического статуса NOS-TBI (Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury), которая позволяла зафиксировать и стандартизировать неврологические изменения при динамическом наблюдении за состоянием больных, течением болезни и оценивании результатов лечения.

Принимая во внимание особенности течения посттравматической ХСГ с выраженным полиморфизмом клинической манифестации симптомов, проявляющейся медленно прогрессирующим локальным неврологическим дефицитом, повышением внутричерепного давления, инсультоподобным синдромом, транзиторными ишемическими атаками, синдромом, имитирующим генерализованный атеросклероз и др. [8, 17], для объективной характеристики неврологического статуса больных наиболее приемлемым инструментом исследования могут являться методы, основанные на применении шкал, позволяющих выявлять полисиндромальные проявления данной патологии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности неврологического состояния больных с посттравматической ХСГ с рецидивным и безрецидивным течением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 246 пациентов с диагнозом ХСГ после ЧМТ, находившихся на лечении в клинике нейрохирургии Донецкого

клинического территориального медицинского объединения с 2012 по 2020 год. Среди больных было 197 (80,08%) мужчин и 49 (19,92%) женщин в возрасте от 19 до 75 лет. Были использованы следующие методы хирургического лечения: малоинвазивные операции с наложением 2-х фрезевых отверстий и дренированием полости гематомы (98,37%) и костнопластическая трепанация (1,63%) [18, 19, 20]. Все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 184 человека с безрецидивным и II группа – 62 человека с рецидивирующим течением послеоперационного периода. В обеих группах обследование больных проводили при первичном обращении до операции (период А). Повторное обследование (период Б) в I группе больных выполняли через 4 месяца после операции, а во II группе – при обращении с рецидивами ХСГ, образовавшимися до 4-х месяцев после удаления гематомы.

Больным с ХСГ проводили комплексное общеклиническое обследование, неврологический осмотр, лабораторные исследования крови и мочи, компьютерную томографию головного мозга. Оценку степени неврологического дефицита осуществляли с использованием шкалы MGS. Отсутствие неврологического дефицита оценивали в 0 баллов; отсутствие или легкий неврологический дефицит с рефлекторной асимметрией, легкой головной болью с сохраненным вниманием и ориентацией – в 1 балл; неврологический дефицит с пространственной дезориентацией, синдром оглушения сознания, гемипарез – в 2 балла; неврологический дефицит со ступорозным состоянием, но с адекватной реакцией на раздражители, гемиплегию – в 3 балла; коматозное состояние с отсутствием реакции на внешние раздражители, децеребрацию/декортикацию – в 4 балла [11, 13].

С целью подробного исследования неврологических симптомов использовали шкалу NOS-TBI, которая позволила исследовать состояние черепно-мозговых нервов, двигательной, рефлекторной, координаторной сфер и чувствительность. Шкала NOS-TBI содержит 15 пунктов, которые позволяют получить данные о неврологической характеристике сознания, парезе зрения, зрачковых реакциях, парезе мимических мышц, парезе конечностей, расстройстве чувствительности, нарушениях слуха, обоняния, афазии, дизартрии, агнозии, атаксии, и составлена на основе шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [21]. Ранее была доказана адекватность, прогностическая валидность и более высокая степень чувствительности шкалы NOS-TBI по сравнению со шкалой NIHSS при оценивании последствий ЧМТ [15].

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (v.10) (StatSoft Inc, USA). Для отображения данных использовали медиану (Me) и 50-процентный межквартильный интервал (Q1-Q3). Сравнение результатов между I и II группами осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни, между периодами А и Б – с использованием критерия Вилкоксона. Различия в распределении частот категориальных признаков рассчитывали по критерию χ^2 Пирсона. Оценку диагностической значимости используемых шкал осуществляли на основе логистического регрессионного анализа с расчетом показателей чувствительности, специфичности и точности, а также величины отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) для результатов классификации данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование пациентов I группы в период А с помощью шкалы MGS позволило выявить как наличие признаков неврологических нарушений (1-2 балла), так и их отсутствие (0 баллов). При осмотре через 4 месяца (период Б) распределение больных по баллам MGS достоверно отличалось от дооперационного ($\chi^2=164,86$; $p<0,001$): у 13,59% пациентов до операции неврологический дефицит отсутствовал (0 баллов), через 4 месяца после операции это число увеличилось до 66,30% (в 4,88 раза); у 15,76% пациентов в периоде А и у 26,63% больных в периоде Б выявили неврологические нарушения, соответствующие 1 баллу по шкале MGS. Пациенты, у которых неврологические нарушения оценивали 2-мя баллами, составили до операции 70,65% и 7,07% в послеоперационном периоде. При сравнении распределения пациентов II группы по результатам оценки по шкале MGS в период А и в период Б (рецидив гематомы) установлены достоверные различия ($\chi^2=10,89$; $p<0,012$). При этом отсутствие неврологического дефицита (0 баллов) выявлено у 11,29% пациентов до операции и у 3,23% – при рецидивировании ХСГ. Результат оценки с 1 баллом регистрировали у 20,97% и 9,68%, с 2-мя баллами – у 67,74% и 79,03% больных в периодах А и Б соответственно. Оценка в 3 балла зарегистрирована только у 8,06% больных с развившимися рецидивами ХСГ. При межгрупповом сравнении распределение пациентов по результатам оценивания по шкале MGS в дооперационном периоде не отличалось ($\chi^2=0,98$; $p=0,612$), тогда как в периоде Б выявили существенные различия ($\chi^2=152,70$; $p<0,001$) за счет увеличения числа больных с нарушенным сознанием, гемипарезом, гемиплегией.

Результаты оценки неврологического статуса по шкале MSG у больных с ХСГ представлены на рисунке 1. В I группе больных оценка до операции составила 2 (1-2) балла, после операции отмечена положительная динамика в степени выраженности неврологических расстройств, на что указывало их достоверное снижение до 0 (0-1) баллов ($Z=10,04$; $p<0,001$). Во II группе больных до операции неврологический статус был оценен в 2 (1-2) балла, а в период обнаружения рецидива ХСГ наблюдали достоверное увеличение степени неврологического дефицита с оценкой в 2 (2-2) балла ($Z=3,38$; $p<0,001$). Рецидивы ХСГ клинически проявлялись как неадекватной реакцией на внешние раздражители, так и пространственной дезориентацией на фоне оглушенного сознания, ступором, гемипарезами и гемиплегиями. Сравнение значений шкалы MSG между больными с отсутствием и развитием рецидивов ХСГ показало отсутствие значимой разницы результатов в дооперационном периоде ($Z=0,21$; $p=0,829$) и существенные различия при повторном обследовании в период Б ($Z= 10,14$; $p<0,001$).

При использовании шкалы NOS-TBI в оценивании состояния неврологического статуса больных с ХСГ было установлено, что в I группе количество баллов распределилось от 0 до 6. Во II группе при рецидиве гематомы сумма баллов возрастала до 8. Сравнение распределения пациентов I группы в зависимости от суммы баллов по изучаемым периодам выявило достоверные различия ($\chi^2=131,84$; $p<0,001$). Наиболее часто встречающимися неврологическими нарушениями в дооперационном периоде были: расстройства слуха

(28,26%); парез мимической мускулатуры (24,46 - 27,72%); нарушение двигательной функции (20,65 - 27,72%) и чувствительности (15,76 - 21,74%) в нижних конечностях и гемипарезы (16,86-23,91%). Количество пациентов с отсутствием неврологического дефицита увеличилось после операции в 18 раз с 3,08% до 55,43%, вместе с тем наблюдали снижение количества больных с неврологическими нарушениями в 1,5-4 раза.

При рецидивирующем течении ХСГ степень неврологического дефицита носила более выраженный характер. Количество пациентов с суммарными баллами от 5 до 8 по шкале NOS-TBI значимо увеличивалось в 2-3 раза при сравнении данных между периодами наблюдения ($\chi^2=15,46$; $p=0,031$). Межгрупповое сравнение распределения больных для периода Б выявило достоверное различие ($\chi^2=94,08$; $p<0,001$), которое отражало существенное снижение числа пациентов с минимальными - от 0 до 1 балла и увеличение в 1,5-5 раз пациентов с оценкой, характеризующей неврологические расстройства - от 3 до 8 баллов.

Результаты оценивания неврологического статуса у больных с ХСГ с использованием шкалы NOS-TBI приведены на рисунке 2. В I группе больных медианные значения результатов оценки до операции составили 3 (2-4) балла. После операции отмечали положительную динамику выраженности неврологических расстройств, о которой свидетельствовало достоверное уменьшение количества баллов до 0 (0-2) ($Z=11,24$; $p<0,001$). У больных с рецидивами ХСГ до операции неврологический статус оценива-

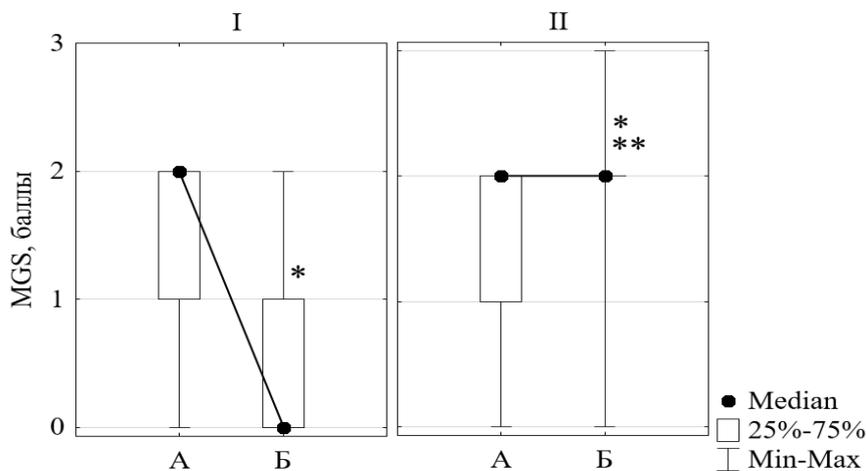


Рис. 1. Результаты оценивания по шкале MSG у пациентов ХСГ I группы (без рецидивов) и II группы (с рецидивами).

Примечание: А – период до операции при первичном обращении; Б – период после операции; * – достоверность внутригрупповых различий (по критерию Вилкоксона $p<0,001$); ** – достоверность межгрупповых различий (по критерию Манна-Уитни $p<0,001$).

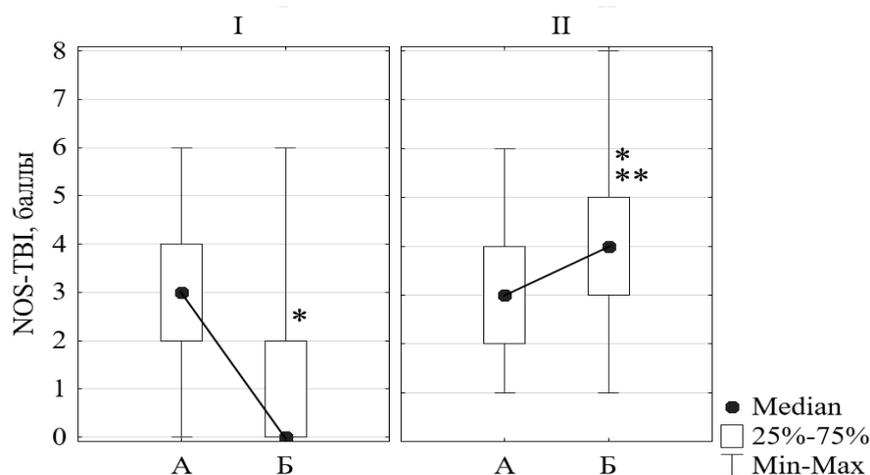


Рис. 2. Результаты оценивания по шкале NOS-TBI у пациентов с ХСГ I группы (без рецидивов) и II группы (с рецидивами).

Примечание: А – период до операции при первичном обращении; Б – период после операции; * – достоверность внутригрупповых различий (по критерию Вилкоксона $p < 0,001$); ** – достоверность межгрупповых различий (по критерию Манна-Уитни $p < 0,001$).

ли в 3 (2-4) балла, а в период обнаружения рецидивов гематомы наблюдали увеличение степени неврологических нарушений до 4 (3-5) баллов ($Z=4,57$; $p < 0,001$). Межгрупповое сравнение результатов оценивания по шкале NOS-TBI показало отсутствие значимой разницы ($Z=0,08$; $p=0,933$) в период первичного обращения (период А) и значимые различия в период повторного обследования (период Б) ($Z= -8,81$; $p < 0,001$).

Данные, полученные на основании краткой шкалы оценивания MSG и шкалы развернутой оценки NOS-TBI, исследующих неврологический статус с помощью качественных характеристик, позволяют количественно оценить степень нарушений и отслеживать их изменения при динамическом наблюдении, что определяет высокую прикладную ценность этих методов при изучении клинко-патогенетических закономерностей ХСГ. Сравнение шкал MSG и NOS-TBI показало более высокий уровень диагностической значимости шкалы NOS-TBI ввиду большего количества выявляемых неврологических расстройств, отражающих нарушения черепно-мозговых нервов, двигательной функции, чувствительности и координаторной системы мозга, характерные для ХСГ. Как показано выше, наибольшие различия между тестами были выявлены при сопоставлении результатов внутригрупповых сравнений в группах пациентов с безрецидивным и рецидивирующим течением ХСГ. Проведенный регрессионный анализ установил, что оценка неврологических нару-

шений, которые ассоциированы с рецидивным и безрецидивным течением ХСГ на основе расширенной шкалы NOS-TBI, позволяет выявить наличие рецидивов гематомы с чувствительностью 80,60%, специфичностью 95,54% и точностью 91,46% (ОШ=88,79; 95% ДИ 34,95–225,57), а применение критериев краткой шкалы MSG обнаруживало случаи рецидивирующего течения ХСГ с чувствительностью 62,50%, специфичностью 82,03% и точностью 78,86% (ОШ=7,61; 95% ДИ 3,66–15,83).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование шкал MSG и NOS-TBI дало возможность объективно оценить неврологический дефицит у пациентов с посттравматической ХСГ до операции, изучить динамику неврологической симптоматики в послеоперационном периоде при отсутствии и развитии рецидивов гематомы. Применение шкал неврологической оценки как важного диагностического инструмента позволило стандартизировать, объективизировать и провести статистическую обработку результатов исследований неврологического статуса. На основе полученных результатов могут быть разработаны прогностические критерии, необходимые для своевременной диагностики клинических особенностей течения ХСГ, а также совершенствования методов управления лечебным процессом для предупреждения осложнений и повышения эффективности лечения.

А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка

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

ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ХРОНИЧЕСКИМИ СУБДУРАЛЬНЫМИ ГЕМАТОМАМИ С РЕЦИДИВНЫМ И БЕЗРЕЦИДИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Хронические субдуральные гематомы (ХСГ) характеризуются частыми рецидивами (20-33%), требующими повторной операции. Цель работы: изучить особенности неврологического статуса больных с ХСГ на фоне оперативного лечения с рецидивным и безрецидивным течением. В исследование включены 246 пациентов от 19 до 75 лет, которым оперативным путем удаляли гематому с дренированием субдурального пространства. После операции у 184 человек (I группа) гематомы не рецидивировали, у 62 человек (II группа) в течение 4-х месяцев наблюдали развитие рецидивов гематомы. Оценку неврологического статуса проводили с помощью шкал Markwalder (MSG) и NOS-TBI до, после операции и при развитии рецидивов гематомы. По шкале MSG результаты оценивания до операции в I группе не отличались от II группы и составили 2 (1-2) балла. При безрецидивном течении ХСГ установлено уменьшение невроло-

гического дефицита до 0 (0-1) баллов. Развитие рецидивов приводило к увеличению показателя до 2 (2-2) баллов ($p < 0,001$). При использовании шкалы NOS-TBI у больных I и II групп в дооперационном периоде регистрировали оценку в 3 (2-4) баллов. Отсутствие рецидивов приводило к снижению показателя до 0 (0-2) баллов ($p < 0,001$), а при рецидивировании ХСГ – к увеличению до 3 (5-8) баллов ($p < 0,001$). Сравнение диагностических возможностей изучаемых шкал оценки неврологического дефицита показало большую точность при выявлении рецидивов ХСГ для шкалы NOS-TBI в сравнении с MSG: 91,46% (ОШ=88,79; 95% ДИ 34,95–225,57) и 78,86% (ОШ=7,61; 95% ДИ 3,66–15,83), соответственно.

Ключевые слова: хроническая субдуральная гематома, неврологический дефицит, шкала Markwalder, шкала NOS-TBI.

А.М. Kardash, V.P. Kardash, S.Ya. Korovka

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

EVALUATION OF THE NEUROLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC CHRONIC SUBDURAL HEMATOMAS

Chronic subdural hematomas (CSDH) are characterized by frequent relapses (20-33%) requiring reoperation. Purpose of the work: to study the features of the neurological status of patients with CSDH during surgical treatment with recurrent and recurrence-free course. The study included 246 patients from 19 to 75 years old, who had a hematoma surgically removed with drainage of the subdural space. After the operation, hematomas did not recur in 184 people (group I), and in 62 people (group II), the development of hematoma recurrences was observed within 4 months. Neurological status was assessed using the Markwalder (MSG) and NOS-TBI scales before, after surgery, and during the development of hematoma recurrence. On the MSG scale, the neurological status before surgery in I group did not differ from II group and amounted to 2 (1-2) points. With a recur-

rence-free course of CSDH, the neurological deficit decreased to 0 (0-1) points. The development of relapses led to an increase in the indicator up to 2 (2-2) points ($p < 0.001$). When using the NOS-TBI scale in patients of I groups and II groups in the preoperative period, a score of 3 (2-4) points was recorded. The absence of relapses led to a decrease in the indicator to 0 (0-2) points ($p < 0.001$), and with recurrence of CSDH - to an increase to 3 (5-8) points ($p < 0.001$). Comparison of the diagnostic capabilities of the studied scales for assessing neurological deficits showed greater accuracy in detecting recurrences of CSDH for the NOS-TBI scale in comparison with MSG: 91.46% (OR=88.79; 95% CI 34.95-225.57) and 78.86% (OR=7.61; 95% CI 3.66-15.83), respectively.

Key words: chronic subdural hematoma, neurological deficit, Markwalder grading score, NOS-TBI scale.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по черепно-мозговой травме: Учеб. пособие. Под ред. Крылова В.В. М.: Медицина; 2010: 320.
3. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы. *Анналы клинич. и эксперим. неврологии.* 2010; 4 (1): 4-12.
4. Орлов Ю.А., Егунян М.А. Тактика хирургического лечения при хронических субдуральных гематомах. *Нейрохирургия.* 1986; 20: 83-87.
5. Markwalder T.M., Seiler R.W. Chronic subdural hematoma. The drain or not to drain? *Neurosurgery.* 1985; 16 (2): 185-188.

REFERENCES

1. Lekcii po cherepno-mozgovoj travme: Ucheb. posobie. Pod red. Krylova V.V. M.: Medicina; 2010: 320 (in Russian).
3. Potapov A.A., Lihterman L.B., Kravchuk A.D. Sovremennye podhody k izucheniju i lecheniju cherepno-mozgovoj travmy. *Annaly klinich. i jeksperim. nevrologii.* 2010; 4 (1): 4-12 (in Russian).
4. Orlov Ju.A., Egunjan M.A. Taktika hirurgicheskogo lechenija pri hronicheskikh subdural'nyh gematomah. *Nejrohirurgija.* 1986; 20: 83-87 (in Russian).
5. Markwalder T.M., Seiler R.W. Chronic subdural hematoma. The drain or not to drain? *Neurosurgery.* 1985; 16 (2): 185-188.

6. Takahashi H., Nakazawa S., Nakamra N., Hashimoto T., Yague M. Chronic subdural hematoma in adults a compared with aged group. In: *Recent advances in neurotraumatology*. Springer-Verlag. Tokyo; 1993. 113-116.
7. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевно В.А., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Последствия черепно-мозговой травмы. Судебная медицина. 2016; 2 (4): 4-20.
8. Качков И.А., Филимонов Б.А. Хроническая субдуральная гематома. Русский медицинский журнал. 1997; 10: 1.
9. Adam D., Iftimie D., Moisescu C. Recurrence of Chronic Subdural Hematomas Requiring Reoperation: Could Small Trephination Be a Valid Alternative to Conventional Approaches? *Romanian Neurosurgery*; 32 (2): 187-204
10. Post K.D., McCormick P.C. Surgical Management of Pelvic Tumors with Intraspinial Extension. In Schmidek HH (ed.): *Operative Neurosurgical Techniques* (4th edition). WB Saunders, Philadelphia; 2001. 2303-2321.
11. Goyal RK, Nayak B, Maharshi R, Bidhar DD, Panchal S, Pathak HC. Management of chronic subdural hematoma: Burr hole versus twist drill – A prospective study. *Asian J Neurosurg*. 2018; 13: 319-23.
12. Zhang Y., Chen S., Xiao Y., Tang W. Effects of Dexamethasone in the Treatment of Recurrent Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurgery*. 2017; 105: 115-121.
13. Markwalder T.M., Steinsiepe K.F., Rohner M., Reichenbach W., Markwalder H. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg*. 1981; 55 (3): 390-6.
14. Карасева Т.А. Посттравматическая церебральная атрофия (вопросы военно-медицинской экспертизы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2012; 22 (2): 109-116.
15. McCauley S.R., Wilde E.A., Kelly T.M. The Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI): II. Reliability and Convergent Validity. *J. Neurotrauma*. 2010; 27: 991-997.
16. McCauley S.R., Wilde E.A., Moretti P., MacLeod M.C., Pedroza C., Drever P., Fourwinds S., Frisby M.L., Beers S.R., Scott J.N., Hunter J.V., Traipe E., Valadka A.B., Okonkwo D.O., Zygun D.A., Puccio A.M., Clifton G.L. Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury: III. Criterion-Related Validity and Sensitivity to Change in the NABIS Hypothermia-II Clinical Trial. *J. Neurotrauma*. 2013; 30 (17): 1506-1511.
17. Asghar M., Adhyan V., Greenway M. W., Bhowmick B.K., Bates A. Chronic subdural hematoma in elderly – A north Wales experience. *J. R. Soc. Med*. 2002; 95 (6): 290-292.
18. Horn E.M., Feiz-Erfan I., Bristol R.E., Spetzler R.F., Harrington T.R. Beside twist drill craniostomy for chronic subdural hematoma: a comparative study. *Surg. Neurol*. 2006; 65: 150-154.
19. Koliass A.G., Chari A, Santarius T, Hutchinson P.J. Chronic subdural haematoma: modern management and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 570-578.
20. Weigel R., Schmiedek P., Krauss J.K.: Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74: 937-943.
21. Schlegel D., Kolb S.J., Luciano J.M. Jennifer T.M., Cucchiara B.L., Liebeskind D.S., Kasner S.E. Utility of the NIH Stroke Scale as predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003; 34: 134-137.
6. Takahashi H. , Nakazawa S., Nakamra N., Hashimoto T., Yague M. Chronic subdural hematoma in adults a compared with aged group. In: *Recent advances in neurotraumatology*. Springer-Verlag. Tokyo; 1993. 113-116.
7. Lihterman L.B., Potapov A.A., Klevno V.A., Kravchuk A.D., Ohlopkov V.A. Posledstviya cherepno-mozgovoj travmy. *Sudebnaja medicina*. 2016; 2 (4): 4-20 (in Russian).
8. Kachkov I.A., Filimonov B.A. Hronicheskaja subdural'naja gematoma. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1997; 10: 1 (in Russian).
9. Adam D., Iftimie D., Moisescu C. Recurrence of Chronic Subdural Hematomas Requiring Reoperation: Could Small Trephination Be a Valid Alternative to Conventional Approaches? *Romanian Neurosurgery*; 32 (2): 187-204
10. Post K.D., McCormick P.C. Surgical Management of Pelvic Tumors with Intraspinial Extension. In Schmidek HH (ed.): *Operative Neurosurgical Techniques* (4th edition). WB Saunders, Philadelphia; 2001. 2303-2321.
11. Goyal RK, Nayak B, Maharshi R, Bidhar DD, Panchal S, Pathak HC. Management of chronic subdural hematoma: Burr hole versus twist drill – A prospective study. *Asian J Neurosurg*. 2018; 13: 319-23.
12. Zhang Y., Chen S., Xiao Y., Tang W. Effects of Dexamethasone in the Treatment of Recurrent Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurgery*. 2017; 105: 115-121.
13. Markwalder T.M., Steinsiepe K.F., Rohner M., Reichenbach W., Markwalder H. The course of chronic subdural hematomas after burr-hole craniostomy and closed-system drainage. *J Neurosurg*. 1981; 55 (3): 390-6.
14. Karaseva T.A. Posttravmaticheskaja cerebral'naja atrofija (voprosy voenno-medicinskoj jekspertizy). *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*. 2012; 22 (2): 109-116 (in Russian).
15. McCauley S.R., Wilde E.A., Kelly T.M. The Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury (NOS-TBI): II. Reliability and Convergent Validity. *J. Neurotrauma*. 2010; 27: 991-997.
16. McCauley S.R., Wilde E.A., Moretti R., MacLeod M.C., Pedroza C., Drever P., Fourwinds S., Frisby M.L., Beers S.R., Scott J.N., Hunter J.V., Traipe E., Valadka A.B., Okonkwo D.O., Zygun D.A., Puccio A.M., Clifton G.L. Neurological Outcome Scale for Traumatic Brain Injury: III. Criterion-Related Validity and Sensitivity to Change in the NABIS Hypothermia-II Clinical Trial. *J. Neurotrauma*. 2013; 30 (17): 1506-1511.
17. Asghar M., Adhyan V., Greenway M. W., Bhowmick B.K., Bates A. Chronic subdural hematoma in elderly – A north Wales experience. *J. R. Soc. Med*. 2002; 95 (6): 290-292.
18. Horn E.M., Feiz-Erfan I., Bristol R.E., Spetzler R.F., Harrington T.R. Beside twist drill craniostomy for chronic subdural hematoma: a comparative study. *Surg. Neurol*. 2006; 65: 150-154.
19. Koliass A.G., Chari A, Santarius T, Hutchinson P.J. Chronic subdural haematoma: modern management and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 570-578.
20. Weigel R., Schmiedek P., Krauss J.K.: Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74: 937-943.
21. Schlegel D., Kolb S.J., Luciano J.M. Jennifer T.M., Cucchiara B.L., Liebeskind D.S., Kasner S.E. Utility of the NIH Stroke Scale as predictor of hospital disposition. *Stroke*. 2003; 34: 134-137.

УДК 611.41-056 – 055.2 – 053.8 (477.62)
DOI: 10.26435/UC.V013(36).647

В.А. Васильев, Р.В. Басий, А.И. Кулиш, О.А. Бешуля

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЕНКИ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Селезенка относится к периферическим органам кроветворения и иммуногенеза и выполняет ряд важнейших для организма человека функций, таких как элиминация старых и поврежденных эритроцитов и тромбоцитов, депонирование крови или отдельных ее элементов и их выброс в кровеносное русло в случае кровопотери, участие в иммунной защите организма, миелопоэзе. Этот орган также является индикатором большого числа патологических состояний, обусловленных как гематологическими заболеваниями, так и патологиями другого генеза [1]. Многие нарушения, происходящие в организме, возникают без клинических проявлений, что требует изучения дополнительных биохимических или морфометрических маркеров. Одним из таких маркеров является изменение нормальных размеров селезенки, отражающих ее функциональное состояние. Однако на сегодняшний день вопрос о нормальных размерах органа остается открытым и нерешенным.

Наиболее информативным для оценки размеров селезенки и ее структуры является метод ультразвукового исследования. Кроме того, эхография является широкодоступным, неинвазивным и безопасным методом, что позволяет использовать его для обследования широких масс населения.

Корректную оценку морфометрических параметров селезенки, полученных при ультразвуковом исследовании, необходимо осуществлять с учетом половозрастных, антропометрических и соматотипологических особенностей исследуемого [2, 3]. Поэтому определение нормальных параметров селезенки у лиц женского пола первого периода зрелого возраста Донецкого региона с учетом соматотипа представляется актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить морфометрический эталон нормы селезенки, установить взаимосвязь количе-

ственных параметров органа и антропометрических показателей практически здоровых лиц женского пола первого периода зрелого возраста Донецкого региона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования: 60 условно здоровых женщин – сплошная выборка, обратившихся в кабинет УЗИ с 2019 по 2020 год по соответствующим критериям включения: возраст от 21 до 35 лет, не имеющие вредных привычек и не предъявляющие жалоб на состояние здоровья, без заболеваний и травм селезенки в анамнезе. На проведение эхографии и антропометрии было получено добровольное информированное согласие.

На первом этапе работы проводилось ультразвуковое обследование селезенки на базе Донецкого клинического территориального медицинского объединения Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики в отделении ультразвуковой диагностики Республиканского диагностического центра. Эхография выполнялась аппаратом Radmir одним оператором в В-режиме серой шкалы, конвексным датчиком в стандартных положениях при продольном сканировании. Определялись следующие морфометрические параметры: длина селезенки – расстояние между наиболее удаленными точками ее концов; ширина селезенки – расстояние между наиболее удаленными точками переднего и заднего краев; толщина селезенки – расстояние между наиболее удаленными точками в области ворот на висцеральной поверхности и по диафрагмальному контуру [6]. Объем селезенки рассчитывался по формуле:

$$OC=0,524 \times a \times b \times c,$$

где a – длина селезенки, b – ширина селезенки, c – толщина селезенки [7].

Далее в лаборатории кафедры анатомии человека им. проф. Н.Д. Довгялло проводилась антропометрия обследуемых с целью последующего определения соматотипа. Антропометрические измерения выполнялись по общепринятой методике в утренние часы в специально оборудованном кабинете [4]. При обследовании использовали следующий инструментарий: деревянный станковый ростомер, сантиметровую ленту, калипер, весы. Соматотипирование проводили по методике Б.Х. Хит, Д.Л. Картера [5].

Полученные результаты обрабатывались в пакете прикладных программ Statistica 10.

Формат представления данных в тексте: $m \pm sd$, где m – среднее значение, а sd – среднее квадратичное отклонение (для переменных, которые подчиняются нормальному закону распределения); $Me \pm sd$, где Me – медиана, а sd – среднее квадратичное отклонение (для переменных, которые не подчиняются нормальному закону распределения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты соматотипирования обследуемых позволяют утверждать, что среди лиц женского пола первого периода зрелого возраста Донецкого региона преобладают эндо-мезоморфный и мезо-эндоморфный соматотипы (см. табл.).

Для дальнейшей статистической обработки данных использовались параметрические или непараметрические критерии в зависимости от того, соответствовали ли они нормальному закону распределения частот величин или были отличны от него. Для проверки гипотезы о законе распределения частот величин использовался критерий Шапиро-Уилка на уровне значимости $p < 0,05$.

Среднее значение показателя роста всех обследуемых – $165,5 \pm 0,7$ см, массы тела – $59,7 \pm 1,0$ кг; среднее значение длины селезенки, полученное при ультразвуковом исследовании,

составило $10,9 \pm 0,1$ см, ширины селезенки – $5,8 \pm 0,1$ см. Медиана показателя толщины органа оказалась равна $4,7 \pm 0,1$ см, объема селезенки – $154,8 \pm 5,4$ см³.

У лиц эндо-мезоморфного типа телосложения получены следующие результаты антропометрии: среднее значение показателя роста обследуемых составило $164,6 \pm 1,0$ см, массы тела – $61,8 \pm 1,4$ кг. По данным эхографии, среднее значение длины селезенки – $10,9 \pm 0,2$ см, ширины органа – $5,8 \pm 0,1$ см. Медиана показателя ширины селезенки составила $4,6 \pm 0,1$ см; объема органа – $152,7 \pm 8,6$ см³.

В группе лиц мезо-эндоморфного типа телосложения получены следующие результаты: среднее значение роста обследуемых – $169,1 \pm 1,2$ см, массы тела – $64,2 \pm 1,3$ кг; среднее значение длины селезенки составило $11,3 \pm 0,4$ см, ширины органа – $5,7 \pm 0,1$ см, толщины – $5,0 \pm 0,2$ см, объема селезенки – $170,0 \pm 10,8$ см³.

У лиц экто-мезоморфного типа телосложения получены следующие результаты: среднее значение показателя роста обследуемых составило $164,0 \pm 2,0$ см, массы тела – $51,9 \pm 2,08$ кг, среднее значение толщины – $4,8 \pm 0,3$ см, объема – $161,9 \pm 12,8$ см³. Медиана длины органа составила $11,5 \pm 0,4$ см, ширины – $5,7 \pm 0,1$ см.

В выборке лиц эндо-эктоморфного типа телосложения получены следующие результаты: среднее значение роста – $163,3 \pm 2,7$ см, массы тела – $51,0 \pm 1,8$ кг. По данным УЗИ, среднее значение длины селезенки составило $11,0 \pm 0,3$ см, ширины – $5,9 \pm 0,2$ см, толщины – $4,5 \pm 0,2$ см, объема – $152,6 \pm 13,7$ см³.

На следующем этапе работы было определено наличие линейной корреляционной связи между величинами изучаемых показателей как независимо от соматотипа, так и у лиц наиболее часто встречающегося – эндо-мезоморфного соматотипа. В зависимости от того, подчинялось ли распределение частот величин показа-

Таблица.

Абсолютное число и удельный вес представителей различных соматотипов среди лиц женского пола первого периода зрелого возраста

Количество человек, абс.	Удельный вес, %	Соматотип
30	50	эндо-мезоморфный
11	18	мезо-эндоморфный
7	12	экто-мезоморфный
7	12	эндо-эктоморфный
2	3	экто-эндоморфный
2	3	эктоморфный
1	2	мезо-эктоморфный

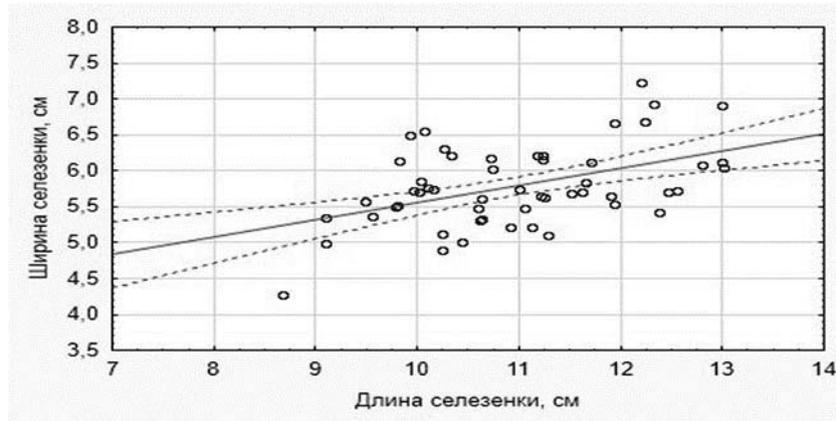


Рис. 1. График зависимости между величинами показателей длины и ширины селезенки по данным ультразвукового исследования

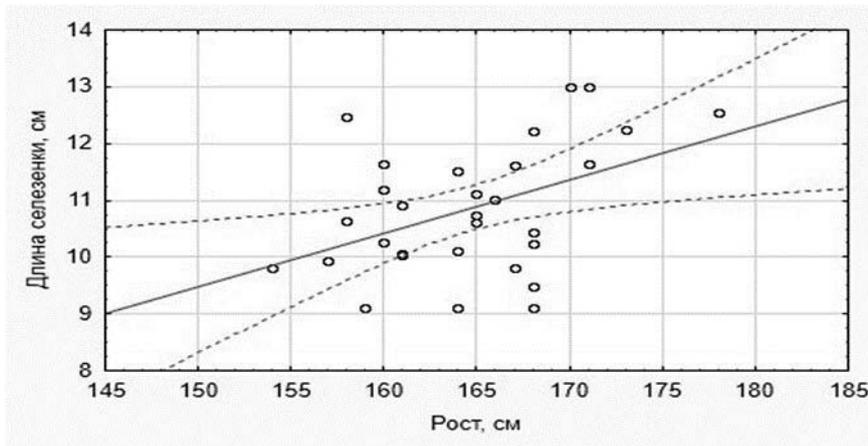


Рис. 2. График зависимости между ростом и длиной селезенки

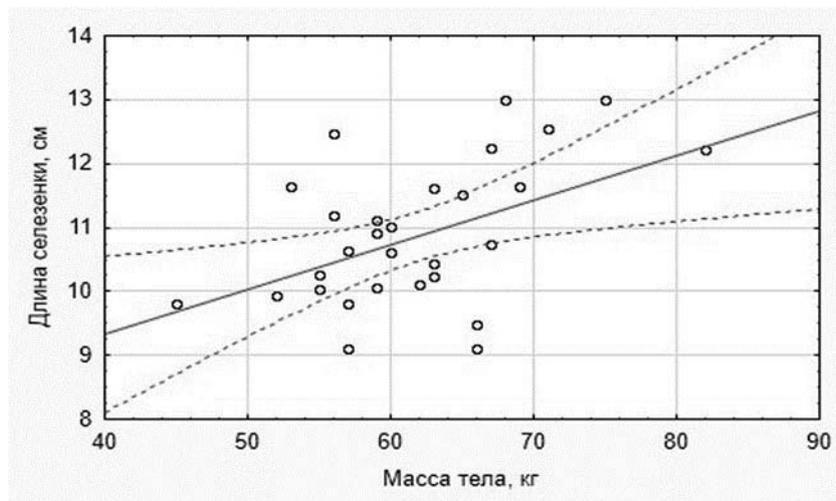


Рис. 3. График зависимости между массой тела и длиной селезенки

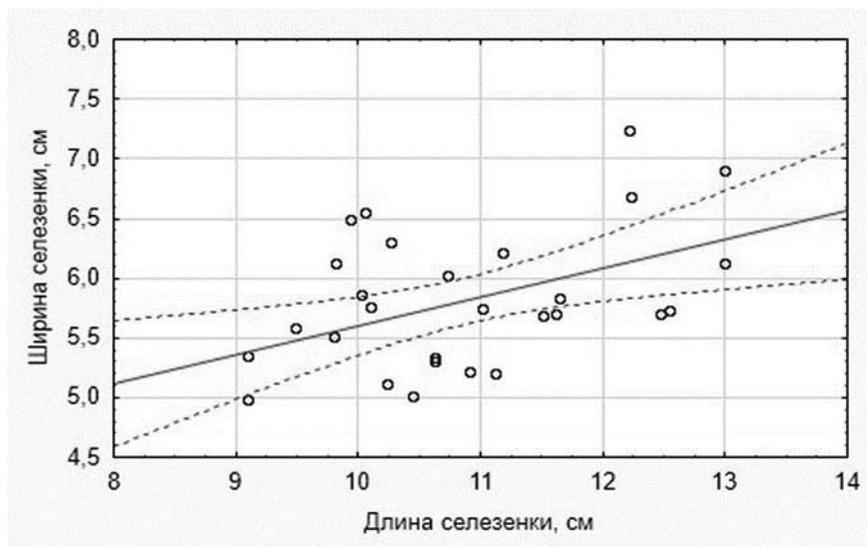


Рис. 4. График зависимости между длиной и шириной селезенки по данным ультразвукового исследования

телей нормальному закону или было отлично от него, использовались параметрические (коэффициент корреляции Пирсона) или непараметрические критерии (коэффициент корреляции Спирмена).

У всех исследуемых была установлена средняя по силе положительная линейная корреляционная связь между длиной и шириной селезенки ($r^*=0,49$, $p < 0,01$, где r^* – коэффициент корреляции Пирсона, p – уровень значимости здесь и далее по тексту) (рис.1.).

Уравнение регрессии, описывающее данную корреляционную связь, имеет следующий вид:

$$y=3,1521 + 0,23966 \times x,$$

где y – ширина селезенки, x – длина селезенки.

У лиц эндо-мезоморфного типа телосложения была установлена средняя положительная линейная корреляционная связь между ростом и длиной селезенки ($r^*= 0,44$, $p < 0,01$) (рис.2.).

Уравнение регрессии, описывающее данную корреляционную связь, имеет вид:

$$\text{длина селезенки} = -4,620 + ,09398 \times \text{Рост},$$

где y – длина селезенки, x – рост.

Также была установлена средняя положительная линейная корреляционная связь между весом и длиной селезенки ($r^*= 0,45$, $p < 0,01$) (рис.3.).

Уравнение регрессии, описывающее данную корреляционную связь, имеет вид:

$$\text{длина селезенки} = 6,5241 + ,07007 \times \text{Вес}$$

где y – длина селезенки, x – вес.

Средняя положительная линейная корреляционная связь была установлена у лиц эндо-мезоморфного типа телосложения между длиной селезенки и ее шириной ($r^*= 0,47$, $p < 0,01$) (рис. 4.).

Уравнение регрессии, описывающее данную корреляционную связь, имеет вид:

$$\text{ширина селезенки} = 3,1947 + 0,24049 \times \text{длина селезенки},$$

где y – ширина селезенки, x – длина селезенки.

Таким образом, у всех исследуемых была установлена средняя по силе положительная линейная корреляционная связь между длиной и шириной селезенки. У лиц эндо-мезоморфного типа телосложения были установлены средние положительные линейные корреляционные связи между ростом и длиной селезенки, весом и длиной органа, а также между длиной селезенки и ее шириной.

ВЫВОДЫ

Получены средние значения морфометрических параметров селезенки, которые могут быть использованы в качестве ультразвукового эталона нормы. Установлена взаимосвязь между количественными параметрами и антропометрическими показателями у лиц женского пола первого периода зрелого возраста Донецкого региона.

В.А. Васильев, Р.В. Басий, А.И. Кулиш, О.А. Бешуля

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕЛЕЗЕНКИ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА ПЕРВОГО ПЕРИОДА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В ДОНЕЦКОМ РЕГИОНЕ

Вступление. Селезенка является индикатором большого числа патологических состояний. Наиболее информативным для оценки размеров селезенки и ее структуры является метод ультразвукового исследования. Корректную оценку морфометрических параметров селезенки, полученных при ультразвуковом исследовании, необходимо осуществлять с учетом половозрастных, антропометрических и соматотипологических особенностей исследуемого.

Цель работы. Определить морфометрический эталон нормы селезенки, установить взаимосвязь количественных параметров органа и антропометрических показателей практически здоровых лиц женского пола первого периода зрелого возраста в Донецком регионе.

Материал и методы. Объект исследования: 60 условно здоровых женщин в возрасте от 21 до 35 лет. На первом этапе работы проводилось ультразвуковое исследование селезенки. Определялись следующие морфометрические параметры: длина, ширина и толщина селезенки, а также рассчитывался объем селезенки. Далее проводилась антропометрия обследуемых с целью последующего определения соматотипа по методике Б.Х. Хит, Д.Л. Картера. Полученные результаты обрабатывались в пакете прикладных программ Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Результаты соматотипирования обследуемых позволяют утверждать, что среди лиц женского пола первого периода зрелого возраста Донецкого региона преобладают эндо-мезоморфный и мезо-эндоморфный соматотипы.

Среднее значение показателя роста всех обследуемых – $165,5 \pm 0,7$ см, массы тела – $59,7 \pm 1,0$ кг; среднее значение длины селезенки, полученное при ультразвуковом исследовании, составило $10,9 \pm 0,1$ см, ширины – $5,8 \pm 0,1$ см. Медиана показателя толщины органа оказалась равна $4,7 \pm 0,1$ см, объема селезенки – $154,8 \pm 5,4$ см³.

На следующем этапе работы было определено наличие линейной корреляционной связи между величинами изучаемых показателей как независимо от соматотипа, так и у лиц наиболее часто встречающегося – эндо-мезоморфного соматотипа.

У всех исследуемых была установлена средняя по силе положительная линейная корреляционная связь между длиной и шириной селезенки. У лиц эндо-мезоморфного типа телосложения были установлены средние положительные линейные корреляционные связи между ростом и длиной селезенки, весом и длиной органа, а также между длиной селезенки и ее шириной.

Выводы. Получены средние значения морфометрических параметров селезенки, которые могут быть использованы в качестве ультразвукового эталона нормы. Установлена взаимосвязь между количественными параметрами селезенки и антропометрическими показателями у лиц женского пола первого периода зрелого возраста в Донецком регионе?.

Ключевые слова: селезенка, ультразвуковое исследование, длина селезенки, ширина селезенки, толщина селезенки, объем селезенки, соматотипирование.

V.A. Vasylyev, R.V. Basiy, H.I. Kulish, O.O. Beshulia

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

INTERRELATION BETWEEN MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE SPLEEN AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS OF WOMEN OF THE FIRST PERIOD OF ADULTHOOD OF THE DONETSK REGION

Introduction. The spleen is an indicator of a large number of pathological conditions. The most informative method for evaluating the size of the spleen and its structure is ultrasound. Correct assessment of the morphometric parameters of the spleen obtained during ultrasound examination should be carried out taking into account the gender, age, anthropometric and somatotypological characteristics of the subject.

Purpose of work. To determine the morphometric standard of the spleen norm, to establish the relationship between the quantitative parameters of the organ and anthropometric indicators of practically healthy female individuals of the first period of adulthood in the Donetsk region.

Material and methods. Object of research: 60 conditionally healthy women aged 21 to 35 years. At the first stage of the work, an ultrasound examination of the spleen was performed. The following morphometric parameters were determined: the length, width and thickness of the spleen, and the volume of the spleen was cal-

culated. Next, the anthropometry of the subjects was performed in order to determine the somatotype using the method of B. H. Heath and D. L. Carter. The results were processed in the Statistica 10 application software package.

Results and discussion. The results of somatotyping of the subjects suggest that endo-mesomorphic and meso-endomorphic somatotypes predominate among women of the first period of adulthood in the Donetsk region.

The average value of the growth index of all subjects was 165.5 ± 0.7 cm, body weight – 59.7 ± 1.0 kg; the average value of the spleen length obtained by ultrasound was 10.9 ± 0.1 cm, width – 5.8 ± 0.1 cm. The median organ thickness was 4.7 ± 0.1 cm, and the spleen volume was 154.8 ± 5.4 cm³.

At the next stage of the work, the presence of a linear correlation between the values of the studied indicators was determined both independently of the somatotype and in individuals with the most common endo-mesomorphic somatotype.

All subjects had an average positive linear correlation between the length and width of the spleen. In individuals of endo-mesomorphic body type, average positive linear correlations were established between the height and length of the spleen, weight and length of the organ, as well as between the length of the spleen and its width.

Conclusions. The average values of morphometric parameters of the spleen can be used as an ultra-

sound standard of norm. Were established the relationship between quantitative parameters of the spleen and anthropometric parameters of women of the first period of adulthood in the Donetsk region was.

Key words: spleen, ultrasonography, spleen length, splenic width, thickness of the spleen, the volume of the spleen, somatotyping.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pozo A, Godfrey E, Bowles K. Splenomegaly: Investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009; 23(3):105-111. doi:10.1016/j.blre.2008.10.001
2. Белік Н.В., Брухнова Л.С. Актуальність визначення індивідуальних нормативних ехометричних показників внутрішніх органів черевної порожнини. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2006; 6: 25-29.
3. Гунас І.В., Белік Н.В., Прокопенко С.В. Моделювання індивідуальних ехопараметрів печінки, підшлункової залози, селезінки і жовчного міхура методом покрокового регресійного аналізу у здорових міських підлітків Поділля. *Світ медицини та біології.* 2006; 2: 12-15.
4. Бунак В.В. Антропометрия. М.; Учмедгиз; 1941. 367.
5. Carter J.E.L. The Heath-Carter anthropometric somatotype: instruction manual. 2002.
6. Митьков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. *Общая ультразвуковая диагностика.* М.: Издательский дом Видар; 2005. 720.
7. Çeliktas M, Özandaç S, Göker P, Bozkir M. Sonographic Determination of Normal Spleen Size in Turkish Adults. *International Journal of Morphology.* 2015; 33(4):1401-1405. doi: 10.4067/s0717-95022015000400035

REFERENCES

1. Pozo A, Godfrey E, Bowles K. Splenomegaly: Investigation, diagnosis and management. *Blood Rev.* 2009; 23(3):105-111. doi:10.1016/j.blre.2008.10.001
2. Belik N.V., Bruhnova L.S. Aktual'nist' viznachennja individual'nih normativnih ehometricznih pokaznikov vnutrishnih organiv cherevnoi porozhnini. [Relevance of determining individual standard echometric parameters of internal organs of the abdominal cavity]. *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2006; 6: 25-29 (in Ukrainian).
3. Gunas I.V., Belik N.V., Prokopenko S.V. Modeljuvannja individual'nih ehoparametriv pečinki, pidshlunkovoї zalozy, selezinky i zhovchnogo mihura metodom pokrokovogo regresijnogo analiza u zdorovih mis'kih pidlitkiv Podillja. [Modeling of individual echoparameters of the liver, pancreas, spleen and gallbladder by step-by-step regression analysis in healthy urban adolescents of Podillia]. *Svit medicini ta biologii.* 2006; 2: 12-15 (in Ukrainian).
4. Bunak V.V. Antropometriya. [Anthropometry]. Moscow: Uchmedgiz; 1941. 367 (in Russian).
5. Carter J.E.L. The Heath-Carter anthropometric somatotype: instruction manual. 2002.
6. Mit'kov V. V. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. *Obshchaya ul'trazvukovaya diagnostika.* [Practical guide to ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics]. Moscow: Izdatel'skii dom Vidar; 2005. 720. (in Russian).
7. Çeliktas M, Özandaç S, Göker P, Bozkir M. Sonographic Determination of Normal Spleen Size in Turkish Adults. *International Journal of Morphology.* 2015; 33(4):1401-1405. doi:10.4067/s0717-95022015000400035

УДК 616.334-008-092:616.33-002
DOI: 10.26435/UC.V011(38).690

Д.С. Дубовик

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМ И ДИФFUЗНЫМ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ

Проблема изучения роли вегетативной нервной системы в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является актуальной ввиду появления новейших научных фактов, свидетельствующих об иницирующем влиянии вегетативного дисбаланса в возникновении острых и рецидивировании хронических воспалительных гастро- и энтеропатий [1, 2]. Однако, в настоящее время, нет четких данных в отношении оценки взаимосвязи между вегетативной дисфункцией, локальными регуляторами сократительной активности клеток мышечной оболочки желудка и особенностями морфологической картины рефлюкс-гастрита. В отношении диагностики дисфункции пилорического сфинктера у данной категории больных редко используются объективные методы, что связано со сложностью выявления и регистрации функциональных нарушений интерстициальных клеток Кахаля (ИКК) и гладких миоцитов [12, 13]. Основная масса научной литературы базируется на данных экспериментальных исследований [13]. Очевидно, один или группа патогенетических факторов, регулируемых вегетативной нервной системой (ВНС), нарушают равновесие между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки, с одной стороны, а также факторами координации сократительной активности пилорического сфинктера, с другой стороны, что приводит к развитию гастритов.

Учитывая недостаточную изученность вегетативного статуса у больных с рефлюкс-гастритами, единичные исследования функционирования пилорического сфинктера в условиях измененного баланса молекулярных регуляторов активности ИКК и гладких миоцитов, имеется необходимость дальнейшего изучения этой проблемы, что и определило цель исследования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить активность парасимпатического звена вегетативной регуляции у пациентов с

диффузным и очаговым гастритом, обусловленных дуоденогастральным рефлюксом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 164 пациентов отделений гастроэнтерологии и терапии ДОКТМО (средней возраст $52,71 \pm 9,65$ лет), у которых клинически и при фиброзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС) был выявлены признаки рефлюкс-гастрита, обусловленного дуоденогастральным рефлюксом, отсутствовали в анамнезе операции на ЖКТ и органах гепатобилиарной зоны. На основании клинко-инструментального обследования были сформированы 1-я группа (пациенты с диффузным рефлюкс-гастритом, $n=79$, 48,17% случаев) и 2-я группа (пациенты с очаговым рефлюкс-гастритом, $n=85$, 51,83% случаев). При эндоскопическом исследовании у пациентов 1-й группы регистрировали гиперемию и диффузный отек слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. При ФЭГДС слизистая оболочка желудка пациентов 2-й группы характеризовалась преимущественно отеком и очаговой гиперемией антрального отдела (76,47% случаев, $n=65$) или сочетанием очаговой гиперемии в фундальном и антральном отделах желудка (23,52%, $n=20$). Всем больным проведена ФЭГДС с помощью видеогастроскопа Pentax EG-2790K. Группу сравнения составили 30 пациентов (19 женщин и 11 мужчин сходного возраста) без жалоб гастроэнтерологического профиля, не имевших патологии желудочно-кишечного тракта в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными пациентами, которым была показана ФЭГДС в связи с заболеваниями, не связанными с ЖКТ. Критериями исключения в основную и контрольную группу были: прием нестероидных противовоспалительных, гормональных и цитостатических препаратов в течение последних 6 месяцев, прием антибактери-

альных, антисекреторных препаратов в течение последнего месяца, подозрение на наличие хирургической патологии. У пациентов при ЭГДС производился забор желудочного содержимого для дальнейшего биохимического исследования. Внутриведенную рН-метрию осуществляли микропроцессорным ацидогастрометром «АГМ-03» (АГМ-МП-03-1 фирмы НПП «Исток-Система»). Исследование состояния надсегментарного центра гипоталамуса и корковых представительства пищевого центра включало определение вегетативного тонуса (индекс Кердо) и вегетативной реактивности путем раздражения рецепторов слизистой оболочки ротовой полости с последующим определением концентрации белков в слюне с помощью биуретового метода. Физиологическую роль гистамина и вазоактивного кишечного пептида, являющихся модуляторами парасимпатических импульсов, оценивали после путем сравнительного исследования моторной активности пилорического сфинктера у пациентов до и спустя 12 ч после однократного приема соответственно препарата «Дезал» (5 мг) и «Тримедат» (100 мг). Состояние сегментарного отдела вегетативной регуляции оценивали по изменению диаметра антрального сфинктера при ФЭГДС в фазу сокращения и прохождения перистальтической волны, отражающего уровень его функционирования.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводился при помощи прикладной программы MedStat. Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Пороговое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05. В качестве описательной статистики для количественных переменных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) в формате $M \pm \sigma$. Для выявления связей между различными показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону (с вычислением коэффициента корреляции r и оценкой его значимости p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения индекса Кердо у 60% лиц контрольной группы составили $3,6 \pm 1,5$, а у 40% были отрицательными $-5,2 \pm 2,4$, в среднем по группе $-1,7$, что свидетельствовало о равновесии влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. У пациентов 1-й группы выявили изменения вегетативного тонуса, свидетельствующие о преобладании симпатикотонии (у 92% обследованных)

– индекс Кердо составил $-37,8 \pm 5,1$ (95% ДИ $-32,4 - 44,2$), тогда как во 2-й группе в 96,2% случаев доминировала парасимпатикотония (значения индекса $22,6 \pm 3,5$, 95% ДИ $18,5 - 29,1$). Условно рефлекторная оценка вегетативной реактивности позволила выявить повышение парасимпатического компонента в 1-й группе, поскольку уровень белка в слюне после условно-рефлекторного теста снижился на $67,22 \pm 3,08\%$ по сравнению с базальным ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы вагусные влияния не вносили значительного вклада в реактивность ВНС что проявлялось недостоверным снижением содержанием белка в слюне в ответ на стимуляцию вкусовых рецепторов на $5,79 \pm 1,30\%$ по сравнению с базальным (против $39,45 \pm 1,84\%$ в контроле, $p > 0,05$). Данные изменения у пациентов 1-й группы можно трактовать как парасимпатикотонию в сочетании с парасимпатическим типом реактивности, что соответствует 4-му функциональному классу, а у пациентов 2-й группы – как выраженную симпатикотонию с ареактивностью парасимпатического звена, [1, 11]. Сегментарные реакции в виде поддержания тонуса пилорического сфинктера у пациентов обеих групп были ослаблены, что подтверждают количественные различия изменения диаметра его внутреннего отверстия: в основной группе $2,77 \pm 0,20$ см в фазу сокращения (в контроле $0,31 \pm 0,10$ см) и $2,95 \pm 0,44$ см в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны (в контроле $1,16 \pm 0,32$ см). В группе сравнения несостоятельность привратника проявлялась неполным смыканием его просвета ($1,90 \pm 0,25$ см) в фазу сокращения и дилатацией просвета ($3,38 \pm 0,61$ см) в фазу максимального раскрытия при прохождении перистальтической волны. Отсутствие реактивности парасимпатического звена вегетативной реактивности у пациентов 2-й группы тесно коррелировало с отсутствием тонуса пилорического сфинктера ($r = 0,717$), что подтверждает гипотезу о роли вегетативной иннервации в патогенезе нарушений функции пилорического сфинктера.

Влияние парасимпатического нерва на моторную активность зависит от базального тонуса гладкомышечных органов и взаимодействия между эффекторными тормозными и стимуляторными нервными влияниями интрамуральных нейронов [10]. Среди преганглионарных нервных волокон кроме ацетилхолина найдены другие медиаторы – норэпинефрин, дофамин, серотонин и оксид азота. Постганглионарные тормозные нейроны освобождают аденозинтрифосфорную кислоту, вазоинтестинальный пептид (ВИП) и оксид азота, тогда как возбуждающие нейроны – серотонин и субстанцию Р.

Однако, следует учесть, что в функциональной системе регуляции моторной активности мышечной оболочки желудка выраженность эффекторных нервных влияний прямо зависит от афферентных сигналов, исходящих от рецепторов слизистой оболочки желудка, в частности, ноцицептивных. Чувствительность ноцицепторов повышается за счет серотонина и других регуляторных веществ — гистамина, нейроактивных пептидов (вещество P и кальцитонин-генсвязанный пептид), кининов, брадикинина, а также продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов) и цитокинов, высвобождающихся или синтезирующихся в месте повреждения слизистой оболочки желудка [9, 11]. В связи с этим нами исследована вегетативная реактивность пилорического сфинктера в ответ на однократную фармакологическую блокаду рецепторов гистамина и вазоинтестинального пептида.

Анализ динамики изменений двигательной активности пилорического сфинктера после фармакологической блокады гистаминовых и ВИП-рецепторов позволил установить слабо выраженные реакции моторики пилорического сфинктера на ингибирование гуморальных факторов (см. табл.). Так, эффект блокады гистаминовых рецепторов у пациентов основной группы сопровождался изменением диаметра пилорического сфинктера (на $5,10 \pm 0,13\%$, $p < 0,01$). Ареактивность сфинктера отмечалась при использовании блокатора рецепторов вазоинтестинального пептида Тримедата – линейный размер пилорического сфинктера изменился лишь на 2% ($p > 0,05$). Иная картина наблюдалась во 2-й группе, где достоверно увеличился диаметр сфинктера на фоне блокировки гистамина (в 1,96 раза, $p < 0,001$), что свидетельствует о его значимом влиянии на моторику гладких миоцитов посредством повышения внутриклеточного уровня цАМФ. В то же время, под влияни-

ем Тримедата диаметр сфинктера уменьшился на $17,85 \pm 0,16\%$ ($p < 0,01$).

В условиях фармакологической блокады гистаминовых рецепторов у пациентов с диффузным рефлюкс-гастритом проявилась слабо выраженная модулирующая роль данного медиатора на вегетативный тонус сфинктера, тогда как ВИП не оказывал существенного влияния на моторную активность гладких миоцитов. У пациентов с очаговым рефлюкс-гастритом гистамин оказал выраженный дилатационный эффект на фоне симпатикотонии. Блокада вазоактивного интестинального полипептида, обладающего выраженным расслабляющим действием на гладкие миоциты мышечной оболочки мышцы кровеносных сосудов, желчного пузыря, у пациентов обеих групп не оказывала значимого влияния на модуляцию вегетативного тонуса пилорического сфинктера.

Гистамин известен своим спастическим эффектом на миоциты бронхов и ЖКТ, а также инициирующим эффектом на рефлекторное ускорение моторики органов ЖКТ, опосредованным с помощью 5-НТ4-рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва [6]. Выявленная реакция гладких миоцитов пилорического сфинктера на блокаду гистаминовых рецепторов у пациентов 2-й группы свидетельствует о взаимосвязи повышенного тонуса симпатического отдела с гистаминовой регуляцией. Данный физиологический эффект может быть опосредован подавлением высвобождения нейромедиаторов (ГАМК, ацетилхолина, серотонина, норадреналина) через H3-рецепторы либо H1-рецепторы [4].

ВИП является нейротрансмиттером не только ноцицепторов пищеварительной системы, но также продуцируется нейронами периферической нервной системы. Основная его локализация – в мышечных оболочке кишечника и подслизистых нейронах и нервных окончаниях ЖКТ. Клетки гладких мышц желудка и тон-

Таблица.

Сравнительная характеристика изменения линейных размеров пилорического сфинктера (Δd) у обследованных пациентов, $Me \pm m$ (ДИ)

Группы обследованных пациентов	Δd до применения блокатора, см	Δd после применения блокатора, см
1-я группа, дезал (5 мг/сутки)	0,98 \pm 0,11	1,03 \pm 0,19*
1-я группа, Тримедат (300 мг/сутки)	0,98 \pm 0,11	0,96 \pm 0,15
2-я группа, дезал (5 мг/сутки)	0,28 \pm 0,01	0,55 \pm 0,08**
2-я группа, Тримедат (300 мг/сутки)	0,28 \pm 0,10	0,23 \pm 0,09

Примечание: * – различия достоверны $p < 0,01$; ** – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с показателем до фармакологической блокады.

кой кишки экспрессируют два рецептора, которые распознают ВИП, называемые VPAC1 и VPAC2, относятся к классу В рецепторов, связанных с G-белком, также известных как семейство рецепторов секретина, которое включает рецепторы для ВИП, секретина, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 и -2, кальцитонина, желудочного ингибирующего пептида и паратиреоидного гормона [15]. Посредством данных рецепторов ВИП способен регулировать подвижность и сократительную активность органов ЖКТ [14]. Если у пациентов 2-й группы выявленный феномен отсутствия влияния ВИП на вегетативный тонус пилорического сфинктера можно объяснить преобладанием симпатикотонии, то у пациентов 1-й группы можно предположить отсутствие холинергических влияний на продукцию данного нейротрансмиттера даже в условиях парасимпатикотонии и возможную зависимость от иных молекулярных стимулов. Действительно, эндогенный ВИП высвобождается многочисленными стимулами, такими как ацетилхолин, аденозинтрифосфорная кислота, серотонин, вещество Р и

ксенин, из двух популяций ВИП-положительных нервов: холинергических и нехолинергических ВИП-высвобождающих нервов [7]. Ранее Jenkinson К.М. и Reid J.J. (2000) выявили сохранение остаточной релаксации гладких мышц дна желудка при блокаде ВИП, что позволило им предположить участие иного ингибирующего нейротрансмиттера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с диффузным и очаговым рефлюкс-гастритом, обусловленным дуоденогастральным рефлюксом, выявили группоспецифические особенности вегетативного тонуса в виде преобладания соответственно парасимпатикотонии и симпатикотонии. Модулирующим эффектом в контроле вегетативного тонуса пилорического сфинктера обладают гистаминовые и ВИП-рецепторы, однако локализация их в функциональной системе регуляции моторной активности миоцитов пилорического сфинктера (афферентные и/или эфферентные сигналы) требует проведения дальнейших исследований.

Д.С. Дубовик

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

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМ И ДИФфуЗНЫМ РЕФЛУКС-ГАСТРИТОМ

В работе исследовали особенности вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у пациентов с рефлюкс-гастритом, обусловленным дуоденогастральным рефлюксом. Изменения содержания белка в слюне после условнорефлекторной стимуляции отражают баланс парасимпатического и симпатического звеньев вегетативной иннервации. Выявили различные взаимоотношения парасимпатикотонии и симпатикотонии, а также снижение модулирую-

щих свойств гистамина и вазоинтестинального пептида на моторную функцию миоцитов пилорического сфинктера при диффузном и очаговом поражении слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: рефлюкс-гастрит, вегетативный тонус, вегетативная реактивность, рецепторы гистамина и вазоинтестинального пептида, моторика пилорического сфинктера.

D.S. Dubovik

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

COMPARATIVE EVALUATION OF AUTONOMIC TONE IN PATIENTS WITH FOCAL AND DIFFUSE REFLUX GASTRITIS

The study investigated the features of autonomic tone and autonomic reactivity in patients with reflux gastritis caused by duodenogastric reflux. Changes in the protein content in saliva after conditioned reflex stimulation reflect the balance of parasympathetic and sympathetic links of autonomic innervation. Revealed different relationships of parasympathicotonia and sympathicoto-

nia, as well as a decrease in the modulating properties of histamine and vasointestinal peptide on the motor function of myocytes of the pyloric sphincter in diffuse and focal lesions of the gastric mucosa.

Key words: reflux gastritis autonomic tone, autonomic reactivity, histamine and vasointestinal peptide receptors, pyloric sphincter motility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонян В. В. Состояние вегетативного статуса и его коррекция в комплексном лечении больных эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. д.м.н., Астрахань. 2011. 50.
2. Лычкова А.Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 3: 130-135.
3. Лычкова А.Э. Нервная регуляция моторной активности пищевода. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 6: 52-59.
4. Blandizzi C., Tognetti M., Colucci R., Del Tacca M. Histamine H3 receptors mediate inhibition of noradrenaline release from intestinal sympathetic nerves. *Br J Pharmacol.* 2000; 129 (7): 1387-1396. doi: 10.1038/sj.bjp.0703194
5. Cruz M. T., Dezfuli G., Murphy E.C. et al. GABAB Receptor Signaling in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Stimulates Gastric Motility via a Cholinergic Pathway. *Front Neurosci.* 2019; 13: 967.
6. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284 (5): R1269-R1276.
7. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz J.D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. URL: <https://f1000research.com/articles/8-1629/v1> doi: 10.12688/f1000research.18039.1
8. Jenkinson K.M., Reid J.J. The P2-purinoceptor antagonist suramin is a competitive antagonist at vasoactive intestinal peptide receptors in the rat gastric fundus. *Br J Pharmacol.* 2000; 130 (7): 1632-1638. doi: 10.1038/sj.bjp.0703482
9. Kollarik M., Ru F., Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. *Auton Neurosci.* 2010; 153 (1-2): 12.
10. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (8): 473-486.
11. Powley T. L., Hudson Ch. N., McAdams J. L. et al. Organization of Vagal Afferents in Pylorus: Mechanoreceptors Arrayed for High Sensitivity and Fine Spatial Resolution?. *Auton Neurosci.* 2014; 10: 36-48.
12. Rego S.L., Zakhem E., Orlando G., Bitar K. N.. Bioengineering functional human sphincteric and non-sphincteric gastrointestinal smooth muscle constructs. *Methods.* 2016; 99: 128-134.
13. Sanders K.M., Kito Y., Hwang S.J., Ward S.M. Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31 (5): 316-326.
14. Sherwood N.M., Krueckl S.L., McRory J.E. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/glucagon superfamily. *Endocr Rev.* 2000; 21 (6): 619-670.
15. Teng B., Murthy K.S., Kuemmerle J.F., et al. : Selective expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) 2/pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 3 receptors in rabbit and guinea pig gastric and tenia coli smooth muscle cells. *Regul Pept.* 1998; 77 (1-3): 127-134.

REFERENCES

1. Antonyan V. V. Sostoyanie vegetativnogo statusa i ego korrektsiya v kompleksnom lechenii bol'nykh erozivno-yazvennymi zabolevaniyami zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. Avtoref. dis. d.m.n., Astrakhan'. 2011. 50 (in Russian).
2. Lychkova A.E. Serotoninovaya regulyatsiya motornoj funktsii tonkoi kishki. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011; 3: 130-135 (in Russian).
3. Lychkova A.E. Nervnaya regulyatsiya motornoj aktivnosti pishchevoda. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2013; 6: 52-59 (in Russian).
4. Blandizzi C., Tognetti M., Colucci R., Del Tacca M. Histamine H3 receptors mediate inhibition of noradrenaline release from intestinal sympathetic nerves. *Br J Pharmacol.* 2000; 129 (7): 1387-1396. doi: 10.1038/sj.bjp.0703194
5. Cruz M.T., Dezfuli G., Murphy E.C. et al. GABAB Receptor Signaling in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Stimulates Gastric Motility via a Cholinergic Pathway. *Front Neurosci.* 2019; 13: 967.
6. Fukumoto S., Tatewaki M., Yamada T. et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003; 284 (5): R1269-R1276.
7. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz J.D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. URL: <https://f1000research.com/articles/8-1629/v1> doi: 10.12688/f1000research.18039.1
8. Jenkinson K.M., Reid J.J. The P2-purinoceptor antagonist suramin is a competitive antagonist at vasoactive intestinal peptide receptors in the rat gastric fundus. *Br J Pharmacol.* 2000; 130 (7): 1632-1638. doi: 10.1038/sj.bjp.0703482
9. Kollarik M., Ru F., Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. *Auton Neurosci.* 2010; 153 (1-2): 12.
10. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (8): 473-486.
11. Powley T. L., Hudson Ch. N., McAdams J. L. et al. Organization of Vagal Afferents in Pylorus: Mechanoreceptors Arrayed for High Sensitivity and Fine Spatial Resolution?. *Auton Neurosci.* 2014; 10: 36-48.
12. Rego S.L., Zakhem E., Orlando G., Bitar K. N.. Bioengineering functional human sphincteric and non-sphincteric gastrointestinal smooth muscle constructs. *Methods.* 2016; 99: 128-134.
13. Sanders K.M., Kito Y., Hwang S.J., Ward S.M. Regulation of Gastrointestinal Smooth Muscle Function by Interstitial Cells. *Physiology (Bethesda).* 2016; 31 (5): 316-326.
14. Sherwood N.M., Krueckl S.L., McRory J.E. The origin and function of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)/glucagon superfamily. *Endocr Rev.* 2000; 21 (6): 619-670.
15. Teng B., Murthy K.S., Kuemmerle J.F., et al. : Selective expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) 2/pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 3 receptors in rabbit and guinea pig gastric and tenia coli smooth muscle cells. *Regul Pept.* 1998; 77 (1-3): 127-134.

УДК 616.12-008.9-089.168.1-06:616-089.168.8
DOI: 10.26435/UC.V013(36).601

И.В. Кузнецова, Г.А. Городник, Д.В. Горелов, А.С. Кузнецов

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

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Анализ газового состава артериальной крови (ГАК) является ключевым методом диагностики, верификации и количественной оценки уровня дыхательной и метаболической недостаточности у больных в критических состояниях различного генеза. Невзирая на то, что ГАК остается одним из наиболее часто выполняемых лабораторных исследований у пациентов в ОИТ, на сегодняшний момент нет крупных проспективных рандомизированных исследований, изучающих взаимосвязь между ГАК и исходами болезни. В литературных источниках превалирует мнение о целесообразности интерпретации данных ГАК с учетом конкретной клинической ситуации [1, 2].

Рассматривая нарушения кислотно-основного равновесия у пациентов при критических состояниях, в первую очередь следует остановиться на оксидативном метаболизме. По данным литературы летальность напрямую зависит от накопленного кислородного дефицита [3]. Показатель доставки кислорода (DO_2) является производной значений сердечного выброса, концентрации гемоглобина и его насыщения кислородом в артериальной крови. В норме потребление кислорода (VO_2) не зависит от его доставки и величины сердечного выброса. При снижении кровотока в тканях нормальный уровень потребления кислорода поддерживается за счет включения компенсаторного механизма в виде увеличения коэффициента экстракции кислорода (EtO_2) тканями с 25% в норме до максимально возможных 80%, т.е. критически низкому уровню доставки кислорода соответствует максимальный уровень экстракции. При прогрессирующих условиях кислородного дефицита для поддержания энергетической безопасности клеток их метаболизм переключается на анаэробный путь. В результате развивается лактат-ацидоз – индикатор критического дефицита обмена макроэргических фосфатов в клетке. На протяжении многих лет в кли-

нической практике повышенный уровень лактата в крови рассматривался исключительно как маркер критической гипоперфузии тканей. В настоящее время установлено, что такой подход к оценке лактат-ацидоза правомерен только для лактата типа А. К накоплению лактата могут приводить и другие, отличные от гипоперфузии, факторы. Например, к увеличению содержания лактата типа В1 приводят такие заболевания, как сахарный диабет, различные болезни печени и почек, неопластические процессы, бактериемия, судорожный синдром и др. Повышение уровня лактата типа В2 определено при отравлении некоторыми препаратами или ядами (к примеру, лечение бигуанидами). Высокий уровень лактата типа В3 характерен для пациентов с генетическими врожденными аномалиями, связанными с нарушениями митохондриального окисления пирувата. У пациентов с септическим шоком описано подавление транскрипции генов синтеза белков, отвечающих за образование митохондрий, их набухание с нарушением функций [4, 5]. В основе данного механизма лежит повреждение митохондрий воспалительными медиаторами, такими как оксид азота, активные формы кислорода, кальций, TNF и др. Наряду с вышеперечисленным одну из ключевых ролей в развитии нарушений оксидативного метаболизма играет реперфузионное повреждение, обусловленное кальциевым и кислородным парадоксом [6]. Так как обычно в лабораторной практике используется определение суммарного содержания всех подтипов лактата, необходимо помнить, что выявленную гиперлактатемию не всегда можно объяснить только гипоперфузией. Этот факт в очередной раз подчеркивает необходимость соблюдения индиви-

дуального подхода в интерпретации лабораторных данных.

К использованию показателей тканевого обмена кислорода как маркеров перфузии тканей привели широко применяемые, но плохо коррелирующие с выживаемостью рутинно контролируемые параметры системной гемодинамики – АД, ЧСС, сердечный выброс. Первоначально для оценки адекватности кислородного метаболизма использовали показатель смешанной венозной сатурации (SvO_2), определяемой в крови легочной артерии. Он отражает общую тканевую оксигенацию, являясь взвешенной средней всех венозных оттоков; его снижение связано с повышенной утилизацией кислорода тканями. При кардиогенном шоке SvO_2 «следует» за изменениями функции сердца и системной перфузии [7]. У пациентов с септическим шоком терапия, направленная на поддержание $SvO_2 \geq 70\%$, привела к повышению выживаемости [8]. Измеряемая в пробах крови из правого предсердия центральная венозная сатурация ($ScvO_2$) является альтернативой SvO_2 . Однако и эти показатели имеют ограничения в своей информационной значимости, так как при выраженной централизации кровообращения SvO_2 и $ScvO_2$ не всегда соответствуют реальной картине периферического кислородного метаболизма.

В этом плане интересную информацию представили Jones A.E. и соавт. [9], которые сравнили 2 протокола цель-ориентированной интенсивной терапии у пациентов с септическим шоком. Оба протокола были идентичными по применяемым медикаментозным средствам, но отличались по целевым ориентирам: в группе 1 лечение было направлено на достижение $ScvO_2 \geq 70\%$, а в группе 2 – на клиренс лактата в 10% за 6 часов. Полученные результаты лечения в обеих группах статистически значимо не отличались, несмотря на различия в управляющих целях.

Закономерным исходом нарушения газообмена в тканях при критических состояниях является накопление и продолжающееся поступление в венозное русло углекислого газа. Соответственно, рост артериовенозного градиента углекислого газа ($\Delta pCO_2(v-a)$) пропорционален степени недостаточности кровообращения. Нормальные его значения не превышают 6 мм рт. ст. Vallet F, Vallet B et al. (2008) установили, что разница между центральным венозным и артериальным $pCO_2 > 6$ мм рт. ст. позволяет идентифицировать пациентов, у которых терапия может быть неадекватной, несмотря на $ScvO_2 \geq 70\%$ [10].

Mesquida и соавт. [11] продолжили внедрять в качестве маркеров гипоперфузии артериове-

нозную разницу по углекислому газу и отношение последней к разности концентраций кислорода в артерии и вене ($\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$). В своем исследовании у 35 пациентов, у которых при поступлении в ОИТ был диагностирован септический шок, после нормализации среднего артериального давления, одновременно каждые 3 часа изучали газовый состав крови из центрального венозного катетера и артериальной линии, а также уровень лактата с последующим анализом вышеуказанных индексов. Было продемонстрировано, что использование клиренса лактата в качестве критерия для коррекции интенсивной терапии по информативности соответствует результатам анализа изменений $ScvO_2$, ΔpCO_2 , $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$. Было высказано предположение, что интерпретация артерио-венозной разницы по углекислому газу в качестве дополнительного критерия гипоперфузии в процессе лечения септического шока может оказаться более полезной [12]. К аналогичным выводам ранее пришли Mekontso-Dessap и его коллеги (2002), предположив, что $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$ может быть отражением интенсивности анаэробного метаболизма, и демонстрируя положительную корреляцию между этим параметром и лактатом [13]. Mallat и соавт. (2016) утверждают, что $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$ является лучшим маркером анаэробного метаболизма, чем лактат у септических пациентов [14].

Большинство из приведенных выше исследований по изучению нарушений оксидативного метаболизма были выполнены у пациентов в септическом шоке. Можно лишь предположить, что состояния гипоперфузии органов и тканей несептического генеза будут иметь аналогичные патофизиологическую основу и проявления. Особый интерес для анализа представляют пациенты, перенесшие операции на сердце в условиях искусственного кровообращения и получающие инотропную и вазопрессорную поддержку в послеоперационном периоде. Вопрос возможности применения артерио-венозной разницы по углекислому газу и отношение последней к разности концентраций кислорода в артерии и вене ($\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$) для оценки степени гипоперфузии у этой категории пациентов остается открытым.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить информативность и прогностическую значимость для течения послеоперационного периода показателей кислородного метаболизма: $ScvO_2$, $\Delta pCO_2(v-a)$, $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$, EtO_2 для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты

150 историй болезни пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК) и находившихся на лечении в отделении кардиохирургической интенсивной терапии (ОИТ) Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) за период с 2018 по 2020 год, были выстроены в ранжированный ряд по дате госпитализации больных, из которого каждая третья история была взята на анализ. Было проведено ретроспективное исследование у 50 пациентов (табл. 1.). Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; перенесенная операция по поводу клапанной патологии (протезирование, пластика клапанов сердца), ишемической болезни сердца (операции аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования) и различные их комбинации, выполненные одномоментно. На 1 и 2 сутки послеоперационного периода проводился забор крови: первый анализ брался через 1,5 часа после поступления в ОИТ, второй – через 12 часов после первого. Условия забора на первом этапе были стандартизированы: ИВЛ в режиме принудительной вентиляции с управляемым давлением (PCV), фракция кислорода (FiO₂) составляла 40%, положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) – 5 см вод. ст. На втором этапе на ИВЛ оставались 8 пациентов я бы тире не ставила, но, если авторы хотят акцентировать внимание на этой фразе, то можно оставить, анализ брался на фоне продленной ИВЛ, у остальных – на спонтанном дыхании на фоне инсuffляции кислорода через назальные канюли с FiO₂=33%. Анализировали следующие показатели послеоперационного периода: параметры кислородного метаболизма (ScvO₂, ΔpCO₂(v-a), ΔpCO₂/ΔContO₂, ErO₂), объем инфузионной терапии; длительность ИВЛ; длительность пребывания пациентов в ОИТ и в отделении кардиохирургии; уро-

вень летальности, наличие и характер послеоперационных осложнений. Риск смерти рассчитывался по шкале EuroSCORE II, его значения составили 7,9(10,4); Me=3,6 (2,2- 8,6).

Изучаемые параметры оксигенации

Забор проб крови производился из артериальных (лучевой артерии) и центральных венозных катетеров (подключичной вены, внутренней яремной вены). Расположение центрального катетера было подтверждено рентгенологически, пробы крови соответствовали смешанной венозной крови из правого предсердия. Исследование показателей газового состава крови проводили на аппарате MEDICA EasyBloodGas (США). Уровень гемоглобина определяли с помощью автоматического гемоанализатора MINDRAY BC-3000 plus (КНР). Содержание кислорода в артериальной (CaO₂) и венозной крови (CvO₂) рассчитывали по формуле: CaO₂ = 0,0134 x Hb x SaO₂; CvO₂ = 0,0134 x Hb x ScvO₂, где SaO₂ – артериальное насыщение кислородом (в %), ScvO₂ – центральное венозное насыщение кислородом (в %), 0.0134 – константа Гюффнера. ΔpCO₂ рассчитывали следующим образом: ΔpCO₂ = pcvCO₂v- pCO₂a, где pcvCO₂v – центральное венозное парциальное давление углекислого газа (мм рт.ст.), pCO₂a – парциальное давление углекислого газа артериальной крови (мм рт. ст.). Разницу содержания кислорода в артерии и вене (ΔContO₂(a-v)) рассчитывали как разницу между CaO₂ и CvO₂. Индекс анаэробного метаболизма (ΔpCO₂/ΔContO₂) рассчитывали как отношение между ΔpCO₂ и ΔContO₂. Коэффициент экстракции кислорода ErO₂ определялся как отношение Δ ContO₂(a-v) к CaO₂ [11].

Статистический анализ

Статистическая обработка материала была проведена с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Была проведена оценка распределения на нормальность; так как большинство изучаемых параметров не описывались законом нормального распределения, использовались непараметрические критерии статисти-

Таблица 1.

Характеристика пациентов и выполненных операций

Количество больных	50
Возраст (лет)	Me=61
Пол (ж/м)	23/27
Операция:	
Клапанная патология	22
АКШ/МАКШ	19
Комбинированная	9

Таблица 2.

Распределение пациентов по частоте встречаемости отклонения от нормы изучаемых показателей кислородного метаболизма

Показатель	Значение, отличное от нормального, 1-е сутки, абс.	Значение, в пределах нормального, 1-е сутки, абс.	Значение, отличное от нормального, 2-е сутки, абс.	Значение, в пределах нормального, 2-е сутки, абс.
Scvo ₂ , %	32	18	36	13
ΔpCO ₂ (V-A)	46	4	39	10
ΔpCO ₂ /ΔContO ₂	38	12	26	23
ErO ₂	18	32	20	29

Примечание: нормальные значения показателей Scvo₂ > 70%, ΔpCO₂(V-A) < 6 мм рт. ст., ΔpCO₂/ΔContO₂ < 1,7, ErO₂=0,25-0,35.

ческого анализа. Шанс развития неблагоприятного исхода (риск летальности) рассчитывался путем вычисления отношения шансов (ОШ). Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Формат представления данных следующий: среднее арифметическое (стандартное отклонение); медиана (минимум-максимум). Формат представления абсолютного риска: доля ± ошибка репрезентативности (95% доверительный интервал).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что у многих пациентов значения Scvo₂ как на первые, так и на вторые сутки послеоперационного периода были ниже рекомендуемого целевого уровня в 70 %. Ко вторым суткам послеоперационного периода отмечалась лишь тенденция к снижению показателя ΔpCO₂(v-a), но его значения не вернулись к нормальным. Частота встречаемости различных вариантов нарушений кислородного метаболизма приведена ниже (табл. 2.).

Обращает на себя внимание тот факт, что на 1 сутки после операции по уровню Scvo₂ недостаточность периферического кровообращения была выявлена только у 32 пациентов, в то время как по значению ΔpCO₂(v-a) – у 46 больных. Мы считаем, что это может быть связано с особенностями диффузионной способности CO₂ в условиях сохраняющейся централизации кровообращения и спазма микроциркуляторного русла. Так как CO₂ примерно в 20 раз более растворим, чем O₂, его диффузия из ишемизированных тканей в венозные коллекторы сохраняется высокой. Однако уже ко 2-м суткам послеоперационного периода на фоне проводимой терапии различия по информативности показателей Scvo₂ и ΔpCO₂(v-a) практически исчезают: патологические отклонения Scvo₂ выявлено у 36 больных, а ΔpCO₂(v-a) – у 39 больных. Динамика параметров кислородного метаболизма в послеоперационном периоде представлена ниже (табл. 3.)

Повышение ErO₂ на 1-е (у 18 из 50 пациентов) и 2-е (у 20 из 49 пациентов) сутки послеопера-

Таблица 3.

Динамика параметров кислородного метаболизма в послеоперационном периоде

Показатель	1 сутки	2 сутки
Scvo ₂ , %	65,7(9,4); Me=67,4 (40,5-82,9)	64,7(8,7); Me=64,1 (42-85)
ΔpCO ₂ (v-a)	10,3(3,4); Me=9,9 (4,5-21,2)	8,4(3,2); Me=8,8 (2,1-19,6)
ΔpCO ₂ /ΔContO ₂	2,2(0,6); Me=2 (1,1-4,1)	1,8(0,7); Me=1,7 (0,4-3,8)
ErO ₂	0,33(0,09); Me=0,31 (0,17-0,59)	0,35(0,1); Me=0,35 (0,06-0,59)
Объем инфузионной терапии, мл/кг	35,1(12,1); Me=33,2 (1,9-62,1)	19,9(11,6); Me=16,3 (1,4-66,7)

Примечание: нормальные значения показателей Scvo₂ > 70%, ΔpCO₂(V-A) < 6 мм рт. ст., ΔpCO₂/ΔContO₂ < 1,7, ErO₂=0,25-0,35.

ционного периода не было ожидаемо высоким, что не укладывается в понимание компенсаторно значимого (до 80%) увеличения экстракции кислорода при гипоперфузии.

Нарушение микроциркуляции во время проведения искусственного кровообращения ведет к тканевой дизоксии, повреждению эндотелиальных клеток (с высвобождением провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, оксида азота, протеаз и других медиаторов воспаления), формированию кислородной задолженности органов и тканей и развитию выраженных метаболических расстройств, моделируя явления циркуляторного шока при проведении механической перфузии. Повреждение барьерной функции эндотелия с повышением капиллярной проницаемости способствует развитию тканевого отёка и недостаточной степени роста экстракции кислорода, что, вероятно, и обуславливает нарушение компенсаторного увеличения экстракции при гипоперфузии.

Анализ количества койко-дней в послеоперационном периоде в отделении кардиохирургии показал, что пациенты значительно задерживались после операции в стационаре: 21,4(9,5); Me=23 (2-45) дня. Гипертермия на протяжении исследования отмечена у 44 пациентов со значениями 37,4(1,5); Me=37,6 (36,1-38,6)°C.

Объем инфузионной терапии определялся целевыми значениями ЦВД и САД, объемом кровопотери, диурезом и характером перенесенной операции (клапанная патология или же аортокоронарное шунтирование). Проведенный корреляционный анализ показал, что пациенты с повышенными значениями Scvo₂, ΔpCO₂(v-a), ΔpCO₂/ΔContO₂ в 1-е сутки послеоперационного периода для поддержания параметров гемодинамики на безопасном уровне нуждались в статистически значимо (p < 0,05) более высоком объеме инфузионной терапии. Известно, что длительность ИВЛ имеет прямо пропорциональную зависимость от объема инфузионной поддержки и риска развития инфекционных осложнений⁶. В проведенном исследовании мы получили результаты, подтверждающие эти

данные: была выявлена прямая корреляционная связь между объемом инфузионной терапии и длительностью ИВЛ (r = 0,59, p < 0,01), между длительностью ИВЛ и эпизодами гипертермии в послеоперационном периоде (r = 0,34, p < 0,05).

Из 38 пациентов, имеющих высокие значения индекса анаэробного метаболизма ΔpCO₂/ΔContO₂ на 1 сутки, умерли 7 пациентов, в то время как из 12 больных с нормальным его значением умер 1 (табл. 4).

Шанс летального исхода выше у пациентов, имеющих повышенное значение ΔpCO₂/ΔContO₂ (OR=2,93, ДИ 8,1-34,0). Мы согласны с мнением F. Vallet и соавт. (2008) и X. Monnet и соавт. (2013), считающих допустимым использование соотношения ΔpCO₂/ΔContO₂ у септических пациентов в качестве маркера анаэробного метаболизма, и близкого по числовому значению к дыхательному коэффициенту, демонстрирующему взаимосвязь между глобальными производством углекислого газа и потреблением кислорода [10, 15]. Согласно уравнению Фика, VO₂ определяется произведением сердечного выброса и ΔContO₂, глобальная продукция углекислого газа – произведением сердечного выброса и ΔpCO₂. Следовательно, дыхательный коэффициент соответствует ΔpCO₂/ΔContO₂. Активация анаэробного метаболизма может быть установлена при значении ΔpCO₂/ΔContO₂ выше 1,7 [10, 15].

Выводы

1. Показатели кислородного метаболизма, используемые для оценки гипоперфузии и анаэробного метаболизма у септических больных, применимы в кардиохирургии у пациентов, оперированных в условиях ИК, для прогнозирования исходов в раннем послеоперационном периоде. В условиях, создаваемых физиологией ИК, проявляющейся нарушением ауторегуляции микроциркуляторного русла, снижением микрососудистой перфузии, выраженной гетерогенностью индекса перфузии, артериовенозным шунтированием, гемодилуцией, интраоперационными изменениями температур, необходимостью использования высоких

Таблица 4.

Риск летального исхода в зависимости от уровня ΔpCO₂/ΔContO₂ на 1 сутки

Переменная	Абсолютный риск (абс./P±m,%,95% ДИ)		УАР,% ¹	ОР ²	УОР,% ³	Шанс,%		ОШ ⁴
	Высокий уровень n=38	Нормальный уровень n=12				Высокий	Низкий	
ΔpCO ₂ /ΔContO ₂ 1 сутки	7/21,1±6,6 95% ДИ=8,1-34,0	1/8,3±8,0 95% ДИ=0-24,0	-12,7	2,5	60,4	26,7	9,1	2,93

Примечание: УАР – уменьшение абсолютного риска; ОР – относительный риск; УОР – уменьшение относительного риска; ОШ – отношение шансов.

доз адреномиметиков, формируется состояние, близкое по своей патофизиологической сущности к состоянию пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

2. Показатель $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$ может быть использован для прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у больных, оперированных на сердце в условиях ИК. Шанс летального исхода выше у пациентов при значениях $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2 > 1,7$ (OR=2,93, ДИ 8,1-34,0).

3. Пациенты с повышенными значениями $Scvo_2$, $\Delta pCO_2(v-a)$, $\Delta pCO_2/\Delta ContO_2$ в 1-е сутки послеоперационного периода для поддержания параметров гемодинамики на безопасном уровне не нуждаются в статистически значимо ($p < 0,05$) более высоком объеме инфузионной терапии.

4. Подтверждено наличие прямой корреляционной связи между объемом инфузионной терапии и длительностью ИВЛ ($r = 0,59, p < 0,01$).

И.В. Кузнецова, Г.А. Городник, Д.В. Горелов, А.С. Кузнецов

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

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Анализ газового состава артериальной крови (ГАК) является ключевым методом диагностики, верификации и количественной оценки уровня дыхательной и метаболической недостаточности у больных в критических состояниях различного генеза. Такие параметры кислородного метаболизма, как центральная венозная сатурация, артериовенозный градиент углекислого газа, артериовенозная разница по углекислому газу и отношение последней к разности концентраций кислорода в артерии и вене, уровень экстракции кислорода, могут являться не только значимыми маркерами гипоперфузии, но и быть связанными с уровнем летальности у кардиохирургических пациентов в отделении интенсивной терапии после перенесенных операций с искусственным кровообращением. Исследование было проведено у 50 пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения и находившихся на лечении в отделении кардиохирургической интенсивной терапии Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения за период с 2018 по 2020

год. Было установлено, что показатели кислородного метаболизма, используемые для оценки гипоперфузии и анаэробного метаболизма у септических больных, применимы в кардиохирургии у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, для прогнозирования исходов в раннем послеоперационном периоде. Показатель и отношение последней к разности концентраций кислорода в артерии и вене может быть использован для прогнозирования течения раннего послеоперационного периода у больных, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения. Шанс летального исхода выше у пациентов при значениях последнего более 1,7.

Ключевые слова: центральная венозная сатурация, артериовенозный градиент углекислого газа; артериовенозная разница по углекислому газу и отношение последней к разности концентраций кислорода в артерии и вене; уровень экстракции, гипоперфузия, летальность.

I.V. Kuznetsova, G.A. Gorodnik, D.V. Gorelov, A.S. Kuznetsov

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

INDICATORS OF OXYGEN METABOLISM AS PREDICTORS OF EARLY POSTOPERATIVE MORTALITY IN PATIENTS OPERATED ON THE HEART USING CARDIOPULMONARY BYPASS

Analysis of the gas composition of arterial blood is a key method for the diagnosis, verification and quantification of the level of respiratory and metabolic failure in patients in critical conditions of different genesis. Such parameters of oxygen metabolism as: central venous saturation; arteriovenous carbon dioxide gradient; arteriovenous difference in carbon dioxide and its ratio to the difference in oxygen concentrations in the artery and vein; the level of oxygen extraction can be not only significant markers of hypoperfusion, but also related to the mortality rate in cardiac surgical patients in the intensive care unit after undergoing cardiopulmonary bypass sur-

gery. The study was conducted in 50 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery and were treated in the cardiac surgical intensive care unit of the Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association for the period from 2018 to 2020. It was found that the oxygen metabolism indicators used to assess hypoperfusion and anaerobic metabolism in septic patients are applicable in cardiac surgery in patients operated using cardiopulmonary bypass to predict outcomes in the early postoperative period. The arteriovenous difference in carbon dioxide and its ratio to the difference in oxygen concentrations in the artery and vein can be used to predict the

course of the early postoperative period in patients operated on the heart using cardiopulmonary bypass. The early postoperative mortality is higher in patients with values of the latter more than 1.7.

Key words: central venous saturation; arteriovenous carbon dioxide gradient; arteriovenous difference in carbon dioxide and its ratio to the difference in oxygen concentrations in the artery and vein; the level of oxygen extraction, hypoperfusion, mortality.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts D., Ostryzniuk P., Loewen E. et al. Control of Blood Gas Measurements in Intensive-Care Units. *Lancet*. 1991; 337 (8757): 1580-1582.
2. Blum F.E., Lund E.T., Hall H.A., et al. Reevaluation of the utilization of arterial blood gas analysis in the Intensive Care Unit: effects on patient safety and patient outcome. *Journal of Critical Care*. 2014; 30 (2): 438.
3. Rixen D., Siegel J.H. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care*. 2005; 9 (5): 441-453.
4. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66-72.
5. Brealey D., Brand M., Hargreaves I. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360 (9328): 219-223.
6. Бунатян А.А. Руководство по кардио-анестезиологии и интенсивной терапии. М.; 2015. 701.
7. Creamer J.E., Edwards J.D., Nightingale P. Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. *Am J Cardiol*. 1990; 65 (20): 1297-1300.
8. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1368-1377.
9. Jones A.E., Shapiro N.I., Trzeciak S. et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303 (8): 739-746.
10. Vallee F., Vallet B., Mathe O. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal directed therapy in septic shock. *Intensive care Med*. 2008; 34 (12): 2218-2225.
11. Mesquida G., Saludes P., Gruartmoner G. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2017; 19 (1): 401-410.
12. Vallet B., Pinsky M.R., Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please 'mind the gap'! *Intensive Care Med*. 2013; 39 (9): 1653-1655.
13. Mekontso-Dessap A., Castelain V., Anguel N. et al. Combination of venoarterial pCO2 difference with arteriovenous O2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (3): 272-277.
14. Mallat J., Lemyze M., Meddour M. et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 10.
15. Monnet X., Julien F., Ait-Hamou N. et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013; 41 (6): 1412-1420.

REFERENCES

1. Roberts D., Ostryzniuk P., Loewen E. et al. Control of Blood Gas Measurements in Intensive-Care Units. *Lancet*. 1991; 337 (8757): 1580-1582.
2. Blum F.E., Lund E.T., Hall H.A., et al. Reevaluation of the utilization of arterial blood gas analysis in the Intensive Care Unit: effects on patient safety and patient outcome. *Journal of Critical Care*. 2014; 30 (2): 438.
3. Rixen D., Siegel J.H. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care*. 2005; 9 (5): 441-453.
4. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014; 5 (1): 66-72.
5. Brealey D., Brand M., Hargreaves I. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002; 360 (9328): 219-223.
6. Bunatjan A.A. Rukovodstvo po kardio-anesteziologii i intensivnoj terapii. M.;2015. 701. (in Russian).
7. Creamer J.E., Edwards J.D., Nightingale P. Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. *Am J Cardiol*. 1990; 65 (20): 1297-1300.
8. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1368-1377.
9. Jones A.E., Shapiro N.I., Trzeciak S. et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303 (8): 739-746.
10. Vallee F., Vallet B., Mathe O. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal directed therapy in septic shock. *Intensive care Med*. 2008; 34 (12): 2218-2225.
11. Mesquida G., Saludes P., Gruartmoner G. et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2017; 19 (1): 401-410.
12. Vallet B., Pinsky M.R., Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please 'mind the gap'! *Intensive Care Med*. 2013; 39 (9): 1653-1655.
13. Mekontso-Dessap A., Castelain V., Anguel N. et al. Combination of venoarterial pCO2 difference with arteriovenous O2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28 (3): 272-277.
14. Mallat J., Lemyze M., Meddour M. et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 10.
15. Monnet X., Julien F., Ait-Hamou N. et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013; 41 (6): 1412-1420.

УДК 613.6

DOI: 10.26435/UC.V013(36).658

Е.П. Котелевец

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, Россия

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Характер и уровень микробной контаминации объектов внешней среды специализированных отделений, функционирующих в родовспомогательных учреждениях, имеет значение при разработке мероприятий, направленных на предупреждение возникновения госпитальных штаммов и распространения их в стенах лечебного учреждения [1].

Согласно ранее проведенным исследованиям генетического профиля госпитальных штаммов, их зарождение начинается, как правило, в отделениях реанимации и интенсивной терапии с дальнейшей миграцией в другие отделения. Являясь контаминантами медицинского оборудования, предметов обихода, дезинфицирующих и антисептических средств, представляющих собой абиотический резервуар инфекции, штаммы находят в них благоприятную среду для дальнейшей селекции. По данным ряда авторов, высокотехнологичные специализированные стационары, в том числе акушерского профиля, являлись территорией регистрации всех случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в 92,2% [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Мониторинг микробного пейзажа больничной среды родовспомогательных учреждений и предупреждение формирования госпитальных штаммов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в 2013-2017 гг. на базе родовспомогательных учреждений: г. Рязань – ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр», ГБУ РО «Городской клинический родильный дом №1», ГБУ РО «Городской клинический родильный дом №2», родильный дом ГБУ РО «Городская клиническая больница № 10»; г. Смоленск – ОГБУЗ «Клинический родильный дом»; г. Липецк – ГУЗ «Липецкий областной перинатальный центр»; г. Коломна – ГБУЗ МО «Коломенский перинатальный центр».

Для изучения характера и уровня микробной контаминации объектов внешней среды (1167 смывов), воздуха (998 проб), рук персонала (228 проб), контроля стерильности (748 образцов) проводились микробиологические исследования согласно ОСТ 42-21-2-85 «Стерилизация и дезинфекция изделий медицинского назначения. Методы, средства и режимы», МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях», а также анализ данных, предоставленных на базе исследования. Отбор проб для контроля стерильности, уровня и характера микробной контаминации объектов внешней среды и рук персонала проводился методом смывов, воздуха – при помощи аспиратора ПУ – 1Б. Отобранные пробы анализировались в лабораторных условиях с применением стандартных микробиологических методик, общепринятого оборудования и расходных материалов. Статистический анализ базы данных выполнен при помощи MS Excel 2010 с надстройкой «Пакет анализа». Для оценки статистической достоверности различий применялся t-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты микробиологических исследований больничной среды представлены в таблице.

Изучение микробного пейзажа объектов внешней среды показало следующее. При микробиологическом исследовании воздуха 7,3% исследованных образцов, взятых в перинатальных центрах (ПЦ), и 9,3% образцов, взятых в родильных домах (РД), нестандартны вследствие превышения преимущественно *Staphylococcus aureus*, резистентного к оксациллину (в

Таблица.

Нестандартные микробиологические пробы воздуха и объектов внешней среды в специализированных отделениях родовспомогательных учреждений

Отделения	ЛПУ	Воздух, ОМЧ, КОЕ/м ³		Воздух, <i>S. aureus</i> , КОЕ/м ³		Смывы, СПМ, КОЕ/м ³		Руки, СПМ, КОЕ/м ³		Стерильность, КОЕ/м ³	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АФО	ПЦ	25	2,5	12	1,2	31	3,3	2	0,8	4	0,5
	РД	26	2,6	13	1,3	34	3,6	4	1,7	5	0,6
ОНД	ПЦ	12	1,2	7/3+	0,7/0,3+	28	2,9	1	0,4	4	0,5
	РД	10	1,0	8	0,8	27	2,8	2	0,8	3	0,4
ОПННД	ПЦ	12	1,2	9	0,9	15	1,6	4	1,7	5	0,6
	РД	11	1,1	7	0,7	18	1,9	4	1,7	7	0,9
РО	ПЦ	13	1,3	8	0,8	22	2,3	8	3,4	6	0,8
	РД	14	1,4	8	0,8	28	2,9	7	3,0	7	0,9
ОРИТН	ПЦ	11	1,1	7/4+	0,7/0,4+	15	1,6	7	3,0	3	0,4
	РД	12	1,2	8	0,8	16	1,7	7	3,0	4	0,5
Итого	ПЦ	73	7,3	43	4,3	111	11,7	26	9,3	22	2,8
	РД	93	9,3	44	4,4	123	12,9	24	10,2	26	3,3

Примечание: ПЦ – перинатальные центры; РД – родильные дома; ОПННД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей; ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; РО – родильное отделение; ОНД – отделение новорожденных детей; АФО – акушерское физиологическое отделение; ОМЧ – общее микробное число; СПМ – санитарно-показательные микроорганизмы; КОЕ – колониеобразующие единицы; + – лецитиназная активность выделенной культуры

4,3 и 4,4% проб ПЦ и РД соответственно). МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам трактуют» трактуют оксациллинрезистентность выделенных штаммов как устойчивость ко всем известным β-лактамам антибиотикам и подозрение на формирование госпитальных штаммов возбудителей. Преобладание нестандартных проб воздуха в РД по отношению к ПЦ незначительно и не может трактоваться как сигнал эпидемиологического неблагополучия: в акушерско – физиологическом отделении (АФО) – на 0,1%, в отделении новорожденных детей (ОНД) – на 0,2%, в родильном отделении (РО) и отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) – по 0,1%.

При анализе результатов исследования смывов нестандартные пробы обнаружены в 11,7 и 12,9%, взятых в ПЦ и РД, соответственно. При сравнительном анализе результатов исследования смывов по отделениям выявлено преобладание количества нестандартных образцов в РД: в ОРИТН – на 0,1% ($p=0,048799$), АФО, ОПННД и РО – на 0,3% ($p=0,028769$, $0,044321$ и $0,044701$ соответственно) по отношению к ПЦ, что также сложно расценить как сигнал об эпидемиологическом неблагополучии родовспомогательных учреждений. В ОРИТН ПЦ выявлены два ок-

сациллинрезистентных штамма *S. haemolyticus* и ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecalis*. Энтерококки, резистентные к ванкомицину, являются одними из основных возбудителей ИСМП и достаточно часто выделяются в отделениях стационаров различных профилей [3].

При анализе результатов исследования смывов с рук нестандартные пробы обнаружены в 9,3 и 10,2% от общего количества, взятого в ПЦ и РД, соответственно. При сравнительном анализе результатов исследования смывов по отделениям выявлено преобладание количества нестандартных образцов в РД: в АФО – на 0,9 ($p=0,022465$) и ОНД – 0,4% ($p=0,028762$); в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) и ОРИТН – по 0,3%. В РО нестандартные пробы преобладали в ПЦ на 0,4% по отношению к РД ($p=0,034402$). В ОПННД ПЦ выявлен штамм *E. faecium*, резистентный к ванкомицину, что требует повышенной настороженности в аспекте формирования в указанных отделениях госпитальных штаммов, возникновения и распространения ИСМП.

Анализ стерильности также показал наличие нестандартных проб: 2,8% в ПЦ и 3,3% в РД. В ОПННД РД по отношению к ПЦ выявлено преобладание количества нестандартных образцов на 0,3% ($p=0,047665$). В ОНД ПЦ нестандартные

пробы преобладали по отношению к РД на 0,1%. Многие авторы такие различия оценивают как незначительные [4].

Однако нельзя оставить без внимания выделение в ОРИТН ПЦ (соска, пипетка) двух штаммов *S. epidermidis*, резистентных к эритромицину, оксациллину и линкамицину; штамма оксациллинрезистентного *S. aureus*; в ОПННД РД (вата) – двух штаммов оксациллинрезистентных *S. epidermidis*; в ОПННД ПЦ – одного штамма оксациллинрезистентного *S. haemolyticus*, что составило 0,8% от общего количества проб контроля стерильности. Выделение мультирезистентных штаммов, то есть резистентных как минимум к одному препарату трех или более классов антибиотиков, является прогностически неблагоприятным признаком в формировании госпи-

тальных штаммов, возможного возникновения и распространения ИСМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало наличие предпосылок для формирования госпитальных штаммов, возможного возникновения и распространения ИСМП. Необходимо продолжить микробиологический мониторинг за микрофлорой микрофлоры, выделенной от больных и из внешней среды, уделив особое внимание оксациллинрезистентным стафилококкам и ванкомицинрезистентным энтерококкам; обеспечить контроль за соблюдением гигиены рук медицинским персоналом и обязательным использованием перчаток при выполнении медицинских манипуляций.

Е.П. Котелевец

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань, Россия

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОТДЕЛЕНИЙ РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

В статье ассистента кафедры микробиологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Котелевец Е.П. «Микробный пейзаж внешней среды специализированных отделений родовспомогательных учреждений» представлены результаты актуального для медицинского сообщества научного исследования. Актуальность обусловлена широким распространением госпитальных штаммов в родовспомогательных учреждениях, являющихся этиологическим фактором в возникновении и распространении инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Исследование проб воздуха, смывов с объектов внешней среды и рук медицинского персонала, контроля стерильности проведено на базе медицинских учреждений акушерско-гинекологического профиля второго и третьего уровня некоторых городов Централь-

ного Федерального округа в 2013-2017 гг.: Рязани, Смоленска, Липецка, Коломны. В нестандартных пробах выявлены мультирезистентные и оксациллинрезистентные стафилококки, а также ванкомицинрезистентные энтерококки. Полученные результаты исследования показали наличие предпосылок для формирования госпитальных штаммов, возможного возникновения и распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Рекомендовано продолжить микробиологический мониторинг за микрофлорой, выделенной от больных и из внешней среды, уделив особое внимание оксациллинрезистентным стафилококкам и ванкомицинрезистентным энтерококкам.

Ключевые слова: мониторинг антибиотикорезистентности, госпитальные штаммы, антибиотикостойчивость, родовспомогательные учреждения.

E.P. Kotelevets

FSBEI HE «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University», Ryazan, Russia

THE MICROBIAL LANDSCAPE OF THE EXTERNAL ENVIRONMENT OF SPECIALIZED DEPARTMENTS OF OBSTETRIC INSTITUTIONS

In the article by the assistant of the Department of Microbiology of the FSBEI HE «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University» Kotelevets E.P. «The microbial landscape of the external environment of specialized departments of obstetric institutions» presents the results of scientific research relevant to the medical community. The relevance is due to the wide spread of hospital strains in obstetric institutions, which are an etiolog-

ical factor in the occurrence and spread of infections associated with the provision of medical care. The study of air samples, swabs from objects of the external environment and the hands of medical personnel, sterility control was carried out on the basis of medical institutions of obstetric and gynecological profile of the second and third levels of some cities of the Central Federal District: Ryazan, Smolensk, Lipetsk, Kolomna in 2013-2017. Non-

standard samples revealed multidrug-resistant and oxacillin-resistant staphylococci, as well as vancomycin-resistant enterococci. The obtained results of the study showed the presence of prerequisites for the formation of hospital strains, the possible occurrence and spread of infections associated with the provision of medical care. It was recommended to continue microbiological moni-

toring of the microflora isolated from patients and from the external environment, paying special attention to oxacillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci.

Key words: monitoring of antibiotic resistance, hospital strains, antibiotic resistance, obstetric institutions.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Е. Агарев [и др.] Микробиологический мониторинг внешней среды в акушерских стационарах. Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием. 2018. 184-186.
2. С.М. Юдин [и др.]. Обоснование перечня приоритетных контролируемых санитарно-микробиологических показателей для обеспечения безопасности внутрибольничной среды медицинских организаций стационарного типа вне зависимости от их функционального назначения. Гигиена и санитария. 2020; 99 (4): 326-336. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-4-326-336
3. Уткина Е.В., Горбунов В.А. Особенности антибиотикорезистентности штаммов, выделенных от пациентов детского стационара в г. Бресте. Актуальные вопросы науки. 2016; 24:146-150.
4. Шумилин Н.А., Рязанцева Н.В. Обеззараживание воздуха и поверхностей в акушерском стационаре. Медицинский алфавит. 2018; 1 (10): 15-20.

REFERENCES

1. A.E. Agarev [i dr.] Mikrobiologicheskii monitoring vneshnei sredy v akusherskikh statsionarakh. Innovatsionnye tekhnologii v meditsine: vzglyad molodogo spetsialista. Materialy IV Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii molodykh spetsialistov, aspirantov, ordinatorov s Mezhdunarodnym uchastiem. 2018. 184-186 (in Russian).
2. S.M. Yudin [i dr.]. Obosnovanie perechnya prioritetnykh kontroliruemykh sanitarno-mikrobiologicheskikh pokazatelei dlya obespecheniya bezopasnosti vnutribol'nicnoi sredy meditsinskikh organizatsii statsionarnogo tipa vne zavisimosti ot ikh funktsional'nogo naznacheniya. Gigiena i sanitariya. 2020; 99 (4): 326-336. DOI: 10.33029/0016-9900-2020-99-4-326-336 (in Russian).
3. Utkina E.V., Gorbunov V.A. Osobennosti antibiotikorezistentnosti shtammov, vydelennykh ot patsientov detskogo statsionara v g. Breste. Aktual'nye voprosy nauki. 2016; 24:146-150 (in Russian).
4. Shumilin N.A., Ryazantseva N.V. Obezzarazhivanie vozdukhа i poverkhnostei v akusherskom statsionare. Meditsinskii alfavit. 2018; 1 (10): 15-20 (in Russian).

УДК 616-001.34
DOI: 10.26435/UC.V013(36).657

В.В. Синявский, Е.А. Круть

ГУ «Больница (с поликлиникой) Министерства внутренних дел Луганской Народной Республики», Луганск

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЛЁГКИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ (КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ)

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности. Её удельный вес составляет 30-50% среди других травм [1]. Ежегодно увеличивается и количество больных с отдалёнными последствиями ЧМТ. Лёгкая черепно-мозговая травма (ЛЧМТ) в общей структуре ЧМТ занимает до 80% [2].

Одной из ведущих жалоб пациентов с отдалёнными последствиями ЛЧМТ является головокружение. Причиной головокружения может быть повреждение как периферического, так и центрального отделов вестибулярного анализатора, ствола мозга, мозжечка, коры лобной доли, а также проводящих путей (вестибуло-спинального, вестибуло-мозжечкового, рубро-спинального, вестибуло-ретикулярного, вестибуло-кортикального путей и заднего продольного пучка) [3, 4]. Недостаточность кровообращения головного мозга, возникающая после ЛЧМТ, также может проявляться головокружением [5, 6]. Головокружение может быть также следствием хлыстовой травмы шеи, сопутствующей сосудистой и дисметаболической патологии, а также иметь психогенный фактор [7]. Имеют значение также рентные установки пациента, особенно при производственных травмах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести клинико-диагностический анализ головокружения и координаторных нарушений в отдалённом периоде ЛЧМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 47 пациентов с жалобами на головокружение в отдалённом периоде лёгкой черепно-мозговой травмы, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении больницы МВД ЛНР в январе-октябре 2020 г. Среди пострадавших были 43 мужчины и 4 женщины. Возраст пациентов – от 30 до 59 лет (средний возраст – $48,62 \pm 6,35$ лет). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц аналогичной возрастной группы.

Всем пациентам выполнялось клинико-неврологическое и психоневрологическое исследование, оценка ходьбы и равновесия по шкале Tinetti, проведение позиционных тестов Дикса-Холлпайка и МакКлюра-Пагини, стабилметрическое исследование, дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов, МРТ головного мозга, консультации офтальмолога и ЛОР-врача, по показаниям – рентгенография шейного отдела позвоночника. Стабилометрия проводилась на компьютерном стабилоанализаторе «Стабилан-01». Данное исследование позволяет объективизировать координаторные нарушения и оценить характеристики баланса тела, выявить функциональные нарушения при заболеваниях центральной нервной системы, вестибулярного и зрительного анализаторов, функциональные изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, определить влияние психогенного фактора на координаторные пробы [8-13]. При необходимости проводилась аудиометрия и консультация сурдолога.

Статистический анализ и обработка полученных данных проводились с использованием программы Microsoft Excel 2016 и пакета статистического анализа данных Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных лиц с последствиями ЛЧМТ преобладали лица с перенесенным сотрясением головного мозга (78,8%), которое чаще наблюдалось у мужчин (72,3%); меньший удельный вес составляли пациенты с последствиями перенесенного ушиба головного мозга лёгкой степени (21,2%) (табл. 1.).

Анализируя возрастной состав обследуемых, следует отметить, что среди данной группы лиц с последствиями ЛЧМТ наибольший удельный вес занимали пациенты в возрасте 50-59 лет (53,2%) (табл. 2.). У пациентов данной возраст-

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных пациентов

	Сотрясение головного мозга		Ушиб головного мозга I степени	
	Количество	Удельный вес, %	Количество	Удельный вес, %
Мужчины	34	72,3	9	19,1
Женщины	3	6,5	1	2,1

Таблица 2.

Распределение пациентов по возрасту

Возраст, лет	30-39	40-49	50-59
Абсолютное количество	8	14	25
Удельный вес, %	17	29,8	53,2

ной группы, несомненно, имелась сопутствующая соматическая патология, оказывавшая влияние на мозговую гемодинамику, формируя соответствующий коморбидный фон.

Большинство обследованных пациентов были с давностью перенесенной ЧМТ, которая соответствовала резидуальному посттравматическому периоду, превышающему 10 лет (53,2%) (рис. 1.).

Все больные предъявляли жалобы на постоянное или периодическое головокружение не системного (78,7%) или системного характера (21,3%). У двух пациентов (4,3%) головокружение было приступообразным, усиливалось при изменении положения головы, тела. Определённая часть пациентов жаловалась на шаткость или неустойчивость при ходьбе (31,9%), некоторые описывали головокружение как общую слабость (40,4%), чувство проваливания, предобморочное состояние – липотимия (6,4%).

У многих пациентов головокружение сопровождалось астенической симптоматикой (94,9%), головной болью (90,3%), раздражитель-

ностью и нарушением сна (32,8%), нарушением памяти и внимания (23,7%).

При исследовании неврологического статуса наблюдался установочный горизонтальный нистагм (63,8%), спонтанный горизонтальный нистагм (8,5%), позиционный вертикально-ротаторный нистагм (4,3%).

У пациентов также имелось ослабление акта конвергенции (52,5%), недостаточность отводящих нервов (31%), асимметрия носогубных складок (46,2%), анизорефлексия по пирамидному типу (14,9%), патологические аксиальные рефлексы (79,2%), тремор пальцев рук (21,3%), промахивание при проведении пальце-носовой пробы (44,7%), шаткость в позе Ромберга (85,1%), у 15,7% из них шаткость исчезала при отвлечении внимания.

При проведении позиционных тестов (Дикса-Холлпайка и МакКлюра-Паггини) у двух пациентов с приступообразным типом головокружения был подтверждён диагноз доброкачественного позиционного пароксизмального головокружения (ДППГ).

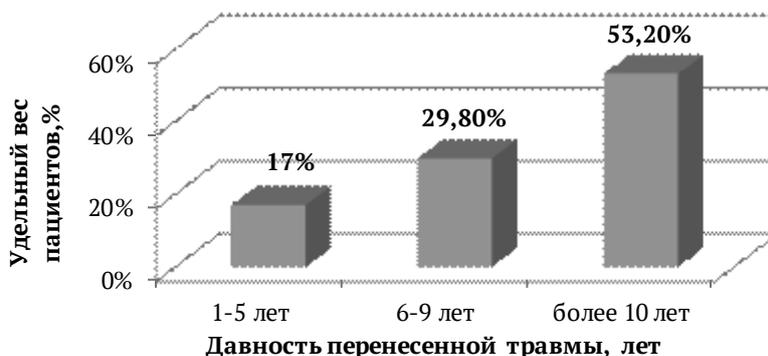


Рис. 1. Давность перенесенной черепно-мозговой травмы

Оценка координаторных функций по шкале Tinetti показала у обследованных пациентов снижение как показателей оценки ходьбы, так и равновесия в сравнении с контрольной группой (табл. 3.).

После проведения дообследования была выявлена сопутствующая соматическая патология. Значительная часть пациентов обследуемой группы имела сопутствующую патологию в виде артериальной гипертензии (66%), патологии шейного отдела позвоночника (остеохондроз, спондилёз, спондилоартроз, нестабильность позвоночно-двигательных сегментов) – 36,2%, церебрального атеросклероза (17%), которые могут оказывать влияние на гемодинамику в вертебро-базиллярном бассейне (табл. 4.).

При психо-физиологическом обследовании были обнаружены следующие синдромы: астенический – у 18 человек (38,3%), астено-невротический – у 8 (17%), конверсионный – у 2 (4,3%), тревожно-фобический – у 4 (8,5%), астено-депрессивный – у 3 (6,4%), психо-органический – у 5 (10,6%). Снижение когнитивных функций выявлено у 27 пациентов (57,4%).

При офтальмоскопии ангиопатия сосудов сетчатки выявлена у 27 человек (57,4%), ангиодистонические проявления – у 13 (27,7%).

По данным дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных сосудов, наиболее частыми изменениями были следующие: признаки церебральной ангиодистонии с преобладанием вазоконстрикции – у 23 (49%), признаки венозной дистензии – у 39 (83%), нарушение кровотока в вертебро-базиллярном бассейне (ВВБ) по компрессионному типу – у 9 (19,1%), гипоплазия позвоночной артерии – у 3 (6,4%), снижение эластических свойств стенки сосудов – у 15 человек (31,9%).

При МРТ головного мозга были выявлены следующие изменения: наружная гидроцефалия – у 8 (17%), открытая внутренняя гидроцефалия – у 7 (15%), смешанная гидроцефалия – у 5 (10,6%), очаговые сосудистые изменения – у 7 (15%), субарахноидальные кисты – у 1 (2,15%) и внутримозговые ликворные кисты – у 2 человек (4,3%).

После проведения всего комплекса обследований пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму с жалобами на головокружение, вестибулярная атаксия была выявлена у 15 человек (31,9%). Она развивается вследствие поражения ядер ствола мозга, лабиринта или вестибулярного нерва [14, 15]. Главным симптомом у пациентов этой группы было системное головокружение, тошнота, иногда рвота. У большинства из них наблюдался горизонтальный нистагм (82,8%), у части пациентов усиление головокружения происходило при поворотах головы. У таких пациентов выявлялась и статическая, и динамическая атаксия, имелись жалобы на шум в ушах, расстройства сна, быструю утомляемость, снижение работоспособности и концентрации внимания. Вестибуло-атактический синдром часто сопровождался «мушками» перед глазами, головной болью. У 2 пациентов было диагностировано ДППГ.

Мозжечковая атаксия была выявлена у 3 человек (6,4%). Данный вид атаксии проявляется при повреждениях червя, ножек и полушарий мозжечка [16, 17]. У лиц данной группы на-

Таблица 3.

Нарушения координаторных функций у пациентов с последствиями ЛЧМТ (M±m)

Показатели шкалы Tinetti, баллы	Основная группа (n=47)	Контроль (n=30)
Нарушение равновесия	10,2±1,3	14,1±1,8
Нарушение ходьбы	9,7±1,4	10,1±1,7
Общий балл	20,3±2,5	25,1±2,2

Таблица 4.

Коморбидная соматическая патология у пациентов с ЛЧМТ

Название патологии	Абсолютное количество	Удельный вес, %
Патология шейного отдела позвоночника	17	36,2
Артериальная гипертензия	31	66,0
Церебральный атеросклероз	8	17,0
Заболевания щитовидной железы	2	4,3
Сахарный диабет	3	6,4

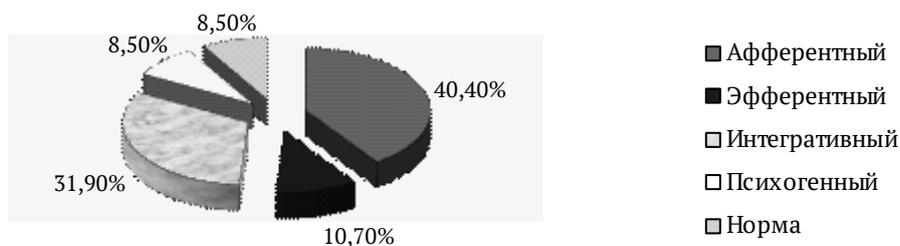


Рис. 2. Варианты нарушения постурального баланса

блюдался спонтанный крупноразмашистый нистагм. Во время проведения пробы Ромберга и при ходьбе пациенты отклонялись в сторону очага поражения, при пальце-носовой пробе отмечалась дисметрия на стороне пораженного полушария, при правосторонней локализации поражения отмечалось нарушение почерка. Оптикинети́ческий тест не ухудшал показателей баланса.

Корковая атаксия была диагностирована у 2 человек (4,3%). Этот вид атаксии вызывается поражением лобной доли или повреждением корково-мосто-мозжечкового пути [18, 19]. Пациенты были неустойчивы во время ходьбы, особенно при поворотах. У части больных этой группы наблюдались черты «лобной» психики, ухудшение когнитивных функций.

Следует отметить, что на характер и выраженность головокружения влияет также сопутствующая соматическая и психоневрологическая патология: остеохондроз шейного отдела позвоночника, артериальная гипертензия, церебральный ангиоатеросклероз, гипотиреоз, анемия, гипогликемия, алкоголизм, мигрень, гидроцефалия, панические атаки, генерализованное тревожное расстройство, конверсионное расстройство [20]. Головокружение также может развиваться вследствие приема некоторых лекарственных препаратов: антидепрессантов, противосудорожных препаратов, гипотензивных, седативных, транквилизаторов.

В результате стабилметрического исследования были получены следующие данные.

1. Нерезко выраженный органический постуральный дефицит – 6 человек (12,8%).

2. Умеренно выраженный органический постуральный дефицит – 25 человек (53,2%).

3. Выраженный органический постуральный дефицит – 8 человек (17%).

4. Наличие функционального компонента (психогенного) нарушения постурального дефицита – 15 человек (31,9%). Из них у 4 пациентов (8,5%) нарушения равновесия были исключительно психогенного характера.

5. Влияние цервикогенного фактора на равновесие пациента отмечалось у 8 человек (17%). Из них у 4 человек (8,5%) базовые стабилметрические показатели были в пределах нормы.

Варианты нарушения постурального баланса (НПБ) распределились следующим образом [21]:

1. Афферентный вариант НПБ – превалирование в клинической картине заболевания сенсорной и вестибулярной недостаточности – 19 человек (40,4%).

2. Эфферентный вариант формирования НПБ – доминирование пирамидной и мозжечковой симптоматики – 5 человек (10,7%).

3. Интегративный вариант развития НПБ – превалирование в клинической картине когнитивных нарушений, при отсутствии пирамидной, экстрапирамидной патологии или сенсорного дефицита – 15 человек (31,9%).

4. Психогенный вариант формирования НПБ – 4 человека (8,5%).

5. Нарушения не выявлены – 4 человека (8,5%).

У пациентов обследуемой группы преобладал афферентный вариант НПБ (40,4%), отражающий дисфункцию сенсорных систем базального уровня, общего для зрительного, слухового и вестибулярного анализаторов, и интегративный вариант (31,9%), являющийся результатом когнитивных нарушений, у 8,5% головокружение имело чисто психогенный характер, и у 8,5% пациентов с головокружением координационные нарушения выявлены не были (рис. 2.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Головокружение в отдалённом периоде ЛЧМТ является проявлением многоуровневого поражения нервной системы (органического и функционального) и имеет неоднородную клиническую картину и патоморфологическую структуру.

2. Посттравматический вестибулярный синдром у пациентов с головокружением имеет место менее в чем в трети случаев.

3. Основными вариантами нарушения постурального баланса у пациентов с последствия-

ми ЛЧМТ являются афферентный и интегративный.

4. Патогенез развития посттравматического вестибулярного синдрома сложен и в отдалённом периоде ЛЧМТ может отягощаться сопутствующей соматической патологией, вертебро-

генными, психогенными и ятрогенными факторами.

5. На выраженность посттравматического дискоординаторного синдрома оказывает влияние комплекс гемодинамических нарушений, обусловленных коморбидной патологией.

В.В. Синявский, Е.А. Круть

ГУ «Больница (с поликлиникой) Министерства внутренних дел Луганской Народной Республики», Луганск

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ ПРИ ПОСЛЕДСТВИЯХ ЛЁГКИХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ (КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ)

Последствия лёгких черепно-мозговых травм имеют значимый удельный вес в структуре причин временной нетрудоспособности и инвалидизации. Одной из ведущих жалоб таких пациентов является головокружение, которое является проявлением различных патологических состояний нервной системы. На выраженность головокружения влияет сопутствующая соматическая и психоневрологическая патология, а также некоторые лекарственные препараты. Имеют значение также рентные установки пациента.

Цель исследования: провести клинико-диагностический анализ головокружения и координационных нарушений в отдалённом периоде лёгких черепно-мозговых травм.

Материал и методы. Нами были обследованы 47 пациентов с жалобами на головокружение в отдалённом периоде лёгкой черепно-мозговой травмы. Всем пациентам выполнялось клинико-неврологическое и психофизиологическое исследование, позиционные тесты, оценка координации по шкале Tinetti, стабилметрическое исследование, дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов, рентгенография шейного отдела позвоночника, МРТ головного мозга, консультации офтальмолога и ЛОР-врача.

Результаты и их обсуждение. Головокружение у пациентов с последствиями лёгкой черепно-мозговой травмы имеет неоднородную структуру. Системное головокружение наблюдалось у 21,3% пациентов, у 78,9% пациентов головокружение имело несистем-

ный характер. В эту группу вошли пациенты с ощущением общей слабости, шаткости при ходьбе, липотимией, психогенным головокружением. Вестибулярная атаксия была выявлена у 15 человек (31,9%), мозжечковая атаксия – у 3 (6,4%), корковая атаксия – у 2 (4,3%). О характере и степени выраженности органического и функционального компонентов нарушения постурального дефицита судили по данным стабилметрии. Варианты нарушения постурального баланса распределились следующим образом: афферентный вариант – 19 человек (40,4%), эфферентный вариант – 5 (10,7%), интегративный вариант – 15 (31,9%), психогенный вариант – 4 (8,5%), и у 4 человек (8,5%) координационных нарушений не было.

Заключение. Головокружение в отдалённом периоде лёгких черепно-мозговых травм имеет неоднородную клиническую и патоморфологическую структуру. При этом вестибуло-атактический синдром выявляется менее чем в трети случаев. Посттравматический вестибулярный синдром в отдалённом периоде лёгкой черепно-мозговой травмы может отягощаться сопутствующей соматической патологией, вертеброгенными, психогенными и ятрогенными факторами. Основные варианты нарушения постурального баланса у пациентов с последствиями лёгких черепно-мозговых травм – афферентный и интегративный.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, головокружение, стабилметрия, постуральный баланс.

V.V. Sinyavsky, E.A. Krut

SI «Hospital (with a polyclinic) of the Ministry of internal Affairs of the Luhansk people's Republic», Luhansk

VISIBILITY IN CONSEQUENCES OF MILD CRANIOCEREBRAL INJURIES (CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS)

The consequences of mild craniocerebral injuries occupy a significant proportion in the structure of the causes of temporary disability and disability. One of the leading complaints of these patients is dizziness, which is a manifestation of various pathological conditions of the nervous system. The severity of dizziness is affected by concomitant somatic and neuropsychiatric pathology, as well as some drugs. The patient's rental preferences are also important.

Aim: to conduct a clinical and diagnostic analysis of dizziness and coordination disorders in the long-term

period of mild traumatic brain injuries.

Material and methods. We examined 47 patients with complaints of dizziness in the long-term period of mild traumatic brain injury. All patients underwent cliniconeurological and psychophysiological examination, positional tests, assessment of coordination according to the Tinetti scale, stabilometric examination, duplex scanning of extra- and intracranial vessels, X-ray of the cervical spine, MRI of the brain, consultations of an ophthalmologist and an otorhinolaryngologist.

Results and its discussion. Dizziness in patients with

the consequences of mild traumatic brain injury has a heterogeneous structure. Systemic dizziness was observed in 21.3% of patients, in 78.9% of patients dizziness was of a non-systemic nature. This group included patients with a feeling of general weakness, unsteadiness when walking, lipothymia, psychogenic dizziness. Vestibular ataxia was detected in 15 people (31.9%), cerebellar ataxia – in 3 people (6.4%), cortical ataxia – in 2 people (4.3%). The nature and severity of the organic and functional components of postural deficiency disorders were judged by the stabilometry data. The variants of postural imbalance were distributed as follows: afferent variant – 19 people (40.4%), efferent variant – 5 people (10.7%), integrative variant – 15 people (31.9%), psychogenic vari-

ant – 4 people (8, 5%) and 4 people (8.5%) had no coordination violations.

Conclusion. Dizziness in the late period of mild traumatic brain injuries has a heterogeneous clinical and pathomorphological structure. Moreover, vestibuloatactic syndrome is detected in less than a third of cases. Posttraumatic vestibular syndrome in the late period of mild traumatic brain injury can be aggravated by concomitant somatic pathology, vertebrogenic, psychogenic and iatrogenic factors. The main variants of postural imbalance in patients with the consequences of mild traumatic brain injury are afferent and integrative.

Key words: traumatic brain injury, dizziness, stabilometry, postural balance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куфтерина Н.С. Вестибулярные нарушения и их коррекция при легкой черепно-мозговой травме. *Новости медицины и фармации. Неврология.* 2011; 370: 23-29.
2. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Лёгкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации. Ассоциация нейрохирургов России. М.; 2016. 23.
3. Мироненко Т.В., Борисенко В.В., Кортунова Г.В. и др. Вестибулярные расстройства. Одесса: ВМВ; 2015. 124.
4. Казимирко Н.К., Мироненко Т.В., Смирнова М.П. и др. Черепно-мозговая травма. Острый и отдаленный периоды (клинико-диагностические и терапевтические алгоритмы). Учебное пособие. Луганск: ЛугГМУ; 2010. 118.
5. Полякова Е. П. Состояние слухового и вестибулярного анализаторов у больных с травмами головы – волновой и механической природы: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.04; М., 2006. 145.
6. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Сковороца В.И. Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1892.
7. Лихтерман Л.Б., Потапов А.А., Клевко В.А. и др. Последствия черепно-мозговой травмы. Судебная медицина. 2016; 2(4): 4–20. doi:10/19048/2411-8729-2016-2-4-4-20.
8. Усачев В.И., Говорун М.И. и др. Динамическая стабилизация вертикального положения тела человека. Известия ЮФУ. Технические науки. 2010; 9: 164-170.
9. Лихачев С.А., Качинский А.Н. Значение некоторых показателей классической стабилотметрии. Вестник оториноларингологии. 2011; 2: 33-37.
10. Whitney S.L., Roche J.L., Marchetti G.F. et al. A comparison of accelerometry and center of pressure measures during computerized dynamic posturography: a measure of balance. *Gait and Posture.* 2011; 33 (4): 594-599. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.01.015.
11. Brandes M., van Hees V.T., Hannöver V. et al. Estimating energy expenditure from raw accelerometry in three types of locomotion. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44 (11): 35-42. doi: 10.1249/MSS.0b013e318260402b.
12. Слива А.С., Войнов И.Д., Слива С.С. Развитие методов и средств компьютерной стабилотметрии. Известия ЮФУ. Технические науки. 2010; 9: 158-164.
13. Martinez-Mendez R., Sekine M., Tamura T. Postural sway parameters using a triaxial accelerometer: comparing elderly and young healthy adults. *Computmethods biomechbiomed.* 2012; 15 (9): 899-910. doi: 10.1080/10255842.2011.565753.
14. Алексеенко Ю.В. Последствия легких черепно-мозговых повреждений: клиническая интерпретация, лечение и профилактика. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2017; 7 (1): 66-75.
15. Jyzefowicz-Korczyńska M., Pajor A., Skyra W. Benign paroxysmal positional vertigo in patients after mild traumatic brain injury. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27 (10): 1355-1359.

REFERENCES

1. Kufterina N.S. Vestibulyarnye narusheniya i ih korrekciya pri legkoj cherepno-mozgovoj travme [Vestibular disorders and their correction in mild traumatic brain injury]. *Novosti mediciny i farmacii. Nevrologiya.* 2011; 370: 23-29 (In Russian).
2. Potapov A.A., Lihterman L.B., Kravchuk A.D. i dr. Lyogkaya cherepno-mozgovaya travma: klinicheskie rekomendacii [Mild traumatic brain injury: clinical guidelines]. *Associa-ciya nejrohirurgov Rossii.* Moscow; 2016. 23 (In Russian).
3. Mironenko T.V., Borisenko V.V., Kortunova G.V. i dr. Vestibulyarnye rasstrojstva [Vestibular Disorders]. *Odessa: VMV; 2015. 124 (In Russian).*
4. Kazimirko N.K., Mironenko T.V., Smirnova M.P. i dr. Cherepno-mozgovaya travma. Ostryj i otdalennyj periody (kliniko-diagnosticheskie i terapevicheskie algoritmy). *Uchebnoe posobie [Traumatic brain injury. Acute and long-term periods (clinical diagnostic and therapeutic algorithms). Tutorial].* Lugansk: LugGMU; 2010. 118 (In Russian).
5. Polyakova E. P. Sostoyanie slukhovogo i vestibulyarnogo analizatorov u bol'nykh s travmami golovy – volnovej i mekhanicheskoj prirody: dissertaciya ... kandidata medicinskikh nauk: 14.00.04 [The state of the auditory and vestibular analyzers in patients with head injuries – wave and mechanical nature: dissertation ... of a candidate of medical sciences: 14.00.04]. *Moscow; 2006. 145. (In Russian).*
6. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. *Nevrologiya: nacional'noe rukovodstvo [Neurology: a national guide].* M.: GEHOTAR-Media; 2018. 1892 (In Russian).
7. Lihterman L.B., Potapov A.A., Klevko V.A. i dr. Posledstviya cherepno-mozgovj travmy [Consequences of traumatic brain injury]. *Sudebnaya medicina.* 2016; 2 (4): 4–20. doi:10/19048/2411-8729-2016-2-4-4-20 (In Russian).
8. Usachev V.I., Govorun M.I. i dr. Dinamicheskaya stabilizaciya vertikal'nogo polozheniya tela cheloveka [Dynamic stabilization of the vertical position of the human body]. *Izvestiya YUFU. Tekhnicheskie nauki.* 2010; 9: 164-170 (In Russian).
9. Lihachev S.A., Kachinskii A.N. Znachenie nekotoryh pokazatelei klassicheskoi stabilometrii [The value of some indicators of classical stabilometry]. *Vestnik otorinolaringologii.* 2011; 2: 33-37 (In Russian).
10. Whitney S.L., Roche J.L., Marchetti G.F. et al. A comparison of accelerometry and center of pressure measures during computerized dynamic posturography: a measure of balance. *Gait and Posture.* 2011; 33 (4): 594-599. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.01.015.
11. Brandes M., van Hees V.T., Hannöver V. et al. Estimating energy expenditure from raw accelerometry in three types of locomotion. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44 (11): 35-42. doi: 10.1249/MSS.0b013e318260402b.
12. Sliva A.S., Voinov I.D., Sliva S.S. Razvitiye metodov i sredstv komp'yuternoj stabilografii [Development of methods

doi: 10.17219/acem/69708.

16. Солонович А.С. Нейропсихологическая и нейрофизиологическая характеристика пациентов с легкой черепно-мозговой травмой в промежуточном и отдаленном периодах. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2017; 7 (2): 260-266.
17. Mott T.F., McConnon M.L., Rieger B.R. Subacute to chronic mild traumatic brain injury. *American Family Physician*. 2012; 86 (11): 1045-1051.
18. Бофанова Н.С., Ермолаева А.И. Клинико-функциональные особенности и лечение последствий легкой черепно-мозговой травмы различной этиологии. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2014; 1 (29): 37-45.
19. Салий З.В., Шкробот С.И. Роль посттравматической церебральной атрофии в структуре последствий черепно-мозговой травмы. *Международный неврологический журнал*. 2015; 3 (73): 165-169.
20. Скворцов Д.В. Стабилометрическое исследование. М.: Мера-ТСП; 2010. 171.
21. Saunders N.W., Koutakis P., Kloos A.D. et al. Reliability and validity of a wireless accelerometer for the assessment of postural sway. 2015; 31 (3): 159-63. doi: 10.1123/jab.2014-0232.
- and means of computer stabilography]. *Izvestiya YUFU. Tekhnicheskie nauki*. 2010; 9: 158-164 (In Russian).
13. Martinez-Mendez R., Sekine M., Tamura T. Postural sway parameters using a triaxial accelerometer: comparing elderly and young healthy adults. *Computational biomechanics and engineering*. 2012; 15 (9): 899-910. doi: 10.1080/10255842.2011.565753.
14. Alekseenko Yu.V. Posledstviya legkih cherepno-mozgovykh povrezhdenij: klinicheskaya interpretaciya, lechenie i profilaktika [Consequences of mild traumatic brain injuries: clinical interpretation, treatment and prevention]. *Neurologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2017; 7 (1): 66-75 (In Russian).
15. Jyzefowicz-Korczyńska M., Pajor A., Skyra W. Benign paroxysmal positional vertigo in patients after mild traumatic brain injury. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27 (10): 1355-1359. doi: 10.17219/acem/69708.
16. Solonovich A.S. Nejropsihologicheskaya i nejrofiziologicheskaya harakteristika pacientov s legkoj cherepno-mozgovoju travmoju v promezhutochnom i otdalennom periodah [Neuropsychological and neurophysiological characteristics of patients with mild traumatic brain injury in the intermediate and long-term periods]. *Neurologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2017; 7 (2): 260-266 (In Russian).
17. Mott T.F., McConnon M.L., Rieger B.R. Subacute to chronic mild traumatic brain injury. *American Family Physician*. 2012; 86 (11): 1045-1051.
18. Bofanova N.S., Ermolaeva A.I. Kliniko-funkcional'nye osobennosti i lechenie posledstvij legkoj cherepno-mozgovoju travmy razlichnoj etiologii [Clinical and functional features and treatment of the consequences of mild traumatic brain injury of various etiologies]. *Izvestiya vysshih uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region*. 2014; 1 (29): 37-45 (In Russian).
19. Saliy Z.V., Shkrobot S.I. Role of posttraumatic cerebral atrophy in the structure of the effects of traumatic brain injury [The role of post-traumatic cerebral atrophy in the structure of the consequences of traumatic brain injury]. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2015; 3 (73): 165-169 (In Russian).
20. Skvorcov D.V. Stabilometricheskoe issledovanie [Stabilometric study]. Moscow: Mera-TSP; 2010. 171 (In Russian).
21. Saunders N.W., Koutakis P., Kloos A.D. et al. Reliability and validity of a wireless accelerometer for the assessment of postural sway. 2015;31(3):159-63. doi: 10.1123/jab.2014-0232.

УДК 616.153.96:615.9-031-25
DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).656

М.А. Барсукова, Л.С. Дмитриев, Е.Д. Якубенко, Е.В. Хомутов

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

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ОСАЖДЕНИЯ БЕЛКОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ КАК МАРКЕРА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Термин «интоксикационный синдром» был введен К.С. Симоняном в 1971 году и означал избыточное содержание в крови токсичных продуктов и биологически активных веществ [1]. В современном понимании синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) относится к числу наиболее распространенных в клинической практике и наблюдается при разнообразных, этиологически и патогенетически различных состояниях [2-5]. СЭИ включает в себя проявления патологического состояния, возникающего в результате действия на организм токсических веществ эндогенного происхождения [6], и характеризуется интенсификацией катаболизма, нарушением функционирования механизмов естественной детоксикации, развитием депрессии иммунной системы [7]. СЭИ широко используется в качестве одного из основных критериев, определяющих тяжесть состояния больного и прогноз болезни.

Некоторые исследователи рассматривают эндогенную интоксикацию как этиологический фактор в контексте синдрома системного воспалительного ответа («systemic inflammatory response syndrome» – SIRS) [8]. Воспалительная реакция организма развивается согласно общим закономерностям в ответ на инфекцию, травму, тканевую деструкцию, гипоксию тканей, инфекционные процессы и, в том числе, интоксикацию. Эта реакция зачастую сопутствует СЭИ и является адаптационной функцией организма, направленной на уничтожение вызвавшего процесс агента и восстановление поврежденных систем.

Обобщая различные точки зрения относительно эндогенной интоксикации, можно сделать вывод, что в начале процесса эндотоксины поступают в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость из патологического очага (воспаление, травмированные ткани, опухоли и т.д.). Если организм в состоянии элиминировать эти вещества, клинической симптоматики может и не возникнуть. При декомпенсации защитных и регуляторных систем – выделительной, де-

токсикационной (микросомального окисления, конъюгации), мононуклеарно-макрофагальной – начинается накопление эндогенных токсинов в организме, способное привести к тяжелому состоянию, вплоть до летального исхода [4].

Для определения лечебной тактики и выбора оптимальной программы интенсивной терапии СЭИ необходимо обеспечить диагностику выраженности эндотоксикоза. Многокомпонентность факторов агрессии, которые лежат в основе эндотоксикоза, и индивидуальность адаптационных реакций организма конкретного пациента создают трудности для прямого мониторинга выраженности СЭИ по алгоритму «фактор – уровень интоксикации» или «фактор – стадия эндотоксикоза». Важное значение имеет функциональный фон организма, на котором развивается эндотоксикоз, например, состояние пораженного органа и связанной с ними функциональной системы детоксикации [9]. Попытка опереться в решении вышеописанных задач только на маркеры интоксикации недостаточно результативна, однако такое исследование, несомненно, дает информацию о первичном проявлении интоксикации, ориентирует в ее источниках и механизмах.

Существует множество классификаций эндотоксинов, в частности разделение на продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, не характерных для метаболизма человека [10, 11], чрезмерное накопление естественных метаболитов в сверхфизиологических концентрациях [12], в том числе продуктов катаболизма и протеолиза белков [13], а также различных медиаторов воспаления [14].

Многообразие современных лабораторных критериев, характеризующих тяжесть СЭИ, а также позволяющих определять динамику токсичности компонентов внутренней среды и ста-

дию эндотоксикоза, не всегда доступны в широкой клинической практике по причине сложности и высокой стоимости исполнения. Поскольку тяжелое течение СЭИ в краткосрочной перспективе может привести к негативным последствиям, особо актуальным вопросом остается выбор достоверного, быстрого и недорогого критерия оценки тяжести данного синдрома.

В данном ключе часто используют общепринятый интегральный маркер метаболических нарушений – молекулы средней массы (МСМ). На данный момент упоминание о МСМ в научной электронной библиотеке eLibrary.ru превышает 100000 и сопряжено с изучением разнообразнейших патологических состояний и болезней, частью клинической картины которых является эндотоксикоз. В работах, рассматривающих накопление МСМ, ссылаются на методики определения по Н.И. Габриэлян [15], а также на методически сходные модификации А.Н. Ковалевского [16] и М.Я. Малаховой [17]. Результаты определения МСМ представляют как отражение накопления пептидных, нуклеиновых и ароматических фракций веществ [15, 16] или же накопления веществ низкой и средней молекулярных масс катаболического и анаболического пулов с выраженной биологической активностью [17]. Динамика содержания МСМ в плазме крови является критерием эффективности проводимых мероприятий по детоксикации и применяемой терапии. При этом изменения концентрации других общепринятых маркеров СЭИ (мочевина, креатинин и др.) не всегда соответствуют динамике уровня МСМ, хоть и отражают особенности их метаболизма, транспорта или ретенции [13].

Анализ накопления МСМ – довольно оригинальный подход к мониторингу метаболиче-

ских нарушений. Спектр поглощения плазмы крови каждого человека определяется количеством кислоторастворимых веществ (низкомолекулярных метаболитов) по величине поглощения света в ультрафиолетовой области спектра (230-300 нм). В клинической практике используют способы оценки уровня МСМ в биологических образцах, отвечающие требованиям, предъявляемым к скрининговым методам. При этом различия в некоторых методических приемах и использование трихлоруксусной кислоты (ТХУ) могут приводить к проблемам в интерпретации результатов. С целью повышения информативности данного диагностического маркера в работе представлено обоснование модификации общепринятого метода определения МСМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужила кровь 10 здоровых добровольцев в возрасте 20-25 лет.

Содержание МСМ определяли спектрофотометрически на приборе Specord-200 (AnalytikJena, Германия) по общепринятым методикам [15, 17], а также в собственной вариации с использованием 10-процентной хлорной кислоты (ХК). Протокол проведения анализа представлен в таблице 1. В супернатанте также измеряли концентрацию пептидов по методу Лоури [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе общепринятых методических вариантов определения МСМ лежит принцип депротеинизации исследуемого биологического материала (сыворотка, плазма, эритроциты, моча) с помощью 10-процентной ТХУ с последующим определением величины поглощения (А) супер-

Таблица 1.

Ход определения МСМ

Реагент, мл	Исследуемые пробы	
	Биологический образец (плазма или сыворотка)	Холостая проба
Плазма/сыворотка	1	-
Дистиллированная вода	-	1
Осаждающий агент (10-процентная ТХУ или ХК)	0,5	0,5
Пробы тщательно перемешать, инкубировать 20' при комнатной температуре, затем центрифугировать при 8000 об/мин 30'.		
Супернатант	0,5	0,5
Дистиллированная вода	4,5	4,5

Пробы перемешать, измерить в диапазоне 200-300 нм против дистиллированной воды [15] и против холостой пробы [16, 17].

натанта при определенных длинах волн (238, 240, 254, 280 нм) относительно дистиллированной воды [15] или «холостой пробы» (табл. 1) [16, 17]. Исходя из принципа проведения данного анализа, под молекулами средней массы подразумеваются кислотоустойчивые неидентифицированные вещества различной химической природы (пептиды, нуклеотиды, продукты углеводного, липидного, азотистого обмена), поглощающие свет в ультрафиолетовом диапазоне (200-300 нм) с молекулярной массой от 300 до 5000 Д.

На рисунке 1 представлены средние значения спектров поглощения МСМ здоровых добровольцев по общепринятым методам, а также спектр поглощения «холостой пробы» против дистиллированной воды.

На рисунке изображены спектры поглощения – распределение величины абсорбции (А) всех находящихся в растворе веществ в зависимости от длины волны поглощаемого света. Уровни МСМ определяют на 4 длинах волн и выражают в Е (в единицах оптической плотности, нормированных на оптический путь – см-1), референтные показатели: МСМ- λ 238 нм – 0,56-0,76 Е; МСМ- λ 254 нм – 0,18-0,24 Е; МСМ- λ 260 нм – 0,16-0,28 Е; МСМ- λ 280 нм – 0,18-0,30 Е [19]. Данные референтные значения основаны на варианте метода определения МСМ по Н.И. Габриэлян [15] и не в полной мере совпадают с та-

ковыми по М.Я. Малаховой [17]: «нормальная спектрограмма плазмы крови при длинах волн 238 и 242 нм имеет сопряжение с осью абсцисс (нулевые значения экстинкции)» [9].

Как видно из рисунка 1, экстинкции растворов сходны в диапазоне 260-300 нм для обоих используемых методов определения. В диапазоне 220-260 нм результаты определения МСМ значительно разнятся в зависимости от варианта исполнения анализа.

Этап пробоподготовки в общепринятых методах регистрации МСМ одинаков, существенное различие наблюдается на этапе спектрофотометрирования. В первом варианте (рис.1., график 1) регистрацию оптического поглощения депротенинизированного с помощью 10-процентной ТХУ супернатанта в опытной кювете проводят против контрольной кюветы, содержащей дистиллированную воду. Соответственно, спектр поглощения исследуемого образца, согласно закону аддитивности светопоглощения [20], будет состоять из суммарного поглощения МСМ и ТХУ, которая, как органическая кислота, имеет высокий коэффициент экстинкции на длинах волн от 200 до 240 нм (рис. 1., график 3). Оптическая плотность «холостой пробы» против воды составляет $0,803 \pm 0,016$ Е при 238 нм и $0,614 \pm 0,014$ Е при 240 нм. Это означает, что максимум поглощения в диапазоне 220-260 нм по методике [15] соответствует пику

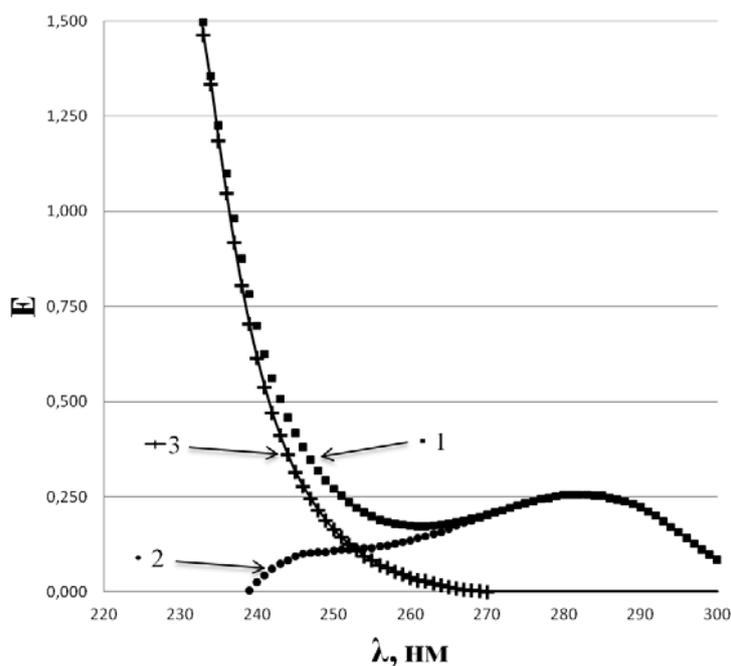


Рис. 1. Спектры поглощения МСМ сыворотки крови здоровых добровольцев по методике Н.И. Габриэляна (график 1), в вариации методики по А.Н. Ковалевскому и М.Я. Малаховой (график 2) и «холостой пробы» против дистиллированной воды (график 3).

поглощения ТХУ в исследуемом растворе. Поскольку величина оптической плотности ТХУ при 238 нм приходится на диапазон референтных значений МСМ, любые неточности в приготовлении и хранении раствора могут оказывать существенное влияние на величину МСМ. Также стоит отметить, что в данном варианте измерения МСМ регистрируемая величина поглощения исследуемого раствора при 238 нм находится на уровне верхней границы оптимального рабочего диапазона спектрофотометрического оборудования, что означает более высокую относительную погрешность измерения [20].

Во втором варианте (рис.1., график 2) измерение оптического поглощения опытной пробы проводят против контрольной кюветы с «холостой пробой»- раствором, содержащим ТХУ в той же пропорции, что и опытная проба. Принцип фотометрии подразумевает получение результата, состоящего из разницы поглощения опытного и контрольного образца. Поскольку «холостая проба» (рис.1., график 3) имеет значительную величину поглощения, в модификации [17] участок спектра 220-260 нм систематически занижается.

При проведении анализа МСМ определение абсорбции депротенинизированных биологических образцов при разных длинах волн проводится с целью условного выделения группы веществ по максимуму поглощения. Использо-

вание ТХУ в качестве осадителя крупномолекулярных белков дает ложные результаты, завышая [15] или занижая [17] реальную величину поглощения в диапазоне 220-260 нм, где максимум поглощения имеют различные вещества, имеющие в составе связи N-H [21] и представляющие диагностическую ценность при оценке СЭИ: пептиды, ароматические аминокислоты, мочевая кислота, мочевины.

Таким образом, для оценки реального поглощения в этом диапазоне и сохранения оригинального подхода к выявлению МСМ необходимо использовать осаждающий агент, не поглощающий свет в ультрафиолетовом диапазоне.

Реакции осаждения белков весьма разнообразны, в лабораторной практике в качестве осаждающих агентов зачастую используют органические и минеральные кислоты, а также органические растворители [22]. Органические кислоты и растворители вызывают дегидратацию и денатурацию белковых молекул по сложному механизму, включающему как непосредственное воздействие на водородные связи, так и блокирование полярных групп. Такой подход дает высокую эффективность депротенинизации (осаждаются все белковые и пептидные молекулы с массой выше 5 кДа), но имеет ряд недостатков. Как было описано ранее, ТХУ прямо влияет на величину поглощения в УФ диапазоне. Методы депротенинизации органическими раствори-

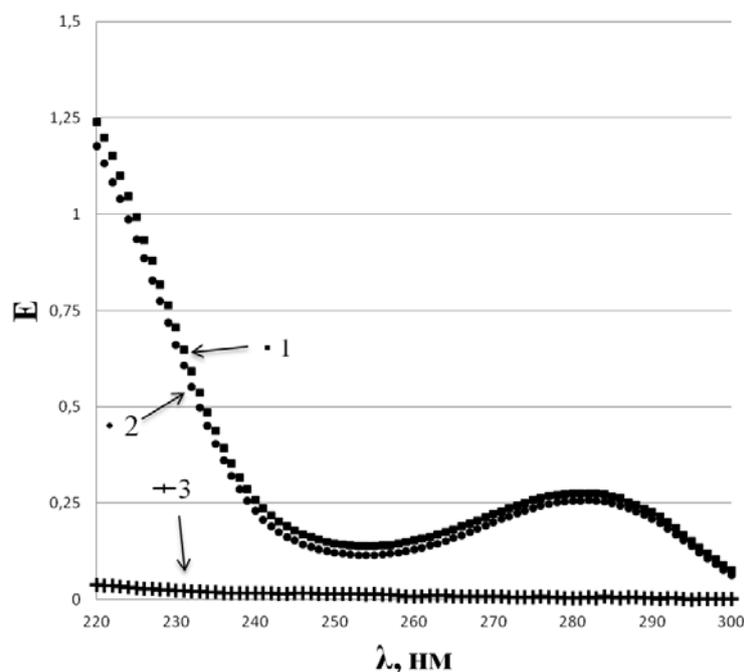


Рис. 2. Спектры поглощения МСМ сыворотки крови здоровых добровольцев против кюветы с дистиллированной водой (график 1), против кюветы с «холостой пробой» (график 2) и «холостой пробы» (график 3).

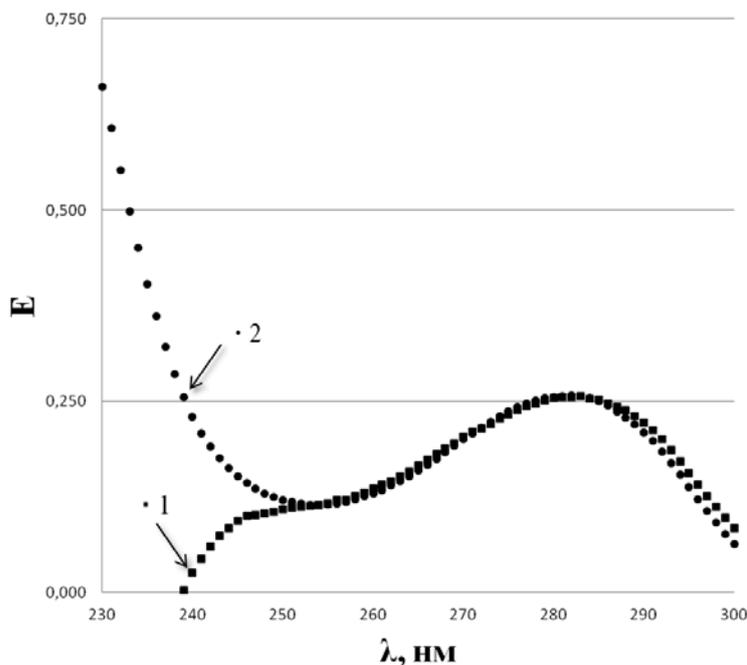


Рис. 3. Спектры поглощения МСМ сыворотки крови здоровых добровольцев против кюветы с «холостой пробой» с использованием ТХУ (график 1) и ХК (график 2).

телями обычно включают несколько этапов, методически более сложны и дорогостоящи в использовании. Выбранная нами ХК- широко применяемый осаждающий агент [23], относящийся к классу минеральных кислот. Механизм осаждения минеральными кислотами проще: он заключается в разрыве гидратной оболочки белковых молекул, что означает меньшую степень депротенизации.

На рисунке 2 представлены средние значения спектров поглощения МСМ контрольной группы, полученные с использованием 10-процентной ХК.

Использование ХК в качестве осаждающего агента позволяет регистрировать реальную величину поглощения исследуемого раствора во всем диапазоне длин волн, поскольку присутствующая в растворе ХК имеет в нем незначительное поглощение (рис.2., график 3).

На рисунке 3 можно отметить значительные различия поглощения в диапазоне 230-250 нм и практически полное совпадение на остальном участке. Это свидетельствует о совпадении небелкового состава исследуемых проб с использованием ТХУ и ХК. В отношении пептидной фракции (диапазон 220-260 нм), опираясь на величины абсорбции (E), достоверно оценить различия осаждающих агентов не представляется возможным из-за влияния ТХУ. Поскольку низкомолекулярные кислоторастворимые пептиды напрямую связаны с тяжестью прогноза

для пациента, являясь участниками воспаления (ЦИК, белки острой фазы и цитокины), продуктами протеолиза [24], а также непосредственно выступая в роли «связывающих токсины пептидов» [25], то, с нашей точки зрения, необходимым является определение концентрации пептидов по методу Лоури. Этот шаг позволит количественно определить содержание молекул, имеющих в своем составе пептидную группу. Концентрации пептидов в супернатанте представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При определении МСМ предложенным нами вариантом, с использованием ХК вместо ТХУ, в супернатанте обнаруживается в 2 раза больше соединений, вступающих в цветную реакцию для пептидной связи. Эти результаты можно объяснить различием механизмов депротенизации ТХУ и ХК, причем последняя эффективна в качестве осаждающего агента основных крупномолекулярных белков плазмы (альбумин и глобулины), за исключением ХК-растворимых низкомолекулярных гликопротеинов и щелочных белков.

Осаждение ХК уже используется как инструмент пробоподготовки для анализа различных малых молекул и гликопротеинов [26]. Это традиционный метод выделения мукопротеинов сыворотки – гликозилированных сывороточных белков, которые, как и МСМ, рассматривают в

Таблица 2.

Концентрация пептидов после осаждения крупномолекулярных белков

	С белка после ТХУ, мг/мл	С белка после ХК, мг/мл
M±σ	0,562±0,205	1,218±0,080 *

* – различия достоверны между вариантами осадителя (критерий Манна-Уитни p=0,003).

качестве потенциальных биомаркеров тяжести и прогрессирования некоторых патологических состояний и заболеваний.

Качественный состав фракции ХК-растворимых белков активно исследуется, уже известно, что в нее входят некоторые маркеры воспаления и белки острой фазы (оросомукоид, гаптоглобин, гемопексин, альфа-1-анти-трипсин) [27]. На текущий момент ХК-растворимые белки наиболее изучены при злокачественных заболеваниях [28, 29, 30]. В качестве потенциальных биомаркеров прогрессирования заболевания их связывают с диабетом [31], сердечно-сосудистыми [32] и инфекционными заболеваниями [33].

Таким образом, в предложенном нами варианте исследования МСМ пептидно-белковая фракция состоит из низкомолекулярных пептидов (ТХУ-растворимых) и ХК-растворимых белков. Изучение динамики накопления этих веществ предоставляет клинически значимую информацию, необходимую для раннего распознавания и мониторинга тяжести широкого спектра патологических состояний, в том числе СЭИ.

Различия в содержании низкомолекулярных пептидов и ХК-растворимых пептидов на данный момент слабо изучены, при этом они могут

иметь большое значение в медицинской лабораторной практике. Оригинальная концепция определения МСМ, дополненная фракцией кислоторастворимых маркеров воспаления, вполне подходит на роль быстрого и информативного интегрального показателя тяжести СЭИ.

ВЫВОДЫ

1. Использование в качестве осаждающего раствора 10-процентной трихлоруксусной кислоты сопряжено с неадекватными результатами оценки спектров в диапазоне 200-260 нм.

2. Раствор хлорной кислоты в концентрации 10 % может быть использован для осаждения белков вместо 10-процентной трихлоруксусной кислоты, не внося существенных недостатков в спектральное определение содержания молекул средней массы.

3. При осаждении хлорной кислотой возможно также определить пептиды и гликопептиды, представляющие диагностическую ценность при многих патологических состояниях, в том числе и СЭИ.

4. Для более точной оценки концентрации белков и пептидов рекомендуется измерять в супернатанте их концентрацию по методу Лоури.

М.А. Барсукова, Л.С. Дмитриев, Е.Д. Якубенко, Е.В. Хомутов

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

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМА ОСАЖДЕНИЯ БЕЛКОВ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ КАК МАРКЕРА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) часто встречается в клинической практике, его маркеры используются в качестве критериев, определяющих тяжесть состояния больного и прогноз болезни. Многообразие современных лабораторных критериев, характеризующих тяжесть СЭИ, а также позволяющих определять динамику токсичности компонентов внутренней среды, не всегда доступны по причине сложности и высокой стоимости исполнения. В данном ключе часто используют общепринятый интегральный маркер метаболических нарушений – молекулы средней массы (МСМ). Различия в некоторых методических приемах и использование трихлоруксусной кислоты в качестве осадителя дают ложные результаты, искажая реальную величину поглощения в диапазоне максимума оптического поглощения веществ,

имеющих в составе связи N-H и обладающих диагностической ценностью при оценке СЭИ. В работе представлено обоснование модификации общепринятого метода определения МСМ путем изменения осаждающего агента на хлорную кислоту. В предложенном нами варианте исследования МСМ предоставляется возможным оценивать содержание как низкомолекулярных пептидов, так и гликопептидов. Изучение динамики их накопления дает клинически значимую информацию, необходимую для раннего распознавания и мониторинга тяжести разнообразных патологических состояний, в том числе СЭИ.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, кислоторастворимые пептиды, гликопептиды.

M.A. Barsukova, L.S. Dmitriev, E.D. Yakubenko, E.V. Khomutov

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

OPTIMIZATION OF THE PROTEIN DEPOSITION REGIME IN DETERMINING AVERAGE MASS MOLECULES AS A MARKER OF ENDOGENOUS INTOXICATION

Endogenous intoxication syndrome (SEI) is often found in clinical practice; its markers are used as criteria that determine the severity of the patient's condition and the prognosis of the disease. The variety of modern laboratory criteria characterizing the severity of SEI, as well as allowing to determine the dynamics of toxicity of the components of the internal environment, are not always available due to the complexity and high cost of execution. For this purpose, a generally accepted integral marker of metabolic disorders is often used – medium mass molecules (MSM). Differences in some methodological techniques and the use of trichloroacetic acid as a precipitant give false results, distorting the real value of absorption in the range where the maximum of optical

absorption of substances that have an N-H bond in the composition and which have diagnostic value in the evaluation of EIS is located. The paper presents the rationale for modifying the generally accepted method for determining MSM by changing the precipitating agent to perchloric acid. In our proposed version of the study of MSM, it is possible to assess the content of both low molecular weight peptides and glycopeptides. The study of the dynamics of their accumulation provides clinically significant information necessary for early recognition and monitoring of the severity of a wide range of pathological conditions, including SEI.

Key words: endogenous intoxication, molecules of average weight, acid-soluble peptides, glycopeptides.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева А.Н., Одинцова И.Н., Удут В.В. Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 4: 67-71.
2. Парахонский А.П. Патогенез клинических проявлений синдрома эндогенной интоксикации. *Заметки ученого*. 2015; 1 (1): 188-195.
3. Терещенко О.А., Боташев А.А., Помешчик Ю.В., Петросян Э.А., Сергиенко В.И. Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5 (4): 722-726. doi 10.18499/2070-478X-2012-5-4-722-726
4. Уракова Т.Ю., Лысенкова Н.С. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2009; 5: 39-45.
5. Власов А.П., Болотских В.А., Шейранов Н.С., Болушев П.О., Глушков В.М. и др. Оксидативный стресс и активизация фосфолипаз – факторы прогрессирования эндогенной интоксикации. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 3.
6. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии. СПб: Издание института усовершенствования врачей; 1991. 17.
7. Шмойлов Д.К., Каримов И.З., Одинец Т.Н. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации. *Лабораторная диагностика*. 2012; 2: 65-70.
8. Chakraborty R.K., Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. StatPearls Publishing (2020). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
9. Карпищенко А.И., ред. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 696.
10. David S.A., Sil D. Development of Small-Molecule Endotoxin Sequestering Agents. *Sub-cellularbiochemistry*. 2010; 53: 255-283. doi 10.1007/978-90-481-9078-2_12
11. Гагуа А.К., Стрельников А.И., Вальков К.С., Иваненков И.М., Воробьев П.Ю. Возможности использования летучих жирных кислот в диагностике гнойного холангита и определении вида микрофлоры у больных механической желтухой. *Вестник ИвГМА*. 2015; 3: 44-47.
12. Келина Н.Ю., Безручко Н.В., Рубцов Г.К. Биохимические проявления эндотоксикоза: методические аспекты изучения и оценки, прогностическая значимость (аналитический обзор). *Вестник ТюмГУ*. 2012; 6: 143-147.
13. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д. и др.

REFERENCES

1. Afanas'eva A.N., Odintsova I.N., Udut V.V. Sindromy endogennoi intoksikatsii i sistemnogo vospalitel'nogo otveta: obshchnost' i razlichiya. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2007; 4: 67-71 (in Russian).
2. Parakhonskii A.P. Patogenez klinicheskikh proyavlenii sindroma endogennoi intoksikatsii. *Zametki uchenogo*. 2015; 1 (1): 188-195 (in Russian).
3. Tereshchenko O.A., Botashev A.A., Pomeschchik Yu.V., Petrosyan E.A., Sergienko V.I. Sindrom endogennoi intoksikatsii i sistemnoi vospalitel'noi reaksii pri zhelchnom peritonite, oslozhnennom abdominal'nym sepsisom. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2012; 5 (4): 722-726 (in Russian). doi 10.18499/2070-478X-2012-5-4-722-726
4. Urakova T.Yu., Lysenkova N.S. Endogennaya intoksikatsiya i adaptatsionnye vozmozhnosti u patients s ozhireniem. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2009; 5: 39-45 (in Russian).
5. Vlasov A.P., Bolotskikh V.A., Sheiranov N.S., Bolushev P.O., Glushkov V.M. i dr. Oksidativnyi stress i aktivizatsiya fosfolipaz – faktory progressirovaniya endogennoi intoksikatsii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 4: 3 (in Russian).
6. Obolenskii C.B., Malakhova M.Ya. Laboratornaya diagnostika intoksikatsii v praktike intensivnoi terapii. SPb: Izdanie instituta usovershenstvovaniya vrachei; 1991. 17 (in Russian).
7. Shmoilov D.K., Karimov I.Z., Odinets T.N. Patogeneticheskaya rol' endogennoi intoksikatsii. *Laboratorna diagnostika*. 2012; 2: 65-70 (in Russian).
8. Chakraborty R.K., Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. StatPearls Publishing (2020). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
9. Karpishchenko A.I., red. Meditsinskaya laboratornaya diagnostika. Programmy i algoritmy. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izd. M.: GEOTAR-Media; 2014. 696 (in Russian).
10. David S.A., Sil D. Development of Small-Molecule Endotoxin Sequestering Agents. *Sub-cellularbiochemistry*. 2010; 53: 255-283. doi 10.1007/978-90-481-9078-2_12
11. Gagua A.K., Strel'nikov A.I., Val'kov K.S., Ivanenkov I.M., Vorob'ev P.Yu. Vozmozhnosti ispol'zovaniya letuchikh zhirnykh kislot v diagnostike gnoynogo kholangita i opredelenii vida mikroflory u bol'nykh mekhanicheskoi zheltukhoi. *Vestnik IvGMA*. 2015; 3: 44-47.
12. Kelina N.Yu., Bezruchko N.V., Rubtsov G.K. Biokhimiicheskie proyavleniya endotoksikoza: metodicheskie aspekty izucheniya i otsenki, prognosticheskaya znachimost' (analiticheskii obzor). *Vestnik TyumGU*. 2012; 6: 143-147 (in Russian).

- Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. Молекулярная медицина. 2013; 3: 45-52.
14. Кузнецов П.Л., Борзунов В.М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 4: 44-50.
 15. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. М: Издательство Московского университета; 1985. 26.
 16. Ковалевский А.Н., Нифянтьев О.Е. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы. Лабораторное дело. 1989; 5: 35-39.
 17. Малахова М.Я. Формирование биохимического понятия «субстрат эндогенной интоксикации»: Тезисы Международного симпозиума «Эндогенные интоксикации». СПб.; 1994: 38.
 18. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. СПб; 1995. 33.
 19. Мантула АА., Проценко Т.В., Якубенко Е.Д. Особенности нарушений биохимического гомеостаза при дерматологической патологии у больных вирусными гепатитами. Университетська клініка. 2010; 6 (1-2): 33-36.
 20. Алемасова А.С. Аналитическая химия. Донецк: Ноу-лидж; 2010. 417.
 21. Antosiewicz, J.M., Shugar, D. UV-Vis spectroscopy of tyrosine side-groups in studies of protein structure. Part 1: basic principles and properties of tyrosine chromophore. Biophysical Reviews. 2016; 8: 151-161. doi: 10.1007/s12551-016-0198-6
 22. Ганеева Л.А. и др. Биохимия. Практикум: Учебное пособие по курсу «Медицинская биохимия». Казань: ИСБ; 2015. 176.
 23. Galluzzi L., Rudqvist N.P. Methods in Enzymology. Vol. 629. San Diego: Elsevier Academic Press; 2019. 552.
 24. Сидельникова В.И., Черницкий А.Е., Рецкий М.И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров. Сельскохозяйственная биология. 2015; 50 (2): 152-161.
 25. Эфендиев А.М., Гидаятова З.Г., Дадашова А.Р., Гаджиев А.Г. Значение эндогенных антимикробных пептидов в формировании иммунного статуса у больных с хроническим вирусным гепатитом С. Трудный пациент. 2017; 15 (4-5): 28-31.
 26. Makszin L., Kustán P., Szirmay B., Páger C., Mező E. et al. Microchip gel electrophoretic analysis of perchloric acid-soluble serum proteins in systemic inflammatory disorders. Electrophoresis. 2019; 40 (3): 447-454. doi: 10.1002/elps.201800378
 27. Allison A. Structure and Function of Plasma Proteins. Boston: Springer; 1974. 318. doi: 10.1007/978-1-4684-2676-2
 28. Ma R., Xu H., Wu J. et al. Identification of serum proteins and multivariate models for diagnosis and therapeutic monitoring of lung cancer. Oncotarget. 2017; 8 (12): 18901-18913. doi: 10.18632/oncotarget.14782
 29. Malaker S.A., Ferracane M.J., Depontieu F.R. et al. Identification and Characterization of Complex Glycosylated Peptides Presented by the MHC Class II Processing Pathway in Melanoma. Journal of proteome research. 2017; 16 (1): 228-237. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00496
 30. Shu Q., Li M., Shu L. et al. Large-scale Identification of N-linked Intact Glycopeptides in Human Serum using HILIC Enrichment and Spectral Library Search. Molecular & cellular proteomics. 2020; 19 (4): 672-689. doi: 10.1074/mcp.RA119.001791
 31. Basso D., Valerio A., Seraglia R. et al. Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor: 2030 MW peptide. Pancreas. 2002; 24 (1): 8-14. doi: 10.1097/00006676-200201000-00002
 32. Rubin R.B., Merchant M. A rapid protein profiling system that speeds study of cancer and other diseases. American clinical laboratory. 2000; 19 (8): 28-29.
 33. Dosekova E., Filip J., Bertok T., Both P., Kasak P., Tkac J. Nanotechnology in Glycomics: Applications in Diagnostics, Therapy, Imaging, and Separation Processes. Medicinal research reviews. 2017; 37 (3): 514-626. doi: 10.1002/med.21420
 13. Yur'eva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. i dr. Izmenenie belkovykh molekul pri endogennoi intoksikatsii organizma kak faktor riska khronicheskikh obmennyykh boleznei. Molekulyarnaya meditsina. 2013; 3: 45-52 (in Russian).
 14. Kuznetsov P.L., Borzunov V.M. Sindrom endogennoi intoksikatsii v patogeneze virusnogo gepatita. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2013; 4: 44-50 (in Russian).
 15. Gabrielyan N.I., Levitskii E.R., Dmitriev A.A. Skriningovyi metod opredeleniya srednikh molekul v biologicheskikh zhidkostyakh: Metodicheskie rekomendatsii. M: Izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 1985. 26 (in Russian).
 16. Kovalevskii A.N., Nifyant'ev O.E. Zamechaniya po skriningovomu metodu opredeleniya molekul srednei massy. Laboratornoe delo. 1989; 5: 35-39.
 17. Malakhova M.Ya. Formirovaniye biokhimicheskogo ponyatiya «substrat endogennoi intoksikatsii»: Tezisy Mezhdunarodnogo simpoziuma «Endogennyye intoksikatsii». SPb.; 1994: 38 (in Russian).
 18. Malakhova M.Ya. Metod registratsii endogennoi intoksikatsii. Posobie dlya vrachei. SPb; 1995. 33 (in Russian).
 19. Mantula AA., Protsenko T.V., Yakubenko E.D. Osobennosti narushenii biokhimicheskogo gomeostaza pridermatologicheskoi patologii u bol'nykh virusnymi gepatitami. Universitets'ka klinika. 2010; 6 (1-2): 33-36 (in Russian).
 20. Alemasova A.S. Analiticheskaya khimiya. Donetsk: Noulidzh; 2010. 417 (in Russian).
 21. Antosiewicz, J.M., Shugar, D. UV-Vis spectroscopy of tyrosine side-groups in studies of protein structure. Part 1: basic principles and properties of tyrosine chromophore. Biophysical Reviews. 2016; 8: 151-161. doi: 10.1007/s12551-016-0198-6
 22. Ganeeva L.A. i dr. Biokhimiya. Praktikum: Uchebnoe posobie po kursu «Meditsinskaya biokhimiya». Kazan': ISB; 2015. 176 (in Russian).
 23. Galluzzi L., Rudqvist N.P. Methods in Enzymology. Vol. 629. San Diego: Elsevier Academic Press; 2019. 552.
 24. Sidel'nikova V.I., Chernitskii A.E., Retckii M.I. Endogennaya intoksikatsiya i vospalenie: posledovatel'nost' reakttsii i informativnost' markerov. Sel'skokhozyaistvennaya biologiya. 2015; 50 (2): 152-161 (in Russian).
 25. Efendiev A.M., Gidayatova Z.G., Dadashova A.R., Gadzhiev A.G. Znachenie endogennykh antimikrobnyykh peptidov v formirovaniy immunnogo statusa u bol'nykh s khronicheskim virusnym gepatitom S. Trudnyi patsient. 2017; 15 (4-5): 28-31 (in Russian).
 26. Makszin L., Kustán P., Szirmay B., Páger C., Mező E. et al. Microchip gel electrophoretic analysis of perchloric acid-soluble serum proteins in systemic inflammatory disorders. Electrophoresis. 2019; 40 (3): 447-454. doi: 10.1002/elps.201800378
 27. Allison A. Structure and Function of Plasma Proteins. Boston: Springer; 1974. 318. doi: 10.1007/978-1-4684-2676-2
 28. Ma R., Xu H., Wu J. et al. Identification of serum proteins and multivariate models for diagnosis and therapeutic monitoring of lung cancer. Oncotarget. 2017; 8 (12): 18901-18913. doi: 10.18632/oncotarget.14782
 29. Malaker S.A., Ferracane M.J., Depontieu F.R. et al. Identification and Characterization of Complex Glycosylated Peptides Presented by the MHC Class II Processing Pathway in Melanoma. Journal of proteome research. 2017; 16 (1): 228-237. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00496
 30. Shu Q., Li M., Shu L. et al. Large-scale Identification of N-linked Intact Glycopeptides in Human Serum using HILIC Enrichment and Spectral Library Search. Molecular & cellular proteomics. 2020; 19 (4): 672-689. doi: 10.1074/mcp.RA119.001791
 31. Basso D., Valerio A., Seraglia R. et al. Putative pancreatic cancer-associated diabetogenic factor: 2030 MW peptide. Pancreas. 2002; 24 (1): 8-14. doi: 10.1097/00006676-200201000-00002
 32. Rubin R.B., Merchant M. A rapid protein profiling system that speeds study of cancer and other diseases. American clinical laboratory. 2000; 19 (8): 28-29.
 33. Dosekova E., Filip J., Bertok T., Both P., Kasak P., Tkac J. Nanotechnology in Glycomics: Applications in Diagnostics, Therapy, Imaging, and Separation Processes. Medicinal research reviews. 2017; 37 (3): 514-626. doi: 10.1002/med.21420

УДК 616.31-002.152:616.523]-07
DOI: 10.26435/UC.V011(38).655

И.В. Чижевский, Е.В. Дегтяренко

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА

Среди всех заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) у детей чаще всего встречается острый герпетический стоматит (ОГС) [1-3]. Современная медицина располагает большим арсеналом лабораторных методов диагностики этой патологии. К ним относятся вирусологический, микроскопический (цитологический), молекулярно-генетический, иммунохимический, серологический методы [4, 5].

Цитологический метод, по мнению многих авторов, позволяет оценить морфологические и тинкториальные особенности клеток в очаге поражения, определить стадию развития высыпаний и оценить динамику заживления при герпетической инфекции [2-4, 6, 7]. При оценке мазков-отпечатков с герпетических элементов поражения выделяют три стадии их развития: дегенерации или типичных клеточных повреждений, дегенерации и неспецифического воспаления, регенерации и эпителизации [2, 6].

На сегодняшний день метод активно используется для диагностики герпетических стоматитов благодаря своей простоте, малым затратам времени, невысокой стоимости и возможности его многократного повторения в динамике [4]. Он находит широкое применение в стоматологической практике при проведении дифференциальной диагностики ОГС в сложных случаях, а также в оценке эффективности лечебных мероприятий [2, 3, 6, 7].

В частности для исследования динамики заживления Попова Е.И. (2007) анализировала цитограммы поверхностных биопсий герпетических поражений до лечения и в динамике лечения у детей и взрослых. Автор оценивала количественный и качественный состав эпителиоцитов и клеток воспаления в мазке [3]. Регурецкой Р.А. (2008) оценивалась динамика изменений клеточного состава эрозиванных поверхностей путем анализа мазков-отпечатков. Автор также изучала клеточный состав цитограмм и использовала показатель реакции адсорбции микроорганизмов (РАМ) для оценки неспецифической резистентности полости рта [7]. Бе-

лоусова Л.Г. (2003) применяла цитологический метод для контроля десквамации и регенерации эпителия полости рта у детей до 3 лет, больных ОГС. Соскоб со дна эрозии автор проводила на 1, 3, 6, 9, 12 дни с момента обращения. Исследователь подсчитывала количество здоровых и поврежденных эпителиальных клеток и, в зависимости от их соотношения, проводила коррекцию местного лечения [1].

Приведенные данные свидетельствуют о популярности и достаточно высокой информативности цитологического метода диагностики при ОГС.

Однако исследователи герпетических стоматитов, как правило, анализируют в мазках лишь клеточный состав, не уделяя достаточного внимания анализу микрофлоры, которая может оказывать влияние как на патогенез, так и на клинические проявления основного заболевания и приводить к возникновению различных бактериальных или грибковых осложнений.

Поэтому при анализе цитограмм пациентов с ОГС мы считаем необходимым оптимизировать этот метод лабораторной диагностики и оценивать количественный и качественный состав клеток эпителиальной и соединительнотканной популяций, состояние неспецифической резистентности полости рта, а также количественный и видовой состав микрофлоры. Это дает возможность получить комплексную информацию о патогенезе процессов, происходящих в полости рта при герпетическом стоматите.

В то же время известно, что основными клиническими проявлениями ОГС в полости рта являются два ведущих симптома: высыпания (эрозии) и поражение десны – гингивит. Авторы работ, посвященных вопросам диагностики и лечения герпетических стоматитов, уделяют внимание цитологическому анализу только элемен-

тов поражения на СОПР. Мы не нашли данных, свидетельствующих о том, что проводилось изучение цитограммы десны при ОГС, несмотря на то, что в целом цитологический метод широко используется при диагностике заболеваний пародонта [8-10]. Поэтому мы считаем целесообразным включение в алгоритм исследования материала, взятого не с одного (как предлагают большинство исследователей), а с двух участков: с эрозии, расположенной на СОПР покровного типа (губы, щеки), и с пораженной десны (жевательный тип слизистой). Обоснованием такого подхода может служить то, что разные типы слизистой имеют различия в гистологическом строении, а разные участки слизистой имеют особенности микробного пейзажа, что отражается на патогенезе патологического процесса и особенностях клинических проявлений. Эти отличия отражаются в мазках и могут быть использованы для дифференцированного подхода к лечению.

В связи с этим особую актуальность приобретает метод оптимизации лабораторной диагностики острого герпетического стоматита, предполагающий забор материала для цитологического исследования с двух участков пораженной слизистой оболочки: с элемента поражения, расположенного на покровной слизистой (щеки, губы), и с десны (жевательный тип) и анализ этого материала по определенному алгоритму.

Целью исследования явилась оптимизация цитологического метода диагностики у детей с острым герпетическим стоматитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено клиничко-лабораторное обследование 60 больных в возрасте 1-3 лет с диагнозом ОГС средней степени тяжести. Проводилось цитологическое исследование двух видов материала, полученного с различных участков СОПР, вовлеченной в патологический процесс при ОГС у каждого пациента. Первый материал был получен с эрозий, расположенных на покровном типе слизистой оболочки полости рта (губы, щеки), второй материал – с пораженной десны (жевательный тип слизистой).

Забор материала осуществляли методом поверхностной биопсии [11]. Техника метода поверхностной биопсии заключается в том, что материал для исследования берется путем легкого соскоба поверхностного слоя поврежденной слизистой шпателью. Полученный таким образом материал переносили на предварительно обезжиренное предметное стекло, производили тонкий мазок, высушивали на воздухе, фиксировали в 95-процентном этиловом спирте в течение 10 минут и окрашивали по Романовскому-

Гимзе. Микроскопию препаратов проводили под световым микроскопом «Меорта» Чехословакия (Olim 100 1,25; 45 0,65). В каждом препарате осуществляли подсчет клеток в 10 произвольно выбранных полях зрения.

Анализ каждой из двух полученных от одного пациента цитограмм вели по единому алгоритму, который включал несколько этапов.

На первом этапе подсчитывали число неповрежденных эпителиальных клеток и поврежденных (с признаками деструкции, дегенеративно измененных). Оценивали форму и размеры эпителиальных клеток, форму, размеры ядра (ядер – при наличии нескольких), описывали цитоплазму клеток. Отмечали наличие или отсутствие в препарате гигантских многоядерных клеток и их количество. При этом соотношение здоровых и поврежденных эпителиальных клеток служило критерием определения активности процессов регенерации эпителия в процессе лечения [1].

На втором этапе оценивали клетки соединительнотканной популяции: количество неизмененных и разрушенных нейтрофилов, число фагоцитов, лимфоцитов, моноцитов и эритроцитов.

Третий этап анализа цитограмм включал исследование количественного и качественного состава микрофлоры в материале. Количественные показатели бактериальной микрофлоры выражали в баллах: 1 балл – до 10 микроорганизмов в поле зрения, 2 балла – до 100, 3 балла – до 1000, 4 балла – более 1000 микроорганизмов в одном поле зрения. Отмечали наличие в материале основных, наиболее часто встречающихся в полости рта морфотипов микроорганизмов: кокков, палочек, спирохет и дрожжеподобных грибов [8].

На четвертом этапе определяли РАМ – показатель неспецифической резистентности организма, о котором судят по степени активности реакции адсорбции микроорганизмов клетками эпителия СОПР. В мазке подсчитывали количество кокков, адсорбированных на поверхности эпителиальных клеток. РАМ рассчитывали на 100 эпителиальных клетках. При этом выделяли 4 группы клеток: 1 группа – эпителиальные клетки, на поверхности которых нет адсорбции микроорганизмов или встречаются единичные кокки; 2 группа – эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 5-25 кокков; 3 группа – эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 26-50 кокков; 4 группа – эпителиальные клетки, на которых адсорбировано 51 и более кокков («муравейник»). 1-2 группы расценивались как отрицательная РАМ, 3-4 группы – как положительная РАМ.

Оценку показателя проводили следующим образом. Если количество клеток 3 и 4 групп составляло 70% и выше, то функциональное состояние слизистой оболочки полости рта расценивалось как хорошее, 31-69% – как удовлетворительное, 30% и ниже – как неудовлетворительное [7, 12].

Все данные, полученные в результате анализа цитограммы по описанной методике, были внесены в составленную нами специальную учетную форму (см. табл.), обобщены и проанализированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный нами метод оптимизации цитологической диагностики ОГС путем забора материала с двух участков слизистой и анализа цитограмм с обоих участков пораженной СОПР по комплексному алгоритму позволил получить значительное количество информации, благодаря которой возможно оценить состояние полости рта и провести, при необходимости, коррекцию лечебных мероприятий, тем самым обеспечив дифференцированный подход к лечению. Представляем результаты анализа ин-

Таблица.

Учетная форма для анализа цитограмм при остром герпетическом стоматите

Код		
ФИО		
Возраст	Пол	№ ИБ
Диагноз:	ОГС	условно здоров (нужное подчеркнуть)
Группа:	основная,	сравнения, контрольная (нужное подчеркнуть)
Примечания: до начала лечения, на 3-й день лечения, на 6-й день лечения (нужное подчеркнуть)		
Показатель	Результаты исследования	
	Десна (жевательный тип слизистой)	Эрозия (покровный тип слизистой – губы, щеки)
1. Эпителиальные клетки:		
1.1 форма и размеры клеток		
1.2 ядра		
1.3 цитоплазма		
1.4 гигантские многоядерные клетки		
1.5 соотношение здоровых эпителиоцитов и поврежденных		
2. Клетки крови		
2.1 Нейтрофилы - поврежденные - неповрежденные		
2.2 Фагоциты		
2.3 Моноциты		
2.4 Лимфоциты		
2.5 Эритроциты		
3. Количество бак. микрофлоры в баллах в среднем в 1 поле зрения		
4. Морфотипы микрофлоры		
4.1 кокки		
4.2 палочки		
4.3 спирохеты		
4.4 дрожжеподобные грибы		
5. Реакция адсорбции микроорганизмов (%)		

формации, полученные после внедрения предложенного нами метода оптимизации цитологической диагностики ОГС:

1. При анализе микроскопических препаратов, сделанных до лечения в первый день обращения, выявлено, что в материалах с двух участков преобладают процессы дегенерации или типичных клеточных повреждений. Поврежденных эпителиальных клеток значительно больше, чем неповрежденных. В микроскопическом препарате, взятом с поверхности эрозии (на кровной СОПР), выявлялись патогномичные для вирусного поражения гигантские многоядерные клетки, являющиеся результатом многократных митозов клеток, непосредственно пораженных вирусом, однако без цитокинеза. Это является следствием цитопатического действия вируса и свидетельствует о его высокой активности на данный момент. Этот факт служит обоснованием для назначения местного противовирусного препарата.

2. Оценка показателя РАМ с двух участков СОПР как неудовлетворительного свидетельствует о снижении местного иммунитета и является основанием назначения топических иммуномодуляторов.

3. Наличие большого количества эритроцитов в материале поверхностной биопсии с десны, выявляемое, как правило, в начале и середине заболевания, свидетельствует о выраженном симптоме кровоточивости десен. Известно, что кровоточивость является результатом действия вируса, который приводит к нарушению взаимодействия свертывающей и антисвертывающей систем [2]. В то же время при выявлении значительного количества бактериальной флоры в этих же микроскопических препаратах симптом кровоточивости, по нашему мнению, может дополнительно усугубляться влиянием бактериальных токсинов. При этом лечебные мероприятия системного характера должны быть согласованы с педиатром после дополнительного обследования. Местная терапия в этом периоде должна заключаться в тщательной гигиене полости рта и антисептической обработке десны для профилактики осложнений.

4. Выявление в препаратах значительного числа клеток гриба рода *Candida* (на любом сроке забора материала) при наличии соответствующей клинической картины может быть расценено как возникновение кандидо-герпетической инфекции.

5. Уравновешивание процессов дегенерации и регенерации в препаратах свидетельствует о снижении цитопатического эффекта вируса в данном периоде заболевания и о необходимости медикаментозного поддержания процессов эпителизации назначением местных кератопластиков.

6. Контрольное исследование препаратов поверхностной биопсии с двух участков (ближе к стадии клинического выздоровления) характеризуется наличием незначительного количества эпителиальных клеток в целом и единичными поврежденными клетками. Одновременно с этим наблюдается снижение числа клеток, принадлежащих к соединительнотканной популяции, уменьшение количества кокковой флоры и исчезновение грибковой флоры в материале. Такая цитологическая картина служит критерием отмены местного лечения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, предложенный нами забор цитологического материала и алгоритм анализа цитогрaмм с двух участков СОПР при ОГС позволяет оптимизировать процесс диагностики патологического процесса. Предложенный метод оптимизации лабораторной диагностики ОГС предоставляет возможность более четко ориентироваться в патогенезе, в том числе в процессах, происходящих в эрозированных участках слизистой и в десне. Кроме того, алгоритм анализа цитогрaмм помогает оценить состояние микробиоценоза и местного иммунитета полости рта, составить целостную картину заболевания. Полученная комплексная оценка состояния полости рта, в свою очередь, позволяет провести коррекцию лечебных мероприятий, обеспечивает дифференцированный подход к лечению и повышает его эффективность.

И.В. Чижевский, Е.В. Дегтяренко

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА

Вступление. В работе приведено обоснование применения цитологического метода диагностики острого герпетического стоматита у детей. Достоинствами

метода являются простота, доступность, дешевизна. Это позволяет широко применять его и в диагностике, и в динамике лечения.

При одинаковой технике выполнения цитологического исследования оценка его результатов проводится различными авторами по-разному. Основным недостатком существующего цитологического метода авторы считают изучение биопсийного материала только из эрозированной слизистой покровного типа при отсутствии оценки слизистой десны, относящейся к жевательному типу.

Цель исследования – оптимизация цитологического метода диагностики у детей с острым герпетическим стоматитом.

Материал и методы. Проведено клинко-лабораторное обследование 60 детей в возрасте 1-3 лет, больных острым герпетическим стоматитом. Предложен алгоритм анализа и описания цитограмм препаратов, изготовленных из микробиоптатов эрозированной покровной слизистой оболочки полости рта и слизистой десны. При этом соблюдается следующая этапность описания каждой цитограммы. На первом этапе подсчитывается число неповрежденных и поврежденных клеток эпителия. На втором определяется количество и разновидность клеток соединительнотканной популяции (количество неизмененных и разрушенных нейтрофилов, число фагоцитов, лимфоцитов, моноцитов и эритроцитов). Третий этап предусматривает изучение количественного и качественного состава микрофлоры в материале. На четвертом этапе определяется реакция адсорбции микроорганизмов клетками эпителия. Все данные, полученные в результате анализа цитограмм по описанной методике, вносились в составленную ав-

торами специальную учетную форму в виде таблицы, которая составлялась на каждую цитограмму.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ цитограмм позволил дифференцированно подходить к применению лекарственных средств на разных этапах лечения острого герпетического стоматита у детей. К примеру, выявленное в первый день обращения за помощью преобладание в препаратах поврежденных эпителиальных клеток расценивается авторами как существенное цитопатическое действие вируса и влечет за собой противовирусную терапию. Снижение цитопатического действия вируса сопровождается преобладанием неповрежденных клеток эпителия, что позволяет отменить противовирусные препараты. Это же касается назначения местной терапии с учетом характера и количества микрофлоры. Коррекцию местных лечебных мероприятий необходимо проводить учетом цитологических данных, полученных в динамике наблюдения за патологическим процессом.

Выводы. Предложенный алгоритм анализа цитограмм микробиопсийного материала при остром герпетическом стоматите у детей младшей возрастной группы позволяет оптимизировать процесс диагностики патологического процесса. Возникает возможность коррекции назначения лекарственных средств с учетом цитологических данных, полученных из очагов поражения в динамике наблюдения и лечения острого герпетического стоматита.

Ключевые слова: острый герпетический стоматит, цитологический метод исследования.

I.V. Chizhevsky, E.V. Degtyarenko

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

OPTIMIZATION OF LABORATORY DIAGNOSTICS FOR CHILDREN WITH PRIMARY HERPETIC STOMATITIS

There is the base to use the cytological diagnostic method for children with primary herpetic stomatitis in this article. The advantages of the method are simplicity, accessibility, cheapness. It allows widely used that method in both diagnostic and treatment dynamics. With the same technique of cytological investigation the evaluation of its results is carried out by different authors in different ways. The main false of existing cytological method, some authors consider the study from biopsy only from the erosive mucous of none-keratinized epithelium but without assessment of gums epithelium related to the keratinized type.

The aim of the study is to optimize the cytological diagnostic method in children with acute herpetic stomatitis.

Material and methods. The clinical laboratory examination of 60 children in age period of 1 to 3 years, with primary herpetic stomatitis was carried out. The algorithm to analyze and describe of cytograms from microbioptates of erosive non-keratinized oral mucosa and gingival mucosa was developed. The following stage of the description of each cytogram is observed. In the first stage the number of undamaged and damaged epithelium cells are calculated. At the second stage the cell mass and the type of cells of the connective tissue population (the number of unchanged and destroyed neutrophils, the number of phagocytes, lymphocytes, monocytes and

erythrocytes) were determined. The third stage involves the study of the quantitative and qualitative composition of microflora in the material. At the fourth stage, the reaction of adsorption of microorganisms by epithelial cells is determined. All findings are obtained as a result of the analysis of cytograms according to the described method were entered into a special accounting form compiled by the authors in the form of a table, which was compiled for each cytogram.

Results and discussion. The analysis of cytograms made it possible to differentiate the use of drugs at different stages of treatment of acute herpetic stomatitis in children. For example, the prevalence of damaged epithelial cells in smears revealed on the first day of medical care is regarded by the authors as a significant cytopathic effect of the virus and entails antiviral therapy. A decrease in the cytopathic effect of the virus is accompanied by a predominance of intact epithelial cells, which makes it possible to cancel antivirals. The same applies to the appointment of local therapy, taking into account the nature and amount of microflora. The administration and cancellation of other drugs should be meaning the cytological data obtained in the dynamics of monitoring the pathological process. Correction of local therapeutic measures must be carried out taking into account the cytology obtained in the dynamics.

Conclusions. The proposed algorithm for the analysis

of cytograms of microbiopsy material in primary herpetic stomatitis in young children allows to optimize the process of diagnosing the pathological process. It becomes possible to correct the prescription of antivirals, taking into account cytology obtained from lesions in the dy-

namics of observation and treatment of primary herpetic stomatitis.

Key words: primary herpetic stomatitis, cytological research method.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Л.Г. Иммунопатогенетическое обоснование комплексного лечения острого герпетического стоматита у детей до 3 лет [автореферат]. Самара; 2003. 30.
2. Виноградова Т.Ф., Максимова О.П., Мельниченко Э.М. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей. Москва: Медицина; 1983. 208.
3. Попова О.І. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування Амізону та Біфіформу у комплексному лікуванні герпетичних стоматитів у дітей і дорослих [автореферат]. Одеса; 2007. 22.
4. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека. Киев: Феникс; 2009. 248.
5. Сорокин Ю.Н. Герпетические поражения периферической нервной системы. Лекция (второе сообщение). Лабораторная диагностика герпетической инфекции. Международный неврологический журнал. 2015; 2 (72): 139-143.
6. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Разживина Н.В. Рецидивирующий герпетический стоматит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 64.
7. Регурецька Р.А. Особливості клінічного перебігу та лікування простого герпесу слизової оболонки порожнини рота та губ у осіб молодого віку [автореферат]. Київ; 2008. 21.
8. Васильева Н.А., Булгакова А.И., Имельбаева Э.А. Анализ цитогрaмм у больных воспалительными заболеваниями пародонта. Казанский медицинский журнал. 2011; 92 (1): 41-45.
9. Елизарова И.В. Применение цитоморфометрического метода для диагностики и оценки эффективности лечения катарального гингивита у детей, находящихся на ортодонтическом лечении [автореферат]. Волгоград; 2006. 24.
10. Петрунина О.В. Клинико-цитологическая диагностика воспалительных осложнений в тканях пародонта при ортодонтическом лечении с использованием несъемной техники [автореферат]. Москва; 2008. 27.
11. Кислых Ф.И., Макуха В.А. Сравнительный анализ лечения чистых и вторично-гнойных ран челюстно-лицевой области. Пермский медицинский журнал. 2008; XXV (4): 35-39.
12. Рединова Т.Л., Дмитракова Н.Р. Диагностика в терапевтической стоматологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 2006. 144.

REFERENCES

1. Belousova L.G. Immunopathogenetic justification of complex treatment of acute herpetic stomatitis in children under 3 years of age [dissertation abstract]. Samara; 2003. 22 (in Russian).
2. Vinogradova T.F., Maksimova O.P., Mel'nichenko E.M. Zabolevaniya parodonta i slizistoy obolochki polosti rta u detej [Diseases of periodontal and oral mucosa in children]. Moscow: Medicina; 1983. 208 (in Russian).
3. Popova O.I. Kliniko-eksperimental'ne obruntuvannya zastosuvannya Amizonu ta Bififormu u kompleksnomu likuvanni germetichnih stomatitiv u ditej i doroslih [Clinical-experimental rationale for the use of Amizon and Biform in the comprehensive treatment of herpetic stomatitis in children and adults] [dissertation abstract]. Odessa; 2007. 22 (in Ukrainian).
4. Kazmirchuk V.E., Mal'cev D.V. Klinika, diagnostika i lechenie herpesvirusnyh infekcij cheloveka [Clinic, diagnosis and treatment of human herpesvirus infections]. Kiev: Feniks; 2009. 248 (in Russian).
5. Sorokin Yu.N. Gerpeticheskie porazheniya perifericheskoy nervnoj sistemy. Lekciya (vtoroe soobshchenie). Laboratornaya diagnostika gerpeticheskoy infekcii. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2015; 2 (72): 139-143 (in Russian).
6. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Razzhivina N.V. Recidiviruyushchij gerpeticheskij stomatit [Recurrent herpetic stomatitis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 64 (in Russian).
7. Regurec'ka R.A. Osoblivosti klinichnogo perebigu ta likuvannya prostogo herpesu slizovoї obolonki porozhnni rota ta губ u osib mladogo viku [Clinical course and treatment of herpes simplex of oral mucosa and lip in young people] [dissertation abstract]. Kiev; 2008. 21 p. (in Ukrainian).
8. Vasil'eva N.A., Bulgakova A.I., Imel'baeva E.A. Analiz citogramm u bol'nyh vospalitel'nymi zabolevaniyami parodonta [Analysis of cytograms in patients with inflammatory periodontal diseases]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2011;92(1):41-45 (in Russian).
9. Elizarova I.V. Primenenie citomorfometricheskogo metoda dlya diagnostiki i ocnki effektivnosti lecheniya kataralnogo gingivita u detej, nahodyashchihya na ortodonticheskom lechenii [Use of the cytomorphometric method to diagnose and evaluate the effectiveness of catarral gingivitis treatment in children on orthodontic treatment] [dissertation abstract]. Volgograd; 2006. 24 (in Russian).
10. Petrunina O.V. Kliniko-citologicheskaya diagnostika vospalitel'nyh oslozhnenij v tkanyah parodonta pri ortodonticheskom lechenii s ispol'zovaniem nes'emnoj tekhniki [Clinical-cytological diagnosis of inflammatory complications in periodontal tissues in orthodontic treatment using permanent technique] [dissertation abstract]. Moscow; 2008. 27 (in Russian).
11. Kislyh F.I., Makuha V.A. Sravnitel'nyj analiz lecheniya chistyh i vtorighno-gnojnyh ran chelyustno-licevoj oblasti [Comparative analysis of treatment of pure and secondary-purulent maxillofacial wounds]. Permskij medicinskij zhurnal. 2008; XXV (4): 35-39 (in Russian).
12. Redinova T.L., Dmitrakova N.R. Diagnostika v terapeuticheskoy stomatologii [Diagnosis in therapeutic dentistry]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2006. 144 (in Russian).

УДК 616-002.5-097-08-039.76-06:616-002
DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).364

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос², Л.В. Стрига², Т.С. Извекова³, Н.А. Малявко⁴

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

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

³Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

⁴Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ С ГЛУБОКОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ

По современным представлениям, лечение ВИЧ-инфекции с применением антиретровирусной терапии (АРТ) целесообразно начинать вне зависимости от содержания CD4-лимфоцитов [1]. При формировании глубокой иммуносупрессии АРТ является главным условием сохранения полноценной жизни за счет эффективной профилактики множества оппортунистических инфекций, в том числе и туберкулеза (ТБ). Развитие активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированного человека диктует необходимость раннего начала АРТ, которую, по мнению большинства авторов, следует начинать не позднее, чем через 2-3 недели от начала приема противотуберкулезных препаратов [2-4]. Присоединение АРТ больным ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с выраженным дефицитом Т-хелперного звена сопряжено с риском развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (СВИС), который заключается как в обострении ранее диагностированного и пролеченного туберкулеза, так и в развитии новых оппортунистических инфекций (ОИ) в период от первых дней до нескольких месяцев после начала противовирусного лечения [4-6]. Отсутствие или позднее начало АРТ особенно опасно на стадии выраженного иммунодефицита Т-хелперного звена иммунитета, когда течение туберкулезной инфекции имеет склонность к генерализации, поэтому, несмотря на существующие риски, считается, что присоединение АРТ больным, получающим лечение туберкулеза, повышает шансы на эффективное излечение [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать влияние АРТ на состояние больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией на различных этапах наблюдения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были изучены результаты обследования 139 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, находившихся на лечении в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка в 2011-2018 гг., которым в отделении была начата АРТ. Для исследования были отобраны пациенты с содержанием CD4-лимфоцитов не более 100 кл/мкл, средний возраст составлял (38,1±2,4) лет, мужчин было 90 (64,7%). Медианы процентного и абсолютного содержания в крови CD4 составляли соответственно 4,2% и 33,2 кл/мкл, вирусной нагрузки – 450014 РНК-копий/мл (62 определения). Впервые болели туберкулезом 118 человек (84,9%), 21 больной (15,1%) получал повторное лечение по поводу рецидивов туберкулеза (РТБ) и неудачи лечения (НЛ). Всем пациентам начинали химиотерапию туберкулеза в интенсивной фазе (ИФ) противотуберкулезными препаратами (ПТП) 1 ряда (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол), у 59 (42,4%) больных применяли препараты 2-го ряда (фторхинолоны, аминогликозиды или капреомицин, протионамид/этионамид, циклосерин, парааминосалициловую кислоту): в 12 (20,3%) случаях – по поводу мультирезистентности (одновременная устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) микобактерий туберкулеза (МБТ), в 43 (72,9%) – в связи с другими вариантами устойчивости, в 4 (6,8%) – для усиления схемы лечения по жизненным показаниям до получения результатов теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Всем пациентам проводили профилактику оппортунистических инфекций (ОИ) согласно протоколу, АРТ назнача-

© Е.В. Корж, Н.А. Подчос, Л.В. Стрига, Т.С. Извекова, Н.А. Малявко, 2021

© Университетская Клиника, 2021

ли по стандартной схеме для наивных пациентов, включающей 2 нуклеозидных и 1 нуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы [1]. Оценивали результаты рутинного лабораторного и рентгенологического обследования, данные спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (ОГК). Для выявления бактериовыделения выполняли микроскопию мазков мокроты на наличие кислотоустойчивых бактерий (КУБ), посев на жидкую среду Миддлбрук на аппарате ВАСТЕС и твердую среду Левенштейна-Йенсена, при росте культуры МБТ проводили ТЛЧ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) 1-го и 2-го ряда. Дальнейшую судьбу пациентов, выбывших из стационара, проследили у 89 человек, период наблюдения составил более восьми лет: с января 2011 г. по май 2019 г.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета MedStat (лицензионный № MS 000029) [9]. Полученные данные представляли в виде медианы, качественные характеристики – в виде частоты встречаемости признака (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент госпитализации состояние пациентов характеризовалось выраженной интоксикацией, истощением, частым развитием распространенных туберкулезных процессов в легких и генерализованных форм туберкулеза (см. табл.). Как видно из таблицы, после легких наиболее часто поражались лимфатические узлы, из клинических форм легочного туберкулеза преобладал диссеминированный, почти у половины пациентов при жизни имелись признаки генерализации процесса. Несмотря на редкое развитие деструкций, бактериовыделение всеми методами было обнаружено более чем у половины больных; по данным выполненных ТЛЧ, ча-

стота мультирезистентного туберкулеза (МРТБ) составляла 17,1%.

АРТ начинали после уменьшения явлений интоксикации, достижения хорошей переносимости препаратов и высокой приверженности к лечению. Перед началом АРТ больные приняли от 5 до 150 (медиана 39) доз ПТП. Присоединение АРТ сопровождалось развитием воспалительного СВИС у 48 (34,5%) больных в сроки от 3 до 90 дней (медиана 16,0) после начала АРТ. Преобладал парадоксальный ТБ-СВИС – 41 (85,4%) случай, СВИС в виде проявления (обострения) других ОИ наблюдали в 7 (14,6%) случаях. Летальность от СВИС составила 14 (29,2%) случаев, в структуре фатальных исходов 9 (64,3%) случаев составлял туберкулез нервной системы.

Изучение эффективности стационарного этапа лечения показало, что 72 (51,8%) человека успешно закончили ИФ противотуберкулезной химиотерапии и были выписаны для лечения в поддерживающей фазе (ПФ), 27 (19,4%) продолжили ИФ в амбулаторных условиях, 9 (6,5%) закончили полный курс и были переведены в диспансерную категорию наблюдения (кат. 5.1), 5 (3,6%) самовольно покинули отделение, 4 (2,9%) были переведены в другие медицинские учреждения без изменения диагноза, 2 больным выставили неудачу лечения и назначили повторный курс противотуберкулезной химиотерапии. Госпитальная летальность составила 14,4% (20 больных): в 14 (70,0%) случаях летальный исход наступил в результате СВИС, остальные пациенты умерли от прогрессирования туберкулеза, в том числе четверо – от мультирезистентного.

После выписки из отделения отдаленные последствия противотуберкулезной химиотерапии и АРТ зависели от длительности наблюдения (см. рис.).

Так, в 2011-2013 гг. были выписаны из отделения 32 человека, из них на начало 2019 г. в живых оставались пятеро (15,6%), все они не пре-

Таблица.
Клиническая характеристика больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ на момент поступления в отделение

Показатели	Абс. значения	%
Туберкулез легких, в том числе диссеминированный	133 88	95,7 66,2
Наличие деструкций в легких	40	28,8
Туберкулез лимфатических узлов	102	73,4
Туберкулезный менингит	27	19,4
Генерализованный туберкулез	68	48,9
Бактериовыделение (всеми методами)	81	58,3
Выполнено ТЛЧ, из них мультирезистентность	70 12	50,4 17,1

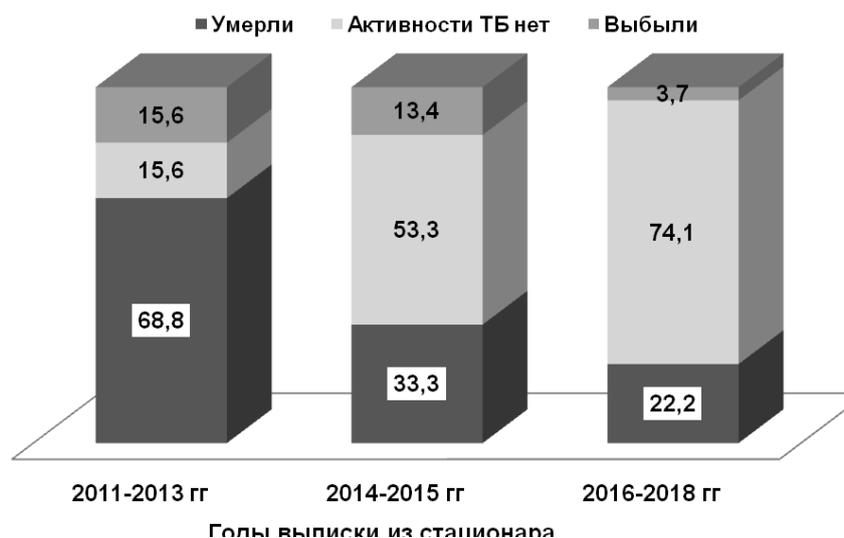


Рис. Отдаленные последствия противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ в зависимости от продолжительности наблюдения, % случаев.

рывали АРТ (длительность приема препаратов составляла 5,5-7 лет), при последнем определении удельный вес CD4 находился в диапазоне от 16,4 до 35,5% (медиана – 28,5%), в абсолютных значениях – от 351,0 до 660,0 кл/мкл (медиана – 502,0 кл /мкл), вирусная нагрузка была менее 50 РНК-копий/мл. Столько же больных выбыло из-под наблюдения. Умерли 22 человека (68,7%), из них 13 (40,6%) – в течение первого года после выписки. Основной причиной смерти был туберкулез – 14 (63,6%) случаев (неудача лечения – 10 случаев, рецидивы – 4 случая), в том числе в 7 случаях выявлена мультирезистентность, в 2 – устойчивость к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину. Оставшиеся больные погибли от соматических заболеваний и бытовых инцидентов (по три случая), от ВИЧ-ассоциированных заболеваний (два случая). Из умерших больных прервали АРТ девять (40,9%) человек.

Следующие 30 пациентов были выписаны в 2014-2015 гг., период наблюдения составил 4-5 лет. На начало 2019 г. оставались в живых 16 лиц (53,3%), они продолжали получать АРТ (двое возобновили прием после перерыва), активности туберкулезного процесса зафиксировано не было. Из группы этого периода наблюдения в СПИД-центре обследованы 14 человек: содержание CD находилось в пределах от 14,0% до 35,5% (медиана – 22,6%), в абсолютных значениях – от 33,0 кл/мкл до 605,0 кл/мкл (медиана – 279,0 кл /мкл), вирусная нагрузка была менее 50 РНК-копий/мл, у 12 человек содержание CD4 превышало 100 кл/мкл. Выбыли из-под наблюдения четверо больных. Умерли 10 (33,3%) человек, из них семеро – в течение первого года по-

сле выписки. Среди причин смерти туберкулез составлял три случая (в том числе один – МРТБ), от бытовых инцидентов погибли трое больных, от ВИЧ-ассоциированных заболеваний и соматической патологии – по два человека. Из умерших пациентов прервали АРТ четверо.

Следующий этап наблюдения составлял 1-3 года для 27 пациентов, выписанных из отделения в 2016-2018 гг. Из них 20 (74,1%) человек закончили полный курс противотуберкулезной химиотерапии, наблюдались у фтизиатра и не имели признаков активности туберкулезного процесса. Из выживших пациентов не прерывали АРТ 18 (90,0%), содержание CD4 (обследованы 19 человек) составляло в процентах 6,1% – 33,4% (медиана 17,8%), в абсолютном количестве 60,0-660,0 кл/мкл (медиана – 369,0 кл/мкл), уровень CD4 превышал 100 кл/мкл у 16 (84,2%) человек. Вирусную нагрузку исследовали у 18 больных, она составляла менее 50 РНК-копий/мл у 16 (88,9%) лиц. Выбыл из-под наблюдения один (3,7%) больной. Шесть (22,2%) пациентов умерли: двое – от МРТБ, и четверо – от ВИЧ-ассоциированных заболеваний, из умерших пациентов пятеро прервали АРТ.

Таким образом, прогноз туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных с глубокой иммуносупрессией зависел от адекватной антимикобактериальной химиотерапии с учетом данных ТЛЧ и приверженности пациентов к лечению. Начало АРТ на госпитальном этапе не повышало эффективность лечения туберкулеза, что, очевидно, было связано с медленным приростом клеток, не оказывающим существенного влияния на механизмы иммунной защиты при исходно низком содержании CD4. Присоеди-

нение АРТ способствовало росту госпитальной летальности за счет развития воспалительного СВИС, наиболее опасным в этом плане было СВИС-ассоциированное поражение нервной системы. После выписки из стационара основными причинами фатального исхода были прогрессирование туберкулеза (неудача лечения, рецидивы) и других ВИЧ-ассоциированных инфекций, чему способствовало наличие мультирезистентности МБТ, выраженное угнетение Т-хелперного звена иммунитета и низкая приверженность к АРТ. Большое количество выживших лиц и эффективный рост CD4 у пациентов последнего, наиболее короткого периода наблюдения, свидетельствует о возможности эффективного излечения туберкулеза и контроля над ВИЧ-инфекцией даже при исходно выраженном иммунодефиците. Несмотря на высокий риск развития СВИС и его негативное влияние на эффективность стационарного этапа лечения, представляется целесообразным ранее присоединение АРТ больным ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией, поскольку в дальнейшем при условии адекватной антимикобактериальной химиотерапии, дисциплинированном приеме препаратов и применении современных схем АРТ возможно повышение выживаемости пациентов и достижение приближенных к физиологической норме показателей иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. После начала АРТ больным ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с количеством CD4 менее 100 кл/мкл развитие воспалительного СВИС диагностировано у 34,5% человек, при этом у 85,4% пациентов происходило обострение туберкулезного процесса. Показатели госпитальной летальности составляли 14,4%, в структуре всех причин смерти 70% случаев занимал СВИС.

2. Через 5,5-7 лет после выписки из стационара в живых оставались 15,6% больных, они были сняты с учета фтизиатра, не прерывали АРТ, имели неопределяемый уровень вирусной нагрузки и содержание CD4, приближенное к физиологической норме. Из больных, наблюдаемых в течение 4-5 лет, 53,3% лиц не имели признаков активности ТБ, они продолжали АРТ, у 12 из 14 обследованных определялись показатели CD4 выше 100 кл/мкл и вирусной нагрузки ниже 50 РНК-копий/мл. Через 1-3 года после окончания госпитального этапа лечения в живых оставались 74,1% больных, 90% из них не прерывали АРТ, у 88,9% концентрация ВИЧ в крови не превышала 50 РНК-копий/мл, у 84,2% обследованных содержание CD4 превышало 100 кл/мкл.

3. Несмотря на повышенный риск развития СВИС, представляется целесообразным ранее присоединение АРТ больным ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией, поскольку при условии успешного излечения туберкулеза, непрерывном приеме и эффективной схеме АРТ повышается выживаемость пациентов, а показатели иммунитета приближаются к физиологической норме.

Е.В. Корж¹, Н.А. Подчос², Л.В. Стрига², Т.С. Извекова³, Н.А. Малявко⁴

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

²Республиканская клиническая туберкулезная больница, Донецк

³Городской противотуберкулезный диспансер, Донецк

⁴Городской противотуберкулезный диспансер, Макеевка

ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ КО-ИНФЕКЦИЕЙ ТУБЕРКУЛЕЗ/ВИЧ С ГЛУБОКОЙ ИММУНОСУПРЕССИЕЙ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Цель исследования – проанализировать влияние АРТ на состояние больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с глубокой иммуносупрессией на различных этапах наблюдения.

Материалы и методы. Обследованы 139 больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с содержанием CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл, находившихся на лечении в Республиканской клинической туберкулезной больнице г. Донецка в 2011-2018 гг. Медианы содержания CD4 составляли 33,2 кл/мкл – 4,2%. Всем пациентам начинали химиотерапию туберкулеза, назначали АРТ, включающую 2 нуклеозидных и 1 ненуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы.

Судьбу пациентов, выбывших из стационара, проследили у 89 человек, период наблюдения – с января 2011 г. по май 2019 г.

Результаты и обсуждение. Присоединение АРТ сопровождалось развитием синдрома восстановления иммунной системы (СВИС) у 34,5% больных, при этом у 85,4% пациентов происходило обострение туберкулеза. Госпитальная летальность составила 14,4% (20 больных), в 14 (70,0%) случаях летальный исход наступил в результате СВИС. Выписаны для продолжения лечения амбулаторно 71,2% больных, закончили полный курс химиотерапии 6,5%. Из 32 человек, выписанных в 2011-2013 гг., до конца периода наблюдения

в живых оставались пятеро (15,6%), они не прерывали АРТ, медианы уровня CD4 составляли 502,0 кл/мкл – 28,5%, вирусная нагрузка была менее 50 РНК-копий/мл. Умерли 22 (68,7%) пациента, из них 9 (40,6%) – в течение первого года после выписки. Основной причиной смерти был туберкулез – 63,6% случаев. Из 30 пациентов, выписанных в 2014-2015 гг., остались в живых и не имели активности туберкулезного процесса 53,3%, они продолжали АРТ, содержание CD составляло 279,0 кл/мкл – 22,6% вирусная нагрузка была менее 50 РНК-копий/мл. Умерли 10 (33,3%) человек, в том числе трое – от туберкулеза. Из 27 лиц, выписанных в 2016-2018 гг., 20 (74,1%) завершили противотуберкулезную химиотерапию и не имели признаков активности туберкулеза, из них 90,0% не прерывали АРТ, содержание CD4 составляло 369,0 кл/мкл – 17,8%, у 88,9% вирусная нагрузка не превышала 50 РНК-копий/мл. Умерли шестеро (22,2%): двое – от МРТБ, и четверо – от ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Выводы. После начала АРТ больным ко-инфекцией

ТБ/ВИЧ с количеством CD4 менее 100 кл/мкл развитие воспалительного СВИС диагностировано у 34,5% человек, в 85,4% случаев происходило обострение туберкулеза. Госпитальная летальность составляла 14,4%, в структуре причин смерти 70% занимал СВИС. На амбулаторном этапе основной причиной смерти было прогрессирование туберкулеза и других ВИЧ-ассоциированных инфекций, чему способствовало наличие мультирезистентности МБТ, угнетение Т-хелперного звена иммунитета и низкая приверженность к АРТ. Наибольшее количество выживших и эффективный рост CD4 наблюдался среди пациентов последнего, наиболее короткого, периода наблюдения, что свидетельствует о возможности эффективного излечения туберкулеза и контроля над ВИЧ-инфекцией даже при изначально тяжелом иммунодефиците. Условиями благоприятного исхода является адекватная противотуберкулезная и антиретровирусная терапия, приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, антиретровирусная терапия.

E.V. Korzh¹, N.A. Podchos², L.V. Striga², T.S. Izvekova³, N.A. Malyavko⁴

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

²Republican Clinical Tuberculosis Hospital, Donetsk

³Municipal Tuberculosis Dispensary, Donetsk

⁴Municipal Tuberculosis Dispensary, Makeyevka

INFLUENCE OF ANTIRETROVIRAL THERAPY ON THE STATE OF PATIENTS WITH CO-INFECTION TUBERCULOSIS/HIV WITH ADVANCE IMMUNOSUPPRESSION AT DIFFERENT STAGES OF OBSERVATION

The aim of the study was to assess an influence of antiretroviral therapy in tuberculosis/HIV co-infected patients with advanced immunosuppression on different periods of observation.

Materials and methods. One hundred thirty nine tuberculosis/HIV co-infected patients, which were treated in the Donetsk Republican clinical tuberculosis hospital in 2011-2018, were inspected. All patients had CD4 count less than 100 cells/mm³ (median 33,2 cells/mm³ – 4,2%). The antituberculosis and antiretroviral therapy including 2 nucleotide/nucleoside and 1 non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor was administered. The fate of 28 patients who left the hospital was traced. The observation period was from January 2011 for May 2019.

Results and discussion. The ART joining was accompanied by development of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in 34,5% patients, in 85,4% patients there was aggravation of tuberculosis. Hospital lethality was 14,4% (20 patients), in 14 (70,0%) persons the main cause of death was IRIS. 71,2% patients were discharge from the hospital for ambulatory treatment and 6,5% completed full course of the chemotherapy. From 32 the persons who were discharge from the hospital in 2011-2013, the five (15,6%) survived. They did not interrupt ART, the medians of CD4 count was 502,0 cells/mm³ – 28,5%, the viral load was less than 50 RNA-copies/ml. 22 (68,7%) patients died, from them 9 (40,6%) – during the first year, the main reason of death was tuberculosis – 63,6% cases. From 30 the patients discharged in 2014-2015, 53,3% remained living and had not activity of the

tuberculosis, they continued ART, CD4 count was 279,0 cells/mm³ – 22,6% the viral load was less than 50 RNA-copies/ml.

10 (33,3%) persons died (three – from tuberculosis). From 27 the persons discharged in 2016-2018 20 (74,1%) completed a antituberculosis chemotherapy and had not the activity of tuberculosis, from them 90,0% did not interrupt ART, the maintenance CD4 count was 369,0 cells/mm³ – 17,8%, in 88,9% the viral load did not exceed 50 RNC- RNA-copies/ml. Six (22,2%) persons died: two – from MRTB, and four – from the HIV-associated diseases.

Conclusions. IRIS was diagnosed in 34,5% of tuberculosis/HIV co-infected patient with advanced immunosuppression started with ART, there was aggravation of tuberculosis in 85,4% cases. Hospital lethality was 14,4%, 70% of death reasons was occupied by IRIS. On an ambulatory stage the main cause of death was tuberculosis and other HIV-associated infections, they progressed because MBT multiply drug resistance, CD4 immunosuppression and low adherence to the ART. Most of surviving and effective CD4 growth was observed among the patients of last, most short, period, that testifies to possibility of effective recovery from tuberculosis and control HIV-infection despite initially advanced immunodeficiency. Adequate antituberculosis and antiretroviral therapy, adherence of patients to medical treatment are the main conditions for positive outcome.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, antiretroviral therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Унифицированный клинический протокол оказания медицинской помощи «ВИЧ-инфекция у взрослых и подростков». Приказ МЗ ДНР № 1374 от 07.08.2018 г. URL: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi>
2. Кравченко А.В., Зимина В.Н. Антитретовирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (обзор литературы). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2012; (1): 15-22.
3. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D., Borand L. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *Engl. J. Med.* 2011; 365 (16): 1471-1481.
4. Корж Е.В., Подчос Н.А., Извекова Т.С., Малявко Н.А. Антитретовирусная терапия у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом с глубокой иммуносупрессией. Университетская клиника. 2017; 25 (4): 95-100.
5. van Bilsen, Ward P.H.; van den Berg, Charlotte H.S.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS.* 2017; 31 (10): 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.
6. Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl).* 2015; 7:49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328
7. Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ-инфекция. Инфекция и иммунитет. 2016; 6 (1): 81-86.
8. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л., Торопов С.Э., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВАРТ. Часть 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015; 7 (3): 48-55. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55
9. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк; 2006. 214.

REFERENCES

1. Unifitsirovannyi klinicheskii protokol okazaniya meditsinskoj pomoshchi «VICH-infektsiya u vzroslykh i podrostkov». Prikaz MZ DNR № 1374 ot 07.08.2018 g. URL: <http://mzdnr.ru/doc/prikaz-ob-utverzhenii-unificirovannogo-klinicheskogo-protokola-okazaniya-medicinskoj-pomoshchi> (in Russian).
2. Kravchenko A.V., Zimina V.N. Antiretrovirusnaya terapiya u bol'nykh VICH-infektsiei i tuberkulezom (obzor literatury). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2012; (1): 15-22 (in Russian).
3. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D., Borand L. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *Engl. J. Med.* 2011; 365 (16): 1471-1481.
4. Korzh E.V., Podchos N.A., Izvekova T.S., Malyavko N.A. Antiretrovirusnaya terapiya u VICH-infitsirovannykh bol'nykh tuberkulezom s glubokoi immunosupressiei. *Universitetskaya klinika.* 2017; 25 (4): 95-100 (in Russian).
5. van Bilsen, Ward P.H.; van den Berg, Charlotte H.S.B. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *AIDS.* 2017; 31 (10): 1415-1424. doi: 10.1097/QAD.0000000000001492.
6. Walker N.F., Scriven J., Meintjes G., Wilkinson R.J. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients. *HIV AIDS (Auckl).* 2015; 7:49-64. doi: 10.2147/HIV.S42328
7. Mordyk A.V., Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Vliyanie immunogo statusa, stadii i terapii VICH-infektsii na iskhod stacionarnogo etapa lecheniya u patsientov s sochetannoi patologiei TB/VICH-infektsiya. *Infektsiya i immunitet.* 2016; 6 (1): 81-86 (in Russian).
8. Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskii S.L., Toropov S.E., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. Prichiny neblagopriyatnykh iskhodov u bol'nykh s VICH-infektsiei, primavshikh VART. Chast' 1. VICH-infektsiya i immunosupressii. 2015; 7 (3): 48-55. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-48-55 (in Russian).
9. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuterno biostatistiki. Analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. Donetsk; 2006. 214 (in Russian).

УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1
DOI: 10.26435/UC.V011(38).697

Е.Г. Ляшенко, И.В. Мухин

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

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ ДОНБАССА, СТРАДАЮЩИХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Доминирующей концепцией прогрессирующего хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не зависимо от ее происхождения является самоподдержание хронического воспаления [7]. В этом контексте рассматриваются две параллельно существующие гипотезы. Согласно одной из них, хроническое неспецифическое респираторное воспаление ведет к формированию основных морфологических и функциональных проявлений ХОБЛ. Вторая базируется на возникновении и самоподдержании аутоиммунных реакций, направленных против структур респираторного аппарата [5].

Пылевая ХОБЛ у горнорабочих угольных шахт Донбасса занимает около 10-19% всех случаев ХОБЛ [8]. Для ее развития важное значение имеют стаж работы и концентрация поллютантов в воздухе рабочей зоны (т.е. суммарная нагрузка), химический состав, физические, биологические свойства промаэрозоля, длительность импрегнации пыли, возраст работника, курение [6]. Присутствие одновременно промышленного аэрозоля и других неблагоприятных факторов производственной среды увеличивает вероятность развития профессиональной ХОБЛ. Физические перегрузки или высокая температура окружающей среды существенно увеличивают минутный объем дыхания и поступление патогенных частиц в бронхи и легкие [7].

Цель работы заключалась в анализе влияния трех режимов терапии на показатели активности системного воспалительного ответа у горнорабочих угольных шахт Донбасса, страдающих пылевой ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 148 больных ХОБЛ пылевой этиологии, которые находились на лечении в Республиканском центре профпатологии и реабилитации МЗ ДНР с 2006 по 2017 год.

Верификация ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критери-

ями GOLD. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1)/функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)<70%, прирост ОФВ1<12% и < 200 мл при проведении пробы с короткодействующим бета-2 агонистом.

Критериями включения были: мужчины в возрасте от 35 до 60 лет; стаж работы в подземных условиях 10 и более лет; согласие участвовать в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2017); пациенты 2-ой и 3-ей стадий заболевания в фазе обострения; присутствие 2 и более признаков обострения ХОБЛ (усиление одышки, повышение продукции мокроты или ее гнойности); наличие сопутствующей дислипидемии.

Критерии исключения: наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, туберкулеза легких, онкологических заболеваний, тромбозов ветвей легочной артерии, эпилептиформных судорожных приступов, клаустрофобии; аллергический ринит; признаки декомпенсации легочного сердца; пациенты, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания; почечная недостаточность, тяжелая патология печени, артериальная гипертензия, неконтролируемая терапией, сердечная недостаточность III-IV функционального класса; лечение ингаляционными или системными кортикостероидами в течение 2-х предшествующих месяцев.

Пациенты, включенные в исследование, методом случайной выборки были распределены в 3 группы наблюдения, статистически гомогенные по полу ($\chi^2=0,28$, $p=0,70$), возрасту ($t=0,39$, $p=0,88$), длительности и тяжести заболевания

($t=0,91$, $p=0,16$ и $\chi^2=0,47$, $p=0,52$ соответственно). 1-я ($n=25$) включала пациентов, которые кроме базисного лечения получали сеансы гипербарической оксигенации (ГБО), 2-я ($n=32$) – беклометазон дипропионат в дозе 800 мкг/сутки, в 3-ю ($n=33$) группу вошли пациенты, получавшие только базисную терапию, которая предусматривала использование бронхолитика тиотропия бромида, антибиотиков (при наличии признаков бронхиальной инфекции). При необходимости пациенты использовали сальбутамол в режиме «по требованию».

Исследование сывороточных концентраций цитокинов – интерлейкина 1Р и интерлейкина 8 (ИЛ-1Р и ИЛ-8) проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) на анализаторе RT-2100С (Китай).

Концентрацию фактора некроза опухоли (ФНО- α) определяли при помощи реагентов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия), гранулоцит-колониестимулирующего фактора при помощи набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01.

Сеансы ГБО проводились в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопреции 30-40 мин.

Оценка клинических симптомов и переносимости терапии больными ХОБЛ в фазе обострения проводилась при поступлении в стационар, через 7 и 14 дней от ее начала.

Параметры, полученные у больных ХОБЛ сравнивали с аналогичными у 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Цифровые данные представлены как средние значения и их ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий одноименных количественных показателей оценивалось при помощи парного t – критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали критерий χ^2 . Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обострение ХОБЛ при исходном исследовании характеризовалось повышением уровня провоспалительных цитокинов во всех группах больных без наличия достоверных различий между группами (см. табл.).

Таблица.
Динамика содержания уровня провоспалительных цитокинов в процессе курсового лечения ($M \pm m$)

Цитокины	Здоровые ($n=30$)	Группы больных		
		1-я ($n=25$)	2-я ($n=32$)	3-я ($n=33$)
ИЛ-1Р, пкг/мл				
исходно		199,45 \pm 5,31*	201,34 \pm 5,27*	203,85 \pm 5,48*
через 7 дней	8,65 \pm 1,52	105,61 \pm 5,14* $\&$	116,74 \pm 5,38* $\&$	121,48 \pm 5,75* $\Delta\phi\&$
через 14 дней		41,23 \pm 4,82* \S	49,43 \pm 4,73* $\# \S$	57,80 \pm 4,92* $\Delta\phi \S$
ФНО-α, пкг/мл				
исходно		178,23 \pm 6,34*	181,52 \pm 6,41*	173,84 \pm 6,58*
через 7 дней	7,12 \pm 1,13	106,43 \pm 5,88* $\&$	109,38 \pm 5,61* $\&$	119,71 \pm 5,93* $\Delta\phi\&$
через 14 дней		39,44 \pm 5,24* \S	45,27 \pm 5,25* $\# \S$	49,37 \pm 5,81* $\Delta \S$
ИЛ-8, пкг/мл				
исходно		161,12 \pm 5,78*	163,24 \pm 5,83*	169,21 \pm 5,94*
через 7 дней	13,41 \pm 1,49	99,74 \pm 5,25* $\&$	103,81 \pm 5,74* $\# \&$	119,38 \pm 5,72* $\Delta\phi\&$
через 14 дней		65,74 \pm 5,27* \S	69,83 \pm 5,46* $\# \S$	74,32 \pm 5,62* $\Delta\phi \S$

Примечание: * – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; # – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; Δ – различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ϕ – различия между аналогичными показателями у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны; $\&$ – различия между исходными показателями и через 7 дней статистически достоверны; \S – различия между исходными показателями и через 14 дней статистически достоверны.

Терапия противовоспалительными средствами оказывала положительное влияние на интенсивность регрессирования уровня провоспалительных цитокинов [10], однако полученные результаты в группах были различными. Так, у больных, получавших в комплексном лечении обострения заболевания ГБО, уровень ИЛ-1Р к 7 дню лечения снизился с $199,45 \pm 5,31$ до $105,61 \pm 5,14$ пкг/мл (на 47,0%, $p < 0,001$), а к 14 дню – в 4,8 раза и составил в целом по группе – $41,23 \pm 4,82$ пкг/мл ($p < 0,001$). Несмотря на значительное и достоверное снижение ИЛ-1Р к окончанию курсового лечения содержание его в крови оставалось достоверно повышенным по сравнению с таковым в группе контроля. Одновременно с этим было отмечено, что на фоне лечения ГБО уменьшалась активация ФНО- α на 7 сутки с $178,23 \pm 6,34$ до $106,43 \pm 5,88$ пкг/мл (на 40,3%, $p < 0,001$) и до $39,44 \pm 5,24$ пкг/мл на 14 сутки лечения, оставаясь повышенной почти в 5,4 раза по сравнению с группой контроля. К окончанию курсового лечения ГБО содержание в крови ИЛ-8 снизилось с $161,12 \pm 5,78$ до $65,74 \pm 5,27$ пкг/мл или в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными.

Включение в комплексную терапию беклометазон дипропионата при обострении заболевания способствовало снижению всех провоспалительных цитокинов, однако их депрессия была менее выражена по сравнению с больными 1-ой группы. Так, ИЛ-1Р к 7 дню лечения снизился с $201,34 \pm 5,27$ до $116,74 \pm 5,38$ пкг/мл (на 42,0%, $p < 0,001$), к 14 дню – в 4,1 раза и составил $49,43 \pm 4,73$ пкг/мл ($p < 0,001$), оставаясь повышенным по сравнению с контрольной группой в 5,7 раза ($p < 0,001$). После проведенной терапии беклометазоном дипропионатом к 7-у и 14-у дням лечения произошло высоко достоверное ($p < 0,001$) снижение уровня экспрессии ФНО- α на 39,7% и 75,1% соответственно. Несмотря на значительное снижение активности ФНО- α , содержание этого цитокина в крови оставалось достоверно повышенным в 6,4 раза по сравнению с группой контроля.

У больных 3-ей группы, получавших только базисное лечение отмечено снижение активации всех провоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-1Р к 7-у дню лечения снизился с $203,85 \pm 5,48$ до $121,48 \pm 5,75$ пкг/мл (на 40,4%, $p < 0,001$), к 14-у дню в 3,5 раза и составил в целом по группе $57,8 \pm 4,92$ пкг/мл ($p < 0,001$). Одновременно с этим было отмечено, что на фоне базисной терапии уменьшалась активность ФНО- α на 7-е сутки с $173,84 \pm 6,58$ до $119,71 \pm 5,93$ пкг/мл (на 31,1%, $p < 0,001$), и до $49,37 \pm 5,81$ пкг/мл на 14-е сутки лечения, оставаясь повышенной в 6,9 раза по сравнению с группой контроля. По завер-

шению курсового лечения содержание в крови ИЛ-8 снизилось с $169,21 \pm 5,94$ до $74,32 \pm 5,62$ пкг/мл или в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными.

Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к ускорению прогрессирования бронхолегочного патологического процесса и вторичному вовлечению в процесс других висцеральных органов. В качестве одного из механизмов вовлечения внутренних органов рассматривается полиорганная аутоиммунная реакция с формированием антител, направленных против не только структур респираторного аппарата, но и оболочек сердца, щитовидной железы, суставов, эндокринных органов [9]. Рассмотрение данной проблемы с такой позиции позволяет лучше понять происхождение не только полиорганной, но и ухудшение течения (утяжеление) сочетанной (полиморбидной) патологии у больных ХОБЛ. Именно поэтому, превентивное обострений является одной из важнейших задач ведения больных ХОЗЛ. В этой связи, подавление и реактивация воспаления является одним из главных патогенетических направлений лечения такой категории больных. Вместе с тем, если снижение активности системной воспалительной неспецифической реакции во многом осуществимо благодаря современным методам антиинфламаторного лечения, то влияние терапии на аутоиммунный компонент воспаления во многом остается мало изученным [4].

Присутствие дислипидемии является одним из важных патогенетических механизмов, позволяющим с одной стороны активировать неспецифическое воспаление, а, с иной, участвовать в инициации атеросклеротического поражения жизненно важных органов, в первую очередь миокарда и, тем, самым, вносить дополнительную лепту в процессы формирования сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца, как важнейших экстрапульмональных факторов прогрессирования ХОБЛ.

Несколько иначе обстоит дело с ХОБЛ производственной этиологии. При профессиональной ХОБЛ частички пыли могут рассматриваться в качестве триггера возникновения и поддержания воспаления [3]. Длительное, в течение десяти и более лет, воздействие газов, паров, пыли, дымов на эпителий дыхательных путей приводит первоначально к перегрузке мукоцилиарного аппарата, замедлению/остановке мукоцилиарного транспорта с нарушением респираторного клиренса. Это облегчает/ускоряет поступление агрессивных компонентов пыли в дистальные отделы респираторного тракта, где они в последующем повреждают эпителиальные клетки, альвеолоциты, иницируя хроническое

интерстициальное воспаление. Другой путь активации/самоподдержания воспалительной реакции в этом случае заключается в непосредственном захвате частиц пыли или жидкостного аэрозоля макрофагами [2]. Невозможность эрадикации пыли, попавшей в легкие, приводит с одной стороны к возникновению механизмов системной защиты (например, развитие пневмосклероза склероза), а, с другой, к возникновению и самоподдержанию аутоиммунных реакций, результатом которых является диффузный склеротический процесс и постепенная утрата дыхательной поверхности [1, 4].

ВЫВОДЫ

1. У горнорабочих угольных шахт с пылевой ХОБЛ и дислипидемией развивается гиперактивация глобального воспалительного ответа, причем, последний является одним из факторов, инициирующих появление и прогрессирование атеросклероза.

2. ГБО как компонент комплексной краткосрочной лечебно-реабилитационной программы позволяет достоверно снизить активность системного воспаления даже более эффективно, чем ингаляционная терапия глюкокортикоидными гормонами.

Е.Г. Ляшенко, И.В. Мухин

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

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СИСТЕМОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ ДОНБАССА, СТРАДАЮЩИХ ПЫЛЕВОЙ ХОБЛ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Цель исследования заключалась в анализе влияния трех режимов терапии на показатели активности системного воспалительного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии с дислипидемией. У больных установлена гиперактивность системного воспалительного ответа. Гипербарическая оксигенация как компонент комплексной краткосрочной лечебно-реабилитационной

программы позволяет достоверно уменьшить активность системного воспаления более эффективно, чем ингаляционная терапия бета-2 агонистами и глюкокортикоидными гормонами.

Ключевые слова: активность системного воспалительного ответа, хроническая обструктивная болезнь легких пылевой этиологии с гиперлипидемией, гипербарическая оксигенация.

E.G. Lyashenko, I.V. Mukhin

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

DYNAMICS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE ACTIVITY UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT IN DONBASS MINING COAL MINES SUFFERING DUST COPD WITH DYSLIPIDEMIA

The aim of the study was to analyze the effect of three modes of therapy on the indicators of the activity of the systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology with dyslipidemia. The patients were found to have hyperactivity of the systemic inflammatory response. Hyperbaric oxygenation as a component of a complex short-term

treatment and rehabilitation program can reliably reduce the activity of systemic inflammation more effectively than inhalation therapy with beta-2 agonists and glucocorticoid hormones.

Key words: activity of the systemic inflammatory response, chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology with hyperlipidemia, hyperbaric oxygenation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде. Вестник международной академии наук. 2019; 1: 48-55.
2. Бачинский О.Н., Бабкина В.И., Прибылов С.А. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии. Курский научно-практический вестник. 2011; 1: 26-30.

REFERENCES

1. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Yu. Adaptatsionnaya meditsina: strategiya psikhofiziologicheskogo prispособleniya cheloveka k kriticheski izmenennoi okruzhayushchei srede. Vestnik mezhdunarodnoi akademii nauk. 2019; 1: 48-55 (in Russian).
2. Bachinskii O.N., Babkina V.I., Pribylov S.A. Sistemnoe vospalenie pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh professional'noi i neprofessional'noi etiologii. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik. 2011; 1: 26-30 (in Russian).

3. Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Котова О.С., Пospelova Т.И., Герасименко О.Н. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016; 6: 681-693.
4. Николенко О.Ю., Ластков Д.О., Николенко В.Ю., Ляшенко Е. Г. Нарушения в иммунной системе у горнорабочих угольных шахт при пневмокониозе. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2017; 2: 93-96.
5. Николенко О.Ю. Аутоімунні реакції при розвитку пневмокониозу. Вісник гігієни та епідеміології. 2011; 1: 40-43.
6. Чучалин А.Г., Шпагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких М.: ГЭОТАР-МЕДИА. 2015: 293-338.
7. Васильева О.С., Гусаков А.А., Гущина Е.Е., Кравченко Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей. Пульмонология. 2013; 3: 49-55.
8. Darby A.C., Waterhouse J.C., Stevens V., Billings C.G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease among residents of an historically industrialised area. Thorax. 2012; 67 (10): 901-907.
9. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir. Med. 2013; 107 (9): 1376-1384.
10. Alif S.M., Dharmage S.C., Bowatte G. et al. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev. Respir. Med. 2016; 10 (8): 861-872.
3. Shpagina L.A., Shpagin I.S., Kotova O.S., Pospelova T.I., Gerasimenko O.N. Differentsirovannaya terapiya razlichnykh fenotipov khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul'monologiya. 2016; 6: 681-693 (in Russian).
4. Nikolenko O.Yu., Lastkov D.O., Nikolenko V.Yu., Lyashenko E. G. Narusheniya v immunnoi sisteme u gornorabochikh ugol'nykh shakht pri pnevmokonioze. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2017; 2: 93-96 (in Russian).
5. Nikolenko O.Yu. Autoimunni reaktsii pri rozvitku pnevmokoniozu. Visnik higieny ta epidemiologii. 2011; 1: 40-43 (in Ukrainian).
6. Chuchalin A.G., Shpagina L.A., Vasil'eva O.S. i dr. Professional'naya khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh M.: GEOTAR-MEDIA. 2015: 293-338 (in Russian).
7. Vasil'eva O.S., Gusakov A.A., Gushchina E.E., Kravchenko N.A. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh ot vozdeistviya proizvodstvennykh aerorozolei. Pul'monologiya. 2013; 3: 49-55 (in Russian).
8. Darby A.C., Waterhouse J.C., Stevens V., Billings C.G. et al. Chronic obstructive pulmonary disease among residents of an historically industrialised area. Thorax. 2012; 67 (10): 901-907.
9. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. Respir. Med. 2013; 107 (9): 1376-1384.
10. Alif S.M., Dharmage S.C., Bowatte G. et al. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev. Respir. Med. 2016; 10 (8): 861-872.

УДК 616.131.14-002.151:616.379-008.61+616.441-008.61]-085.
DOI: 10.26435/UC.V013(36).604

А.Д. Зубов, А.П. Зятева

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

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

В настоящее время актуален вопрос изучения аспектов коморбидности сахарного диабета (СД) и гипотиреоза. В большинстве исследований отечественных и зарубежных авторов отмечается, что гипотиреоз оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, функцию эндотелия и ухудшает течение артериальной гипертензии (АГ) у больных СД, способствуя более раннему развитию микро- и макроваскулярных осложнений [10, 17, 18, 23]. Частота гипотиреоза у больных СД значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным разных авторов, от 6,9 до 35,0%, субклинического – от 8,6 до 31,0% [24, 33]. Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данной научной проблемы и оптимизации лечения пациентов с полиэндокринной патологией.

Влияние тиреоидных гормонов на углеводный обмен неоднозначно. С одной стороны, тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на транскрипцию генов, стимулирующих глюконеогенез в печени, и не прямое – через симпатические волокна, иннервирующие гепатоциты. С другой стороны, тиреоидные гормоны являются синергистами инсулина по влиянию на периферические ткани, тетраiodтиронин (Т4) и триiodтиронин (Т3), стимулируют инсулинозависимый транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань, воздействуя на компоненты клеточной мембраны и регулируя экспрессию генов, влияющих на транспорт глюкозы. В скелетных мышцах индукция транспортера глюкозы 4 типа (ГЛЮТ-4) приводит к увеличению транспорта глюкозы в мышцы [21, 30].

Одним из значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий является АГ [28]. У больных СД частота АГ в два раза превышает общепопуляционные значения, составляя 10-30% у боль-

ных СД первого типа и 60-80% при СД второго типа [28, 32].

Сегодня в патогенезе развития поражения сердечно-сосудистой системы доминирующую роль отводят эндотелиальной дисфункции (ЭД). Эндотелиальные клетки сосудов выполняют не только барьерную, но и значимую эндокринную функцию, продуцируя различные биологически активные вещества: сосудорасширяющие и сосудосуживающие, про- и анти-тромботические факторы, активаторы и ингибиторы фибринолиза, факторы роста и пролиферации и др. Показана роль ЭД как патогенетического механизма и фактора риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. ЭД играет ключевую роль и в патогенезе сосудистых осложнений СД [1, 17, 18, 31].

В настоящее время получены данные о нарушении функции эндотелия на фоне гипотиреоза и сахарного диабета. Так, согласно исследованиям Л. Lekakis и соавт. [27], отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии не только у пациентов с уровнем тиротропного гормона (ТТГ) более 10 мкМЕ/мл и от 4 до 10 мкМЕ/мл, но и с так называемым высоконормальным ТТГ (2,01-4,0 мкМЕ/мл) по сравнению с контрольной группой (0,4-2,0 мкМЕ/мл). Уровень ТТГ отрицательно коррелировал с параметром эндотелий-зависимой вазодилатации. Обнаружены статистически значимо более высокие концентрации эндотелина-1, ингибитора активации плазминогена-1 у пациентов с гипотиреозом и положительная динамика данных показателей на фоне заместительной терапии левотироксином [14].

Подробнее следует остановиться на явлении микро-и макроангиопатии при сочетанной патологии: гипотиреоз и СД второго типа. С са-

мого начала развития СД воздействию высоких концентраций глюкозы подвергается в первую очередь эндотелий сосудов, являясь наиболее уязвимой мишенью в условиях гипергликемии и избытка питательных веществ. Высокая восприимчивость эндотелия к воздействию гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов не требуют присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы [28]. Поэтому в условиях гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов, вызывая дисфункцию этих клеток, характеризующуюся наличием дисбаланса между дилатацией и констрикцией сосудов, между активацией анти- и протромбогенеза, антипролиферацией и пролиферацией [3]. Данные условия способствуют развитию повреждения эндотелия.

При продолжительном повреждении, по мнению многих исследователей, эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония, инсульты, инфаркты и др.) [3, 9, 17, 20]. Повреждение эндотелия сосудов и обнажение субэндотелиальных слоев запускают реакции агрегации, свертывания, препятствующие кровопотере, спазм сосудов.

Установлено, что инициаторами повреждения эндотелия, активаторами реакций окислительного стресса являются полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) [5, 16]. В результате гипергликемии и изменения осмотических свойств крови ПМН при взаимодействии с рецепторами межклеточной адгезии прикрепляются к эндотелию сосудов. Миграция ПМН в субэндотелиальный слой с его повреждением возможна только в случае взаимодействия с рецептором кластера дифференцировки 31 (CD31). В результате изменения осмотических свойств и свободнорадикального окисления происходит ремоделирование цитоскелета [2, 9], повышение сосудистой проницаемости, особенно в области межклеточных контактов, – изменяются размеры межклеточных щелей. Вследствие вышеуказанных процессов ПМН попадают в субэндотелиальное пространство, преимущественно через эндотелиальные межклеточные соединения [5, 28].

На сегодняшний день механизм активации лейкоцитов является недостаточно изученным. Отмечено, что такую активацию вызывают продукты бактерий, компоненты системы комплемента, продукты липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, цитокины, изменение основных констант крови и другие факторы [15].

Известно, что мобилизация лейкоцитов в воспаленную ткань включает три фазы: отбор с помощью селектинов, плотную адгезию с помощью интегринов, трансмиграцию с помощью эндотелиального фактора адгезии тромбоцитов CD31 [10]. В начальной стадии процесса адгезии к эндотелию лейкоциты покидают осевой кровоток (маргинация лейкоцитов), происходит их роллинг вдоль эндотелия при участии селектинов. Селектины избирательно связывают сиализированные олигосахаридные эпитопы на поверхности лейкоцитов [29].

Адгезия ПМН к эндотелию осуществляется путем взаимодействия с рецепторами межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и CD31. Трансмембранная миграция ПМН возможна только в случае его взаимодействия с рецептором CD31 с последующей передачей сигналов внутрь клетки, изменением её формы и функций. ПМН выделяют ряд протеолитических ферментов, в результате чего происходит активация фибробластов, тканевых макрофагов – осуществляется катаболизм коллагена [6]. Проникновение ПМН в субэндотелиальный слой и обнажение субэндотелиального слоя делают возможной дальнейшую миграцию в патологический очаг тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и ряда других структур, а также интенсивную миграцию моноцитов крови и их трансформацию в зрелые макрофаги. Таким образом, популяция тканевых макрофагов пополняется за счет притока из крови моноцитов и, следовательно, усиливается воспалительная реакция [13]. Также миграция ПМН в субэндотелиальный слой активирует дегрануляцию лаброцитов, базофилов, одновременно в данных клетках активируется синтез производных ненасыщенных жирных кислот – простагландинов, лейкотриенов, простацклинов и тромбоксана. Лаброциты обеспечивают синтез цитокинов, которые играют важную роль в развитии сосудистых реакций и сокращении гладких мышц внутренних органов при развитии воспалительного процесса.

Важно отметить, что структура эндотелия различна в разных органах; таким образом, наиболее подверженными повреждению являются органы, которые кровоснабжаются за счет синусоидных капилляров, поскольку в них прерывается базальная мембрана, а также органы с фенестрированным эндотелием [6]. В данных условиях в большей степени подвержены повреждению гепатоциты. Известно, что при сочетанной патологии (СД2 и гипотиреоз) в печени нередко наблюдаются явления стеатогепатоза [22]. Вероятно, что в данных условиях развитию стеатогепатоза способствует активация рецепторов CD31, активированные ПМН повреждают эндо-

телей, проникают в субэндотелиальный слой и инициируют развитие воспалительной реакции. Кроме того, печень является наиболее подверженной воздействию ПМН при их взаимодействии с CD31, что объясняется не только гистологическими особенностями строения сосудов печени, но и высокой плотностью расположения рецепторов трансмиграции. Таким образом, субэндотелиально проникают ПМН (активируют реакции свободнорадикального окисления, способны к выделению протеолитических ферментов), моноциты (под воздействием воспалительных цитокинов дифференцируются в тканевые макрофаги), тромбоциты (важно, что рецептор CD31 отвечает не только за трансмиграцию ПМН, но и является фактором адгезии тромбоцитов, таким образом, повышаются шансы развития «сладж»-феномена), а также липопротеиды низкой и очень низкой плотности, что способствует развитию атеросклероза и стеатогепатоза [7, 22, 30, 34].

Также выявлено влияние гипотиреоза на развитие ретинопатии с неоваскуляризацией сетчатки у больных СД второго типа в группе пациентов с гипотиреозом, причем обнаружена зависимость ее тяжести от уровня ТТГ [25, 27].

Рецепторы трансмиграции, прежде всего рецепторы CD31, являются важным звеном развития патологического процесса. В результате анализа литературных данных было выяснено, что данные рецепторы ингибируются под влиянием тиреоидных гормонов (в основном Т3 и Т4). Таким образом, гипотиреоз, способствуя активации рецепторов трансмиграции, способствует развитию каскада вышеописанных патологических реакций, ведущих к поражению кровеносных сосудов у больных СД.

Известно, что не у всех пациентов с СД второго типа определяются клинические и лабораторные признаки гипотиреоза. Однако практически у всех таких пациентов при проведении ультразвукового исследования выявляются структурные изменения в щитовидной железе, что позволяет заподозрить функциональные нарушения. В свою очередь, ряд симптомов у больных СД второго типа может быть обусловлен тиреоидной дисфункцией или нарушением обмена тиреоидных гормонов, что в значительной степени влияет на качество жизни пациентов, их общее состояние и работоспособность [18-19]. Данная гипотеза подтверждается следующим: у пациентов с нормальным уровнем тиреоидных гормонов и измененной морфологической картиной щитовидной железы наблюдается ряд симптомов, характерных для гипотиреоза (сонливость, снижение общей работоспособности, слабость). Также для данной катего-

рии пациентов характерно наличие нарушения обмена веществ, часто выявляется дислипидемия, метаболический синдром, нарушение менструального цикла и т.д., характерна одутловатость лица, пастозность мягких тканей (микседематозный отек), макро- и микроангиопатия с набуханием сосудов микрогемодиализаторного русла, вследствие чего увеличивается общее периферическое сопротивление сосудов, что подтверждается повышением диастолического давления. Однако следует отметить, что большинство этих симптомов не являются специфичными для дисфункции щитовидной железы и могут быть обусловлены другими причинами.

Проведенный анализ свидетельствует, что актуальным направлением для дальнейших исследований является изучение особенностей активации ПМН и возможность ингибирования трансмембранной миграции ПМН путем воздействия на рецептор межклеточной адгезии CD31.

Данное предположение подтверждается следующим: в исследовании С.Г. Касаткиной [9, 10] была изучена динамика показателей молекул межклеточной адгезии ICAM-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия VCAM-1 и толщины комплекса интима-медиа у больных СД второго типа на фоне естественного течения гипотиреоза и заместительной терапии. В группе больных, получавших левотироксин в течение 1 года, уровень VCAM-1 и толщина комплекса интима-медиа достоверно уменьшились по сравнению с группой динамического наблюдения [10]. Полученные в исследовании данные позволяют объяснить феномен улучшения состояния микрогемодиализаторного русла при заместительной терапии тиреоидными гормонами у пациентов с гипотиреозом и сахарным диабетом второго типа и ухудшение течения сахарного диабета при сопутствующей тиреоидной патологии. Таким образом, допустимо предположить, что коррекция тиреоидного статуса является необходимой у данной группы пациентов [28].

В результате проведенного анализа литературы установлено, что даже в случае подтвержденной тиреопатии, сопровождающейся гипотиреозом, у больных СД второго типа применение препаратов, нормализующих уровень тиреоидных гормонов, не является общепринятым. Основной причиной этого является гипергликемический эффект тиреоидных гормонов, что, по мнению некоторых авторов [2], усугубляет течение СД второго типа. При эутиреозе прием препаратов тиреоидных гормонов большинство исследователей считают нецелесообразным [19, 24].

Следует отметить, что тиреоидные гормоны могут выступать как синергистами инсулина по влиянию на периферические ткани, способствуя проникновению глюкозы в клетку, так и его антагонистами, активируя расщепление гликогена и глюконеогенез в печени [18, 20, 21, 28].

В единичных исследованиях описаны механизмы влияния тиреоидных гормонов на морфофункциональное состояние печени. В частности, показано, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в метаболизме липидов печени через регуляцию липогенеза и скорости β -окисления. При гипотиреозе отмечено снижение липолиза и уменьшение поглощения печенью свободных жирных кислот, образовавшихся из триглицеридов жировой ткани. Кроме того, гормоны щитовидной железы опосредованно, через адипонектин, влияют на накопление жира в печени [20, 21, 28]. Было доказано, что эффекты гормонов щитовидной железы реализуются через специфические рецепторы: альфа-рецептор тиреоидных гормонов ($\text{THR}\alpha$), который экспрессируется повсеместно и $\text{THR}\beta$ – в основном в печени, головном мозге и почках [28]. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции экспрессии генов гепатоцитов, участвующих в глюконеогенезе, метаболизме гликогена и реализации эффектов инсулина. Снижение экспрессии коактиватора гамма-рецептора, активируемого фактором пролиферации пероксисом 1α ($\text{PGC-1}\alpha$), на фоне гипотиреоза приводит к повышению внутриклеточного содержания липидов и замедлению β -окисления [21].

Таким образом, с целью восстановления нормального функционирования эндотелия и замедления развития стеатогепатоза актуальным является ингибирование рецепторов CD31. При использовании тиреоидных гормонов в качестве ингибитора CD31 прогнозируется активация расщепления гликогена в печени и переход на глюконеогенез. На основании вышеописанных механизмов можно предположить, что в случае наличия стеатогепатоза в первую очередь расщеплению подвергнутся жировые капли в гепатоцитах, что обусловлено прицельным воздействием тиреоидных гормонов на CD31 и переходом на бета-окисление жирных кислот.

На сегодняшний день описано ингибирование CD31 с помощью специфических моноклональных антител и рекомбинантных белков. Данная коррекция трансэндотелиальной миграции нежелательна ввиду того, что блокируются все рецепторы CD31, без возможности диссоциации в случае потребности [22].

Также существует возможность ингибирования трансэндотелиальной миграции ПМН без взаимодействия с CD31 путем блока-

ды CD177. Для данных исследований были использованы ингибитор сериновых протеаз 4-бензолсульфонилфторид гидрохлорид (АЕВ-SF) и ингибиторы образования эндоцитозных пузырьков (Filipin III и Dynasore). Однако важно отметить, что минусом данного воздействия является то, что, кроме ПМН, с CD31 взаимодействуют другие клеточные структуры: лимфоциты, макрофаги, гистиоциты, а также тромбоциты. В результате взаимодействия с описанными клеточными структурами будет активировано повреждение эндотелия [30].

С целью качественной коррекции экспрессии CD31 необходимо учитывать уже известные на сегодняшний день особенности его морфологической структуры.

Важным субстратом коррекции клеточного сигнала являются клеточные рецепторы, из которых состоит молекула CD31. Активация клеток крови и сосудов строго контролируется тонким балансом между рецепторами, содержащими иммунорецепторные мотивы активации тирозина (ITAM) и иммунорецепторные ингибирующие мотивы на основе тирозина (ITIM). Молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 рецептора CD3131 (PECAM-1) представляет собой двойной ITIM-содержащий рецептор суперсемейства Ig. За счет фосфорилирования ITIM-рецепторов возможно ингибирование ITAM-индуцированной активации тромбоцитов, В-клеток, Т-клеток, ПМН и тучных клеток. Ингибирующие свойства PECAM-1 требуют фосфорилирования обоих ITIM-рецепторов, которые содержат остатки тирозина в положениях 663 (VQY663TEV) и 686 (TVY686SEV) и рекрутирование SHP-2 (протеинтирозинфосфатаза-2). PI3K осуществляет фосфорилирование N-концевого домена ITIM, от чего зависит дальнейшее рекрутирование SHP-2 и активация сигнальных путей Btk (тирозинкиназа Брутона) и Csk (С-терминальная Src киназа). Csk и SH2 связываются непосредственно с PECAM-1 pY686, Btk связывается с PECAM-1 Y663 pY686 [34].

Для ингибирования трансэндотелиальной миграции ряда клеточных структур, обусловленной экспрессией PECAM-1, необходима активация фосфоинозитид-3-киназного сигнального пути PI3K с фосфорилированием ITIM-рецепторов PECAM-1, что препятствует активации Btk, Csk, SH2 и последующей ITAM-опосредованной трансэндотелиальной миграции. Важно отметить, что на данный момент не существует препаратов, активирующих данный сигнальный путь, однако известно, что в организме активация PI3K зависит от тиреоидных гормонов [7].

В результате анализа литературы было выявлено, что СД2 часто сочетается с субклиническим гипотиреозом. Допустимо предположить, что с целью коррекции эндотелиальной дисфункции и предупреждения развития микро- и макроваскулярных осложнений гормонов у пациентов с СД2 с сопутствующим субклиническим гипотиреозом целесообразно применение тиреоидных гормонов и их аналогов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что эндотелиальная дисфункция является одним из главных звеньев патологического процесса при СД второго типа и гипотиреозе. Допустимо предположить, что наиболее эффективная коррекция эндотелиальной дисфункции при СД2 и гипотиреозе возможна в результате ингибирования молекулы CD31 путем заместительной гормонотерапии аналогами тиреоидных гормонов.

А.Д. Зубов, А.П. Зятыева

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

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВАСКУЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

В настоящее время актуален вопрос изучения аспектов коморбидности сахарного диабета и гипотиреоза. Гипотиреоз оказывает дополнительное отрицательное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, функцию эндотелия, течение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и способствует более раннему развитию микро- и макроваскулярных осложнений.

Одним из ведущих факторов развития данных осложнений является эндотелиальная дисфункция, которая обусловлена активацией инициаторов повреждения эндотелия – полиморфноядерных нейтрофилов. В результате гипергликемии и изменения осмотических свойств крови полиморфноядерные нейтрофилы при взаимодействии с рецептора-

ми межклеточной адгезии прикрепляются к эндотелию сосудов. Миграция полиморфноядерных нейтрофилов в субэндотелиальный слой с его повреждением возможна только в случае взаимодействия с рецептором CD31.

Допустимо предположить, что наиболее эффективная коррекция эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете второго типа и гипотиреозе возможна в результате ингибирования рецептора CD31. В качестве ингибитора возможно использование тиреоидных гормонов и их аналогов, что требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, эндотелиальная дисфункция, гипотиреоз, CD31, тиреоидные гормоны.

Zubov A.D., Zyatjeva A.P.

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

MECHANISMS OF VASCULOPATHY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND HYPOTHYROIDISM AND POSSIBLE WAYS OF ITS CORRECTION

Nowadays the aspects of diabetes mellitus and hypothyroidism comorbidity studies are relevant. Hypothyroidism has additional adverse effect on the figures of carbohydrate and lipid metabolism, function of endothelium, the course of arterial hypertension in the patients suffering from diabetes mellitus and contributes to the earlier development of micro- and macrovascular complications.

One of the leading factors of this kind of complication development is endothelial dysfunction caused by activation of initiators of endothelium damage – polymorphonuclear neutrophils. As a result of hyperglycemia and change of osmotic qualities of blood polymorphonu-

clear neutrophils interacting with the receptors of intercellular adhesion are affixed to the endothelium of vessels. Migration of polymorphonuclear neutrophils to the subendothelial layer with its damage is possible only in case of interaction with the receptor CD31.

It is permissible that the most effective correction of endothelial dysfunction in type 2 diabetes and hypothyroidism is possible as a result of CD31receptor inhibition. thyroid hormones can be used as inhibitor. This point needs further research.

Key words: type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, hypothyroidism, CD31, thyroid hormones.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 429-435.
2. Астахов Ю.С., Залеская А.Г., Карпова И.А. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию. Клиническая офтальмология. 2005; 6 (3): 110-114.
3. Афонин А.А., Комкова М.В., Галкина Г.А., Морозова Н.В. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков и ее роль в формировании диабетической периферической полинейропатии. Сахарный диабет. 2009; 1: 29-32.
4. Ахмалтдинова Л.Л. Клинические приложения проточной цитометрии. Медицина и экология. 2015; 3 (76): 26-33.
5. Берстнева С.В. Эпидемиологические аспекты коморбидной патологии – сахарный диабет и первичный гипотиреоз. Eruditio Juvenium. 2020; 8 (2): 154-163. doi: 10.23888/HMJ202082154-163.
6. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). Артериальная гипертензия. 2017; 23 (2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
7. Глушаков, Р. И., Прошин, С. Н., Тапильская, Н. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. Гены и клетки. 2011; 6 (4), 26-33.
8. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Карапыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляция углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией. Рос. мед.-биол. вестн. 2011; 4: 1-4.
9. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Фундаментальные исследования. 2011; 7: 248-252.
10. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Влияние заместительной терапии субклинического гипотиреоза у больных сахарным диабетом 2-го типа на маркеры риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Тер. арх. 2012; 11: 47-50.
11. Козловский В. И., Акулёнок А. В. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2005; 4 (2): 5-13.
12. Орлова М.М., Родионова Т.И. Функциональное состояние почек у больных манифестным гипотиреозом. Саратов. науч.-мед. журн. 2012; 2: 333-338.
13. Парохонский А.П. Участие моноцитов-макрофагов в регенерации тканей. Sciences of Europe. 2018; 29 (1): 51-60.
14. Самитин В.В., Родионова Т.И. Факторы сердечно-сосудистого риска, связанные с функцией эндотелия при субклиническом гипотиреозе. Клини. и экспер. тиреоидология. 2009; 1: 26-29.
15. Тарабрина Ю.О., Колесников О.Л., Колесникова А.А., Шишкова Ю.С. Функциональное состояние нейтрофилов периферической крови при сахарном диабете 2 типа (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2017; 24 (3): 83-88.
16. Ai S., Cheng X.W., Inoue A., et al. Angiogenic activity of bFGF and VEGF suppressed by proteolytic cleavage by neutrophil elastase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007; 14: 395-401.
17. Al-Lehibi et al. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients and the Effect of Diabetes Duration and Anti-glycemic Medications on Mean TSH and A1c levels: A Retrospective study. International Journal of Medical Research & Health Sciences. 2019; 8 (9): 117-122.
18. Al-Rubaye. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes. Mustansiriyah Medical Journal. 2019; 18 (1): 16-19.
19. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a

REFERENCES

1. Ametov A.S. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. [Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions]. M.: GJeOTAR-Media; 2013. 429-435 (in Russian).
2. Astahov Ju.S., Zaleskaja A.G., Karpova I.A. Faktory, vlijajushhie na progressirovanie diabeticheskoy retinopatii u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa posle perevoda na insulinoterapiju. [Factors affecting the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus after switching to insulin therapy]. Klinicheskaja oftal'mologija. 2005; 6 (3): 110-114 (in Russian).
3. Afonin A.A., Komkova M.V., Galkina G.A., Morozova N.V. Disfunkcija jendotelija pri saharnom diabete 1 tipa u detej i podrostkov i ee rol' v formirovanii diabeticheskoy perifericheskoj polinejropatii. [Endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents and its role in the formation of diabetic peripheral polyneuropathy]. Saharnyj diabet. 2009; 1: 29-32 (in Russian).
4. Ahmaltidinova L.L. Klinicheskie prilozhenija protochnoj citometrii. [Clinical Applications of Flow Cytometry]. Medicina i jekologija. 2015; 3 (76): 26-33 (in Russian).
5. Berstneva S.V. Jepidemiologicheskie aspekty komorbidnoj patologii – saharnyj diabet i pervichnyj gipotireoz. [Epidemiological aspects of comorbid pathology – diabetes mellitus and primary hypothyroidism]. Eruditio Juvenium.. 2020; 8 (2): 154-163. doi: 10.23888/HMJ202082154-163 (in Russian).
6. Vasina L.V., Vlasov T.D., Petrishhev N.N. Funkcional'naja geterogennost' jendotelija (obzor). [Functional heterogeneity of the endothelium (review). Arterial hypertension]. Arterial'naja gipertenzija. 2017; 23 (2): 88-102. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102 (in Russian).
7. Glushakov, R. I., Proshin, S. N., Tapil'skaja, N. I. Rol' tиреоидnyh gormonov v reguljacii angiogeneza, kletочноj proliferacii i migracii. [The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration]. Geny i kletki. 2011; 6 (4), 26-33. (in Russian).
8. Dubinina I.I., Urjas'ev O.M., Karapysh T.V. Ocenka kachestva zhizni i korrelyacija uglevodnogo obmena, gormonal'nogo spektra u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa s pervichnym gipotireozom, oslozhnennym distal'noj nejropatiej. [Assessment of quality of life and correlation of carbohydrate metabolism, hormonal spectrum in patients with type 2 diabetes mellitus with primary hypothyroidism complicated by distal neuropathy]. Ros. med.-biol. vestn. 2011; 4: 1-4 (in Russian).
9. Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. Znachenie disfunkcii jendotelija u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa. [The importance of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus]. Fundamental'nye issledovanija. 2011; 7: 248-252 (in Russian).
10. Kasatkina S.G., Panova T.N. Vlijanie zamestitel'noj terapii subklinicheskogo gipotireoza u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa na markery riska razvitiya serdechno-sosudistyh oslozhnenij. [Influence of substitution therapy for subclinical hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus on markers of the risk of cardiovascular complications]. Ter. arh. 2012; 11: 47-50 (in Russian).
11. Kozlovskij V. I., Akuljonok A. V. Aktivacija lejkcitov, rol' v povrezhdenii jendotelija i razvitiu serdechno-sosudistoj patologii. [Activation of leukocytes, role in endothelial damage and development of cardiovascular pathology]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2005; 4 (2): 5-13 (in Russian).
12. Orlova M.M., Rodionova T.I. Funkcional'noe sostojanie pochek u bol'nyh manifestnym gipotireozom. [The functional state of the kidneys in patients with overt hypothyroidism]. Sarat. nauch.-med. zhurn. 2012; 2: 333-338 (in Russian).
13. Parahonskij A.P. Uchastie monocitov-makrofagov v regeneracii tkanej. [Participation of monocytes-macrophages in tissue regeneration]. Sciences of Europe. 2018; 29 (1): 51-60 (in Russian).
14. Samitin V.V., Rodionova T.I. Faktory serdechno-sosudistogo riska, svjazannye s funkciej jendotelija pri subklinicheskom gipotireoze. [Cardiovascular risk factors associated with endothelial function in subclinical hypothyroidism]. Klin. i jeksper. тиреоидология. 2009; 1: 26-29 (in Russian).

- population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 101-105. doi: 10.1530/EJE-10-0705.
20. Bai H., McCaig C.D., Forrester J.V., Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7):1234-1239. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a
 21. Brenta G. Diabetes and Thyroid disorders. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2010; 10 (4): 172-177.
 22. Caligiuri G. CD31 as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2020; 126:1178-1189. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a
 23. Chaoxun Wang. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013; 1:1-9.
 24. Chubba S.A., Dawis V.A., Ihman Z., Dawis T.M. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62 (4): 480-486.
 25. Gheissari A., Hashemipour, Khosravi P., Abidi Atoosa. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism. *J. Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2012; 4 (4): 193-198.
 26. Kim B., Kim C., Jung C., et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2012; 12: 1065-1070.
 27. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M., Pireringos G. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values. *Thyroid.* 1997; 7 (3): 411-414.
 28. Masahiro Nishi. Diabetes mellitus and thyroid diseases *Diabetology International.* 2018; 9: 108-112. doi: 10.1007/s13340-018-0352-4.
 29. McEver R.P, Moore K.L, Cummings R.D. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 11025.
 30. Ming Bai, Ricardo Grieshaber-Bouyer, Junxia Wang et al. CD177 modulates human neutrophil migration through activation-mediated integrin and chemoreceptor regulation. *Blood.* 2017; 130 (19): 2092-2100. doi: 10.1182/blood-2017-03-768507.
 31. Muhammed, Sarheed Jabar, Dashti Habbas Albustani. Prevalence of hypothyroidism in type 2 diabetic female Kurdish subjects. *Medical Journal of Babylon.* 2018; 15 (4): 286-90.
 32. Ray S., Ghosh S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus: Double Trouble. *Journal of Diabetes Research and Therapy.* 2016; 2 (1): 1-7. doi: 10.16966/2380-5544113.
 33. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N. et al. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed. Res.* 2012; 23 (2): 170-172.
 34. Tourdot B.E., Brenner M. K., Keough K. C et al. Immune-receptor Tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM)-mediated Inhibitory Signaling is Regulated by Sequential Phosphorylation Mediated by Distinct Nonreceptor Tyrosine Kinases: A Case Study Involving PECAM-1. 2013; 52 (15): 2597-2608. doi: 10.1021/bi301461t.
 15. Tarabrina Ju.O., Kolesnikov O.L., Kolesnikova A.A., Shishkova Ju.S. Funkcional'noe sostojanie nejtrofilov perifericheskoj krovi pri saharanom diabete 2 tipa (obzor literatury). [The functional state of peripheral blood neutrophils in type 2 diabetes mellitus (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij.* 2017; 24 (3): 83-88 (in Russian).
 16. Ai S., Cheng X.W., Inoue A., et al. Angiogenic activity of bFGF and VEGF suppressed by proteolytic cleavage by neutrophil elastase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 14: 395-401.
 17. Al-Lehibi et al. Thyroid Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients and the Effect of Diabetes Duration and Anti-glycemic Medications on Mean TSH and A1c levels: A Retrospective study. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 2019; 8 (9): 117-122.
 18. Al-Rubaye. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes. *Mustansiriya Medical Journal.* 2019; 18 (1):16-19.
 19. Asvold B.O., Bjoro T., Vatten L.J. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 164: 101-105. doi: 10.1530/EJE-10-0705.
 20. Bai H., McCaig C.D., Forrester J.V., Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24 (7):1234-1239. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a.
 21. Brenta G. Diabetes and Thyroid disorders. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2010; 10 (4): 172-177.
 22. Caligiuri G. CD31 as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. *Circulation Research.* 2020; 126:1178-1189. DOI 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a
 23. Chaoxun Wang. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013; 1:1-9.
 24. Chubba S.A., Dawis V.A., Ihman Z., Dawis T.M. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin. Endocrinol.* 2005; 62 (4): 480-486.
 25. Gheissari A., Hashemipour, Khosravi P., Abidi Atoosa. Different aspect of kidney function in well-controlled congenital hypothyroidism. *J. Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2012; 4 (4): 193-198.
 26. Kim B., Kim C., Jung C., et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes. *Endocr. J.* 2012; 12: 1065-1070.
 27. Lekakis J., Paramichael C., Alevizaki M., Pireringos G. et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotrohin (TSH) values. *Thyroid.* 1997; 7 (3): 411-414.
 28. Masahiro Nishi. Diabetes mellitus and thyroid diseases *Diabetology International.* 2018; 9: 108-112. doi: 10.1007/s13340-018-0352-4.
 29. McEver R.P, Moore K.L, Cummings R.D. Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 11025.
 30. Ming Bai, Ricardo Grieshaber-Bouyer, Junxia Wang et al. CD177 modulates human neutrophil migration through activation-mediated integrin and chemoreceptor regulation. *Blood.* 2017; 130 (19): 2092-2100. doi: 10.1182/blood-2017-03-768507.
 31. Muhammed, Sarheed Jabar, Dashti Habbas Albustani. Prevalence of hypothyroidism in type 2 diabetic female Kurdish subjects. *Medical Journal of Babylon.* 2018; 15 (4): 286-90.
 32. Ray S., Ghosh S. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus: Double Trouble. *Journal of Diabetes Research and Therapy.* 2016; 2 (1): 1-7. doi: 10.16966/2380-5544113.
 33. Swamy R.M., Naveen K., Srinivasa K., Manjunath G.N. et al. Evaluation of hypothyroidism as a complication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomed. Res.* 2012; 23 (2): 170-172.
 34. Tourdot B.E., Brenner M. K., Keough K. C et al. Immune-receptor Tyrosine-based Inhibitory Motif (ITIM)-mediated Inhibitory Signaling is Regulated by Sequential Phosphorylation Mediated by Distinct Nonreceptor Tyrosine Kinases: A Case Study Involving PECAM-1. 2013; 52 (15): 2597-2608. doi:10.1021/bi301461t.

Н.М. Енгенов

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

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: КАЛЬЦИЙ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Современные методы лечения пациентов с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта весьма ограничены, что приводит к хроническому течению изнуряющих желудочно-кишечных симптомов и длительному снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни. На сегодняшний день установлено, что интерстициальные клетки Кахаля (interstitial cells of Cajal – ICC) необходимы для нормальной моторики желудочно-кишечного тракта, а нарушения их функционального состояния могут служить патогенетическими факторами при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта [67].

Интерстициальные клетки Кахаля впервые были идентифицированы и описаны испанским нейроанатомом, гистологом и патологом Сантьяго Рамоном-и-Кахалем в 1892 году как примитивные нейроны, расположенные в стенке кишечника между нервными окончаниями и гладкомышечными клетками [4, 33, 41]. Их характерными ультраструктурными признаками являются вытянутая веретеновидная форма, длина от 40 до 100 мкм, толщина 0,2-0,5 мкм, наличие 2-5 отростков. Длина отростков колеблется от нескольких десятков до сотни мкм, часть из них имеет вторичное и третичное ветвление, образуя трехмерную сеть. Согласно современной Международной гистологической терминологии [49, 50], клетки со свойствами ICC и ICLC следует называть интерстициальными пейсмейкерными клетками, характерными иммуногистохимическими маркерами которых являются CD117, CD34, S100, виментин [27].

Мезенхимное происхождение ИКК было установлено лишь в 80-е годы прошлого столетия благодаря использованию электронной микроскопии [3, 8]. Применение молекулярных маркеров для идентификации мезенхимальных клеток в стенке органов пищеварительной трубки позволило выявить, что ICC и продольные гладкомышечные клетки входят в состав одного дифферона клеток, эмбриональной родоначальной клеткой которого является мезенхималь-

ная клетка [43]. При изучении мышечных эмбрионов с 14-го до 18-го дня развития установили, что родоначальные мезенхимальные клетки-предшественницы могут дифференцироваться по 2 линиям: лейомиоцитов -экспрессируют c-kit (трансмембранный тирозинкиназный рецептор типа III) и SM-MHC (smooth muscle myosin-heavy chain – тяжелую цепь гладкомышечного миозина) и CD117 [1, 73]. В процессе дифференцировки в гладкомышечных клетках содержание маркера постепенно нарастает, в то время как CD117 исчезает. ICC, напротив, характеризуются низким содержанием SM-MHC и высоким CD117 [61]. Выбор пути дифференцировки данных мезенхимальных клеток млекопитающих определяет фактор стволовых клеток (SCF) – лиганд c-Kit: клетки, подвергшиеся стимулирующему воздействию SCF превращаются в ИКК кишечника (ICC MY), клетки, не взаимодействующие с SCF развиваются в продольные гладкомышечные клетки тонкой кишки [35]. Возможно блокирование передачи сигналов c-kit препятствует развитию сети ICC, вероятно, за счет трансдифференцировки ICC MY в гладкомышечный клеточный фенотип [29]. В ранних исследованиях было показано, что передача сигналов c-kit (через SCF) необходима для развития и поддержания зрелой функциональной ICC, и что ICC необходимы для инициации электрической активности в желудочно-кишечном тракте [58]. Однако c-kit экспрессируется не только в ICC. Недавно был установлен более селективный маркер ICC в желудочно-кишечном тракте – аноктамин 1 (ANO1) – активируемый кальцием хлоридный канал [22]. Более того, было показано, что ANO1 необходим для генерации медленноволновой активности в мышцах ЖКТ [72].

Принимая во внимание общий источник развития гладкомышечных клеток и ICC, а также выявленные сходные ультрамикроскопические

признаки данных клеток, например, развитый гладкий эндоплазматический ретикулум [50], можно предположить существование сходных механизмов регуляции обмена кальция в данных клетках, а также значимую роль ионов кальция в реализации их клеточных функций. Большинство работ, посвященных пониманию физиологии ICC, являются экспериментальными и выполнены на мышах, тогда как исследования ICC человека находятся в начале пути. Во многом это связано с ограниченным доступом к нормальной ткани желудочно-кишечного тракта человека и клинической вариабельностью хирургически резецированной ткани. На сегодняшний день опубликован только один транскрипционный анализ ICC человека: анализ микроматрицы желудочного, очищенного с помощью FACS, Kit+ ICC человека [43]. В другом исследовании сообщается о морфологическом и гистологическом анализе FACS-очищенных предшественников Kit+ ICC из резекций рака толстой кишки человека [2].

На разных уровнях желудочно-кишечного тракта, в частности, в пищеводе, желудке, поджелудочной железе и толстой кишке выявлены различные типы ICC [35]. Типирование по молекулярным маркерам позволило идентифицировать два типа интерстициальных клеток, идентифицируемых антителами к c-Kit (собственно интерстициальные клетки Кахалю; ICC) или рецептором фактора роста тромбоцитов-альфа (PDGFR α + клетки, фибробластоподобные клетки, телоциты).

В основу многочисленных классификаций ИКК в пищеварительном тракте были положены особенности их локализации, согласно которой в стенке органов желудочно-кишечного тракта описаны несколько типов ICC [42]:

- 1) в соединительнотканых перегородках между циркулярным и продольным слоями мышечной оболочки, формирующие сети вокруг нервного межмышечного (Ауэрбахова) сплетения (пищевод, желудок, кишечник);
- 2) в подслизистой (пилорический отдел желудка, поперечно-ободочная кишка);
- 3) в серозной оболочке органов, производных эмбриональной пищеварительной трубки.
- (4) в области глубокого внутримышечного нервного сплетения (тонкая кишка).

Внутримышечные ICC локализуются в круговом или продольном слоях (ICC IM) мышечной оболочки полых органов желудочно-кишечного тракта и играют ключевую роль в обеспечении кишечной нейротрансмиссии [29]. В тонком кишечнике ICC связаны с двумя нервными сплетениями, в основном в межмышечном пространстве между двумя мышечными слоями в миэн-

териальном сплетении Ауэрбаха (ICC MY) или в области глубокого мышечного сплетения между круговыми тонкими и толстыми мышечными слоями (ICC DMP). Предполагается, что ICC-MY являются первичными клетками-пейсмекерами мышц желудка и тонкого кишечника, участвующими в генерации и распространении медленноволновой активности гладкомышечных клеток. Подобно ICC-IM, ICC-DMP также опосредуют кишечную нейротрансмиссию [68]. Рецептор нейрокинина-1 (NK1R) используют в качестве маркера для идентификации и выделения мышечного набора Kit+ ICC-DMP [66]. Субсерозные ICC (ICC SS) обнаруживаются в тонком и толстом кишечнике. Еще один тип ICC обнаружен на границе подслизистой и мышечной оболочки привратника и толстой кишки (ICC SM), который выполняет роль водителя ритма сокращения гладких миоцитов [47]. Септальный ICC (ICC-SEP) расположен между мышечными пучками и окружающими их прослойками соединительной ткани, участвует в распространении пейсмекерной активности в мышечные пучки тощей кишки человека [36].

Из-за центральной роли ICC в качестве стимуляторов кишечника и посредников нейротрансмиссии, данные клетки являются фундаментальными регуляторами эмбрионального и постэмбрионального развития органов ЖКТ, а их структурно-функциональные изменения и нарушения межклеточных коопераций могут лежать в основе патогенеза нарушений моторики органов желудочно-кишечного тракта [71].

В дополнение к их вкладу в перистальтику, которая способствует продвижению содержимого кишечника, и сегментации тонкой кишки, обеспечивающей переваривание и всасывание питательных веществ, ICC выполняют и другие важные функции в желудочно-кишечном тракте: (а) обеспечение активности водителя ритма для гладких мышц желудочно-кишечного тракта; (б) преобразование входных сигналов от мотонейронов и рецепторов растяжения [60].

Благодаря структурно-функциональному взаимодействию интерстициальных клеток с гладкомышечными клетками посредством щелевых соединений образуется электрический синцитий, известный как SIP синцитий (т.е. SMC, ICC, PDGFR α +клетки) [20]. Взаимодействия ICC с соседними ICC и гладкомышечными клетками (через щелевые соединения) и с кишечными нейронами (через варикозное расширение нервов) были описаны по всему желудочно-кишечному тракту у мышей и людей [9, 28]. Электрофизиологические ответы, формирующиеся в любой из клеток SIP синцития, могут управлять и модулировать поведение других клеток. Таким об-

разом, интегрированный функциональный ответ SIP синцития определяет то, что традиционно называют миогенной регуляцией моторики. Клетки SIP синцития иннервируются кишечными двигательными нейронами, причем каждый тип клеток демонстрирует определенные паттерны экспрессии рецепторов и эффекторов, которые реализуются определенными компонентами нервной регуляции [29, 63]. Таким образом, функциональная иннервация мышц желудочно-кишечного тракта включает клеточно-специфическую трансдукцию множества нейротрансмиттеров, высвобождаемых энтеральными мотонейронами, и интеграцию этих ответов в SIP синцитии для генерации сложных региональных моторных паттернов моторики желудочно-кишечного тракта.

В реализации вышеперечисленных функций клеток SIP главным участником являются ионы кальция (Ca^{2+}) [23]. Ионы кальция и фосфора необходимы для функционирования мышечных волокон, а также для регуляции нейрональной и нервно-мышечной активности [18]. Поскольку кальций-фосфатный гомеостаз имеет фундаментальное значение для функционирования всех типов клеток в организме, плазменный уровень ионов кальция и фосфора является жесткой константой гомеостаза, которая поддерживается за счет регуляции притока в кишечнике, экскреции почками и депонирования в костях. Постоянное повторяющееся высвобождение Ca^{2+} из клетки поддерживается градиентом Ca^{2+} через плазматическую мембрану и притоком Ca^{2+} через поступление Ca^{2+} из рецептор-управляемого депо [19].

В нестимулированных тканях многочисленные клеточные механизмы обеспечивают поступление в цитоплазму Ca^{2+} и выведение из нее, чтобы поддерживать гомеостаз внутриклеточных базальных концентраций Ca^{2+} ($b[\text{Ca}^{2+}]$), явление, которое происходит почти во всех клетках [18]. В гладкомышечных клетках в состоянии покоя $b[\text{Ca}^{2+}]$ должна быть плотно в диапазоне от 100 до 150 нМ [13, 25], чтобы поддерживать равновесие между сокращением и расслаблением. В этих клетках процессы притока и оттока Ca^{2+} сохраняют миогенный тонус, мембранный потенциал покоя и наполнение саркоплазматического ретикула Ca^{2+} [19]. Было высказано предположение, что процесс притока включает в себя вход внеклеточного Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа (L-VDCCs) [55], активируемые агонистами рецептор-зависимые Ca^{2+} -каналы (ROCCs) [21, 39], а также входные емкостные Ca^{2+} каналы саркоплазматического ретикула, активированные кальциевым источником (Sr-Ca^{2+}) [5, 65]. Кроме того, механиче-

ское растяжение гладкомышечных увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} ($i[\text{Ca}^{2+}]$) за счет активации неселективных катионных каналов, активируемых растяжением, при этом степень увеличения $i[\text{Ca}^{2+}]$ в значительной степени зависела от амплитуды растяжения [30]. Дополнительным цитозольным источником Ca^{2+} является саркоплазматический ретикулум, который является основным внутриклеточным хранилищем Ca^{2+} , активируемым через инозитол-1,4,5-трифосфатные (IP3) рецепторные каналы [10] и рианодин-рецепторные (RyR) каналы [40, 69]. Выведение Ca^{2+} из цитоплазмы осуществляется посредством действия мембранных и саркоплазматических Ca^{2+} -АТФаз и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника (NCX) [38, 44].

В возбудимых тканях основное явление электрической ритмичности – это спонтанные переходные внутренние токи (STIC), вызванные локализованным высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо. При визуализации динамики Ca^{2+} в сетях ИСС установили, что электрическая связь между клетками является фундаментальным механизмом распространения переходных процессов Ca^{2+} [6]. Высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и переходные процессы внутриклеточного Ca^{2+} являются фундаментальным для генерации возбуждения в ИСС [12]. Высвобождение Ca^{2+} , поддерживаемое притоком Ca^{2+} , связано с активацией ANO1, активированного Ca^{2+} Cl-канала, избирательно экспрессируемого в ИСС [37, 72]. Основным источником Ca^{2+} , управляющего активацией Ca^{2+} -активированного Cl-канала (ANO1) в плазматической мембране для генерации STIC, являются каналы, закрытые IP3 (IP3R) [51]. STIC проводятся к другим клеткам синцития SIP, вызывая деполяризацию, которая увеличивает возбудимость гладкомышечных клеток сократительного фенотипа [56]. В любом случае поступление Ca^{2+} в гладкие миоциты инициирует сокращение (связь возбуждения-сокращения), и в обоих случаях цикл деполяризации/реполяризации медленных волн определяет период повышенной вероятности открытия каналов Ca^{2+} L-типа в SMC (сокращение) и период времени, в течение которого вероятность открытия Ca^{2+} -канала низкая (релаксация) [59].

Ca^{2+} -зависимые токи Cl- представляют собой универсальное реле между сигнализацией Ca^{2+} и физиологической реакцией клеток, вносят вклад в большое разнообразие регуляторных процессов, включая секреторную активность в различных эпителиях, контроль артериального давления гладкими миоцитами сосудов и регуляцию активности нейронов [10, 37]. [53] обнаружили, что ANO1 и ANO2 обеспечивают потоки

Cl- при активации внутриклеточным Ca^{2+} . Различия между двумя ANO каналами заключаются в чувствительности к Ca^{2+} : ANO2 примерно в 10 раз менее чувствителен, чем ANO1. Для открытия каналов ANO2 требуются концентрации Ca^{2+} более 1 мкМ, тогда как каналы ANO1 активируются при 0,1-0,3 мкМ Ca^{2+} . Сообщалось о доказательствах идентификации N-терминального домена, который участвует в регуляции каналов с помощью Ca^{2+} , однако до сих пор не изучены до конца природа взаимодействия каналов с Ca^{2+} , механизмы открытия каналов ANO1 и ANO2 ионами кальция и механизм стробирования [64]. Механизмы обработки Ca^{2+} , которые контролируют активацию каналов ANO1, в настоящее время недостаточно изучены. Биофизические исследования каналов ANO показали существование различных способов модификации их активности – обратимой Ca^{2+} -зависимой инактивации [54], а также регулирующие эффекты кальмодулина и АТФ [59].

Приток ионов кальция извне клеток обеспечивают каналы плазматической мембраны, проницаемые для кальция – лиганд-управляемые мембранные кальциевые каналы. В ИСС присутствуют специфические рецепторы нейромедиаторов, обеспечивающих функциональную связь этих клеток с соседними нейронами [62]. Так, в ИКК, выделенных из желудочно-кишечного тракта мышей, была обнаружена экспрессия мускариновых рецепторов ацетилхолина (M2 и M3) и рецепторов субстанции P [29]. Кроме того, пуриnergический рецептор P2X (подтипы P2X2 и P2X5) был обнаружен с помощью иммунофлуоресценции в ИСС кишечника морских свинок [14]. Более того, было установлено, что брадикинин модулирует активность водителя ритма в культивируемых ИСС посредством активации рецептора брадикинина B2 за счет внешнего притока Ca^{2+} и внутреннего высвобождения Ca^{2+} посредством механизма, независимого от протеинкиназы C или циклооксигеназы [15]. Гистамин также модулирует активность водителя ритма через H1 рецептор-опосредованный путь регуляции внешнего притока Ca^{2+} и освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо [31].

Среди каналов мембран, через которые проникает внеклеточный кальций, в ИСС тонкого и толстого кишечника человека были идентифицированы каналы меластина с переходным рецепторным потенциалом, в частности TRPM7 [32, 57]. Однако другие мембранные каналы, такие как потенциал-зависимые кальциевые каналы [11] и активируемые кальцием хлоридные каналы, включая ANO1 [71], участвуют в механизме генерации и поддержания «внешних» кальциевых колебаний.

Роль ИСС в качестве электрических пейсмейкерных клеток, а также промежуточного звена в передаче сигнала между нервными и мышечными клетками была установлена для органов желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и мужских половых органов [24, 52]. Эти виды функциональной активности данных клеток сопровождаются генерацией кальциевых волн определенной амплитуды и частоты. Механизмы передачи сигналов кальция, участвующие в генерации этих волн, плохо изучены, но включают основные пути, включающие высвобождение кальция из внутренних запасов и последующее открытие каналов мембран, управляемых кальцием [16, 17]. На сегодняшний день было высказано предположение, что для создания пейсмекерной активности в ИСС важно высвобождение Ca^{2+} , опосредованное рианодиновыми (RyR) и инозитолтрифосфатными рецепторами (InsP3R) [73]. Была продемонстрирована взаимозависимость между RyR и InsP3R в генерации транзиевтов Ca^{2+} и доминирующая экспрессия транскриптов *Itp1* и *Ryr2* в ИСС [7]. В пейсмекерных ИСС клетках активен осцилляторный механизм IP3/ Ca^{2+} [32, 52], связанный с притоком Ca^{2+} посредством временного рецепторного потенциал-подобного канала 4 (TRP4) в кавеолах [48]. Вместе с тем пейсмекерная активность находится под влиянием многих гормонов и медиаторов. Так, ацетилхолин и норадреналин усиливают осцилляторную активность ИСС. В то же время NO, напротив, способствует ее снижению [34]. В экспериментальных исследованиях была показана возможность избирательной модуляции пейсмекерной активности блокаторами кальциевых каналов, а также ингибиторами кальцийсвязывающего белка кальмодулина. Последние уменьшали частоту осцилляций в культуре ИСС, выделенных из разных мышечных слоев стенки кишечника [53, 59].

Результаты [45] подтвердили гипотезу о том, что ИСС-МУ генерирует медленные волны, и эти события распространяются как на циркулярные, так и на продольные слои гладких мышц тонкого кишечника. Данное заключение базировалось на фактах, установленных при одновременной записи от ИСС и соседних гладкомышечных клеток, а именно, что медленные волны в ИСС предшествовали событиям в гладкомышечных клетках. В эксперименте с моделированием потери ИСС на мышцах выявили отсутствие медленноволновой активности у животных, получавших антитела c-Kit [26, 58, 61].

Электрические медленные волны, записанные от гладкомышечных клеток в различных областях желудочно-кишечного тракта, представляют собой интегрированное электрическое

поведение – суммация медленных волн, генерируемых ИСС и проводимых к клеткам гладких мышц, а также ответов гладкомышечных клеток в виде Ca^{2+} -потенциала действия. Однако, Ca^{2+} -потенциалы действия активируются при достижении критического уровня деполяризации в гладкомышечных клетках лишь отдельных органов желудочно-кишечного тракта – тонкой и толстой кишки, а также в терминальной части антрального отдела и пилорического сфинктера, где имеются потенциал-зависимые Ca^{2+} каналы [6]. Таким образом, активация каналов Ca^{2+} обеспечивает переключение между возбуждением и сокращением в мышечной оболочке.

Однако, при всей очевидности иницирующей роли высвобождения Ca^{2+} из депо через рецепторы IP3 для генерации медленных волн [18], сохраняется ряд вопросов. Каковы источники Ca^{2+} для восполнения внутриклеточных запасов? Каков механизм иницирования или усиления переходных процессов Ca^{2+} – за счет входа Ca^{2+} или рианодиновых рецепторов? Какова роль обмена Na^+ / Ca^{2+} ? Афферентное звено регуляции баланса внутриклеточного уровня Ca^{2+} присущ ANO1 либо предоставлен дополнительным белком?

На основании уже полученных научных фактов для ИСС в желудочно-кишечном тракте был предложен сложный кальций-зависимый сигнальный механизм, включающий несколько этапов:

- 1) высвобождение Ca^{2+} через рецепторы IP3 и рианоидина в мембране эндоплазматического ретикулума;
- 2) активация каналов ANO1 в плазматической мембране;
- 3) поток электрического тока через каналы ANO1;
- 4) генерацию спонтанных переходных деполяризаций посредством спонтанных переходных внутренних токов;

5) приток Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы Т-типа;

6) дальнейшее высвобождение Ca^{2+} через внутриклеточные IP3 и рианодиновые рецепторы;

7) усиленное высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и синхронизированное открытие дополнительных каналов ANO1;

8) генерация медленноволнового тока, который распространяется к соседним гладкомышечным клеткам через белки щелевых соединений;

9) деполяризация гладкомышечных клеток медленноволновым током;

10) инициация сокращения стенки желудочно-кишечного тракта [46, 54].

Таким образом, в зависимости от расположения в стенке полых органов желудочно-кишечного тракта клетки Кахаля также имеют различные структурно-функциональные характеристики. ИСС желудочно-кишечного тракта, обладающие спонтанной электрической (пейсмекерной) активностью, необходимы для генерации и распространения медленных волн, сопрягая процессы возбуждения и сокращения гладких миоцитов. В основе физиологии пейсмекерных и гладкомышечных клеток лежат механизмы контроля внутриклеточного баланса Ca^{2+} : приток ионов из внеклеточного матрикса, высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и его депонирование. Фундаментальным для генерации медленноволнового тока в ИСС и сопряжения с сокращением гладких миоцитов является кальций-зависимый сигнальный механизм, включающий несколько этапов и зависящий от состояния рецепторов (IP3 и рианоидина), потенциал-зависимых и ANO-каналов в плазмолемме интерстициальной клетки.

Н.М. Енгенов

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

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАХАЛЯ: КАЛЬЦИЙ-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ

Обзор посвящен анализу известных физиологических механизмов кальциевой регуляции функции интерстициальных клеток Кахаля желудочно-кишечного тракта. Обсуждены особенности развития, иммунохимические маркеры и типы клеток Кахаля, варианты их локализации в различных органах пищеварительной системы. Показано, что регуляцию моторной активности желудка и тонкой киш-

ки обеспечивает межклеточный функциональный комплекс – SIP синцитий, включающий интерстициальные пейсмекерные клетки, гладкомышечные клетки и интерстициальные PDGFR α +клетки. ИСС желудочно-кишечного тракта, обладающие спонтанной электрической (пейсмекерной) активностью, необходимы для генерации, распространения, регуляции частоты и амплитуды медленных волн, сопря-

гая процессы возбуждения и сокращения гладких миоцитов. В основе физиологии пейсмекерных и гладкомышечных клеток лежат механизмы контроля внутриклеточного баланса Ca^{2+} : приток ионов из внеклеточного матрикса, высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ и его депонирование. Фундаментальным для генерации медленноволнового тока в ИСС и сопряжения с сокращением гладких миоцитов

является кальций-зависимый сигнальный механизм, включающий последовательную активацию рецепторов (IT3 и рианодина), потенциал-зависимых и ANO-каналов в плазмолемме интерстициальной клетки.

Ключевые слова: интерстициальные клетки Кахала, пейсмекерная активность, Ca^{2+} , внутриклеточные сигнальные механизмы.

N.M. Engenov

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

**INTERSTITIAL CELLS OF KAJAL:
CALCIUM-MEDIATED MECHANISMS OF FUNCTIONS REGULATION**

The review devoted to analysis of the known physiological mechanisms of calcium regulation of the Cajal interstitial cells function of the gastrointestinal tract. Features of development, immunochemical markers and types of Cajal cells, variants of their localization in various organs of the digestive system are discussed. Regulation of the motor activity of the stomach and small intestine is provided by an intercellular functional complex – SIP syncytium, which includes interstitial pacemaker cells, smooth muscle cells, and interstitial PDGFR α cells it has been shown. ICCs of the gastrointestinal tract, which have spontaneous electrical (pacemaker) activity, are necessary for the generation, propagation, regulation of the frequency and amplitude of slow waves, conjugat-

ing the processes of excitation and smooth muscle cells contraction. The physiology of pacemaker and smooth muscle cells are based on mechanisms for controlling the intracellular Ca^{2+} balance: the ions influx from the extracellular matrix, the release of Ca^{2+} from intracellular stores and its deposition. A calcium-dependent signaling mechanism, including the sequential activation of receptors (IT3 and ryanodine), voltage-dependent and ANO channels in the plasma membrane of the interstitial cell, is fundamental for the generation of a slow-wave current in the ICC and conjugation with the smooth muscle cells contraction.

Key words: Cajal interstitial cells, pacemaker activity, Ca^{2+} , intracellular signaling mechanisms

ЛИТЕРАТУРА

1. Воротников А.В., Щербakov О.В., Кудряшова Т.В., Тарасова О.С., Ширинский В.П., Г.П. Фитцер и др. Фосфорилирование миозина как основной путь сокращения гладких мышц. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009; 95 (10): 1058-1073.
2. Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Дубова Е.А., Яшина Н.И., Осипова Н.Ю. и др. Значение предоперационной визуализации для выбора хирургической тактики при гастроинтестинальных стромальных опухолях. Медицинская визуализация. 2007; 2: 34-43.
3. Низяева Н.В., Щёголев А.И., Марей М.В., Сухих Г.Т. Интерстициальные пейсмекерные клетки. Вестник РАМН. 2014; 7-8: 17-24.
4. Студницкий В.Б., Пелюх П.Ф. Роль некоторых производных мезенхимальной ткани в формировании периодической деятельности пищеварительного тракта. Вестник науки Сибири. 2015. Спецвыпуск (15). 326-332.
5. Avila-Medina J., Mayoral-González I., Domínguez-Rodríguez A., Gallardo-Castillo I., et al. The complex role of store operated calcium entry pathways and related proteins in the function of cardiac, skeletal and vascular smooth muscle cells. Front Physiol. 2018;9:257.
6. Baker S. A., Leigh W. A., Del Valle G., De Yturriaga I. F., et al. Ca^{2+} signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon. eLife. 2021; 10: e64099.
7. Baker S.A., Drumm B.T., Saur D., Hennig G.W., et al. Spontaneous Ca^{2+} transients in interstitial cells of cajal located within the deep muscular plexus of the murine small intestine. J. Physiol. 2016;594:3317-3338.
8. Ball E.R., Matsuda M.M., Dye L., Hoffmann V., et al. Ultrastructural identification of interstitial cells of Cajal in the

REFERENCES

1. Vorotnikov A.V., SHCherbakov O.V., Kudryashova T.V., Tarasova O.S., SHirinskij V.P., G.P. Fitzer i dr. Fosforilirovanie miozina kak osnovnoj put' sokrashcheniya gladkih myshc. Ross. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova. 2009; 95 (10): 1058-1073 (in Russian).
2. Egorov V.I., Karmazanovskij G.G., SHChegolev A.I., Dubova E.A., YAshina N.I., Osipova N.YU. i dr. Znachenie predoperacionnoj vizualizacii dlya vybora hirurgicheskoy taktiki pri gastrointestinal'nyh stromal'nyh opuholyah. Medicinskaya vizualizaciya. 2007; 2: 34-43 (in Russian).
3. Nizyaeva N.V., SHCHyogolev A.I., Marej M.V., Suhih G.T. Interstitial'nye pejsmejkernye kletki. Vestnik RAMN. 2014; 7-8: 17-24 (in Russian).
4. Studnickij V.B., Pelyuh P.F. Rol' nekotoryh proizvodnyh mezenhimal'noj tkani v formirovanii periodicheskoy deyatel'nosti pishchevaritel'nogo trakta. Vestnik nauki Sibiri. 2015. Specvypusk (15). 326-332 (in Russian).
5. Avila-Medina J., Mayoral-González I., Domínguez-Rodríguez A., Gallardo-Castillo I., et al. The complex role of store operated calcium entry pathways and related proteins in the function of cardiac, skeletal and vascular smooth muscle cells. Front Physiol. 2018;9:257.
6. Baker S. A., Leigh W. A., Del Valle G., De Yturriaga I. F., et al. Ca^{2+} signaling driving pacemaker activity in submucosal interstitial cells of Cajal in the murine colon. eLife. 2021; 10: e64099.
7. Baker S.A., Drumm B.T., Saur D., Hennig G.W., et al. Spontaneous Ca^{2+} transients in interstitial cells of cajal located within the deep muscular plexus of the murine small intestine. J. Physiol. 2016;594:3317-3338.
8. Ball E.R., Matsuda M.M., Dye L., Hoffmann V., et al. Ultrastructural identification of interstitial cells of Cajal in the zebrafish Danio rerio. Cell Tissue Res. 2012; 349: 483-491.

- zebrafish *Danio rerio*. *Cell Tissue Res.* 2012; 349: 483-491.
9. Beckett E.A., Takeda Y., Yanase H., Sanders K.M., Ward S.M. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *J. Comp. Neurol.* 2005;493:193-206.
 10. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1793:933-940.
 11. Beyder A., Farrugia G. Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012;5:5-21.
 12. Blaustein M.P., Lederer W.J. Sodium/calcium exchange: Its physiological implications. *Physiol Rev.* 1999;79:763-854.
 13. Braunstein T.H., Inoue R., Cribbs L., Oike M., et al. The role of L- and T-type calcium channels in local and remote calcium responses in rat mesenteric terminal arterioles. *J Vasc Res.* 2009;46:138-151.
 14. Burnstock G., Lavin S. Interstitial cells of cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci.* 2002;97:68-72.
 15. Choi S., Park D.Y., Yeum C.H., Chang I.Y., et al. Bradykinin modulates pacemaker currents through bradykinin b2 receptors in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *Br. J. Pharmacol.* 2006;148:918-926.
 16. Deng J., He P., Zhong X., Wang Q., Li L., Song B. Identification of t-type calcium channels in the interstitial cells of cajal in rat bladder. *Urology.* 2012;80:e1381-e1387.
 17. Drumm B.T., Koh S.D., Andersson K.E., Ward S.M. Calcium signalling in cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat. Rev. Urol.* 2014;11:555-564.
 18. Dubois Ch., Prevarskaya N., Abeele F.V. The calcium-signaling toolkit: Updates needed. *BiochimicaetBiophysicaActa.* 2016; 1863:1337-1343.
 19. Flores-Soto E., Reyes-Garcia J., Sommer B., Montaño L.M. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ refilling is determined by L-type Ca²⁺ and store operated Ca²⁺ channels in guinea pig airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2013;721:21-28.
 20. Foong D., Zhou J., Zarrouk A., Ho V., et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun; 21(12): 4540.
 21. Godin N., Rousseau E. TRPC6 silencing in primary airway smooth muscle cells inhibits protein expression without affecting OAG-induced calcium entry. *Mol Cell Biochem.* 2007;296:193-201.
 22. Gomez-Pinilla P.J., Gibbons S.J., Bardsley M.R., Lorincz A., et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G1370-G1381.
 23. Hallam T.J., Rink T.J.. Receptor-mediated Ca²⁺ entry: Diversity of function and mechanism. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10:8-10.
 24. Hashitani H., Lang R.J. Functions of icc-like cells in the urinary tract and male genital organs. *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14:1199-1211.
 25. Hu Z., Ma R., Gong J. Investigation of testosterone-mediated non-transcriptional inhibition of Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Biomed Rep.* 2016;4:197-202.
 26. Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M., et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995; 373: 347-349.
 27. Hunziker M., Gosemann J-H., O'Donnell A-M., Corcionivoschi N. Altered Anoctamin-1 (ANO 1) Tyrosine Phosphorylation In Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. Conference: 2012 American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition. October 2012.
 28. Ibba Manneschi L., Pacini S., Corsani L., Bechi P., Faussonne-Pellegrini M.S. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: Distribution and relationship with enteric innervation. *Histol. Histopathol.* 2004;19:1153-1164.
 29. Iino S., Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem. Cytochem.* 2006;39:145-153.
 30. Ito S., Kume H., Naruse K., Kondo M., et al. A novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008 Apr;38(4):407-413.
 9. Beckett E.A., Takeda Y., Yanase H., Sanders K.M., Ward S.M. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *J. Comp. Neurol.* 2005;493:193-206.
 10. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1793:933-940.
 11. Beyder A., Farrugia G. Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012;5:5-21.
 12. Blaustein M.P., Lederer W.J. Sodium/calcium exchange: Its physiological implications. *Physiol Rev.* 1999;79:763-854.
 13. Braunstein T.H., Inoue R., Cribbs L., Oike M., et al. The role of L- and T-type calcium channels in local and remote calcium responses in rat mesenteric terminal arterioles. *J Vasc Res.* 2009;46:138-151.
 14. Burnstock G., Lavin S. Interstitial cells of cajal and purinergic signalling. *Auton Neurosci.* 2002;97:68-72.
 15. Choi S., Park D.Y., Yeum C.H., Chang I.Y., et al. Bradykinin modulates pacemaker currents through bradykinin b2 receptors in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *Br. J. Pharmacol.* 2006;148:918-926.
 16. Deng J., He P., Zhong X., Wang Q., Li L., Song B. Identification of t-type calcium channels in the interstitial cells of cajal in rat bladder. *Urology.* 2012;80:e1381-e1387.
 17. Drumm B.T., Koh S.D., Andersson K.E., Ward S.M. Calcium signalling in cajal-like interstitial cells of the lower urinary tract. *Nat. Rev. Urol.* 2014;11:555-564.
 18. Dubois Ch., Prevarskaya N., Abeele F.V. The calcium-signaling toolkit: Updates needed. *BiochimicaetBiophysicaActa.* 2016; 1863:1337-1343.
 19. Flores-Soto E., Reyes-Garcia J., Sommer B., Montaño L.M. Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ refilling is determined by L-type Ca²⁺ and store operated Ca²⁺ channels in guinea pig airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 2013;721:21-28.
 20. Foong D., Zhou J., Zarrouk A., Ho V., et al. Understanding the Biology of Human Interstitial Cells of Cajal in Gastrointestinal Motility. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun; 21(12): 4540.
 21. Godin N., Rousseau E. TRPC6 silencing in primary airway smooth muscle cells inhibits protein expression without affecting OAG-induced calcium entry. *Mol Cell Biochem.* 2007;296:193-201.
 22. Gomez-Pinilla P.J., Gibbons S.J., Bardsley M.R., Lorincz A., et al. Ano1 is a selective marker of interstitial cells of Cajal in the human and mouse gastrointestinal tract. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2009;296:G1370-G1381.
 23. Hallam T.J., Rink T.J.. Receptor-mediated Ca²⁺ entry: Diversity of function and mechanism. *Trends Pharmacol Sci.* 1989;10:8-10.
 24. Hashitani H., Lang R.J. Functions of icc-like cells in the urinary tract and male genital organs. *J. Cell. Mol. Med.* 2010;14:1199-1211.
 25. Hu Z., Ma R., Gong J. Investigation of testosterone-mediated non-transcriptional inhibition of Ca²⁺ in vascular smooth muscle cells. *Biomed Rep.* 2016;4:197-202.
 26. Huizinga J.D., Thuneberg L., Kluppel M., et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature.* 1995; 373: 347-349.
 27. Hunziker M., Gosemann J-H., O'Donnell A-M., Corcionivoschi N. Altered Anoctamin-1 (ANO 1) Tyrosine Phosphorylation In Congenital Ureteropelvic Junction Obstruction. Conference: 2012 American Academy of Pediatrics National Conference and Exhibition. October 2012.
 28. Ibba Manneschi L., Pacini S., Corsani L., Bechi P., Faussonne-Pellegrini M.S. Interstitial cells of Cajal in the human stomach: Distribution and relationship with enteric innervation. *Histol. Histopathol.* 2004;19:1153-1164.
 29. Iino S., Horiguchi K. Interstitial cells of cajal are involved in neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Acta Histochem. Cytochem.* 2006;39:145-153.
 30. Ito S., Kume H., Naruse K., Kondo M., et al. A novel Ca²⁺ influx pathway activated by mechanical stretch in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008 Apr;38(4):407-413.

- 2008 Apr;38(4):407-413.
31. Kim B.J., Kwon Y.K., Kim E., So I. Effects of histamine on cultured interstitial cells of cajal in murine small intestine. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013;17:149-156.
 32. Kim B.J., Park K.J., Kim H.W., Choi S., et al. Identification of trpm7 channels in human intestinal interstitial cells of cajal. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:5799-5804.
 33. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine. *Develop. Dyn.* 1998; 211 (1): 60-71.
 34. Koh S.D., Jun J.Y., Kim T.W., Sanders K.M. A Ca²⁺-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J. Physiol.* 2002; 540 (3): 803-814.
 35. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: Ultrastructural characterization. *Microsc. Res. Tech.* 1999;47:267-285.
 36. Lee H.T., Hennig G.W., Fleming N.W., Keef K.D., et al. Septal interstitial cells of Cajal conduct pacemaker activity to excite muscle bundles in human jejunum. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.
 37. Lipskaia L., Bobe R., Chen J., Turnbull I.C., et al. Synergistic role of protein phosphatase inhibitor 1 and sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the acquisition of the contractile phenotype of arterial smooth muscle cells. *Circulation.* 2014;129:773-785.
 38. Liu B., Zhang B., Huang S., Yang L., et al. Ca²⁺ Entry through reverse mode Na⁺/Ca²⁺ Exchanger contributes to store operated channel-mediated neointima formation after arterial injury. *Can J Cardiol.* 2018;34:791-799.
 39. Martinsen A., Dessy C., Morel N. Regulation of calcium channels in smooth muscle: New insights into the role of myosin light chain kinase. *Channels (Austin).* 2014;8:402-413.
 40. Matsuki K., Kato D., Takemoto M., Suzuki Y., et al. Negative regulation of cellular Ca²⁺ mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315:C1-C9.
 41. Mei F., Han J., Huang Y., Jiang Z.Y., et al. Plasticity of interstitial cells of Cajal: A study in the small intestine of adult Guinea pigs. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292 (7): 985-993.
 42. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr. Surg. Int.* 2005; 21 (3): 169-174.
 43. Miettinen M., Fletcher C.D.M., Kindblom L.-G., Tsui W.M.S. et al. Mesenchymal tumors of the small intestine. WHO classification of tumours of the digestive system. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. (eds.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010. P. 115-118.
 44. Nishiyama K., Azuma Y.T., Morioka A., Yoshida N., et al. Roles of Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoforms NCX1 and NCX2 in motility in mouse ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016;389:1081-1090.
 45. Ordog T., Ward S.M., Sanders K.M. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J Physiol.* 1999;518: 257-269.
 46. Pappas A., Wellman G.C. Setting the pace for gi motility: Ryanodine receptors and ip3 receptors within interstitial cells of cajal. Focus on "intracellular Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal" *Am. J. Physiol.* 2015;308:C606-C607.
 47. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Cretoiu D., Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (3): 714-730.
 48. Radu B.M., Banciu A., Banciu D. D., Radu M., et al. Calcium Signaling in Interstitial Cells: Focus on Telocytes. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb; 18(2): 397.
 49. Rumessen J.J., Mikkelsen H.B., Thuneberg L. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.
 50. Kim B.J., Kwon Y.K., Kim E., So I. Effects of histamine on cultured interstitial cells of cajal in murine small intestine. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013;17:149-156.
 51. Kim B.J., Park K.J., Kim H.W., Choi S., et al. Identification of trpm7 channels in human intestinal interstitial cells of cajal. *World J. Gastroenterol.* 2009;15:5799-5804.
 52. Kluppel M., Huizinga J.D., Malysz J., Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of Cajal in the mammalian small intestine. *Develop. Dyn.* 1998; 211 (1): 60-71.
 53. Koh S.D., Jun J.Y., Kim T.W., Sanders K.M. A Ca²⁺-inhibited non-selective cation conductance contributes to pacemaker currents in mouse interstitial cell of Cajal. *J. Physiol.* 2002; 540 (3): 803-814.
 54. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: Ultrastructural characterization. *Microsc. Res. Tech.* 1999;47:267-285.
 55. Lee H.T., Hennig G.W., Fleming N.W., Keef K.D., et al. Septal interstitial cells of Cajal conduct pacemaker activity to excite muscle bundles in human jejunum. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.
 56. Lipskaia L., Bobe R., Chen J., Turnbull I.C., et al. Synergistic role of protein phosphatase inhibitor 1 and sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in the acquisition of the contractile phenotype of arterial smooth muscle cells. *Circulation.* 2014;129:773-785.
 57. Liu B., Zhang B., Huang S., Yang L., et al. Ca²⁺ Entry through reverse mode Na⁺/Ca²⁺ Exchanger contributes to store operated channel-mediated neointima formation after arterial injury. *Can J Cardiol.* 2018;34:791-799.
 58. Martinsen A., Dessy C., Morel N. Regulation of calcium channels in smooth muscle: New insights into the role of myosin light chain kinase. *Channels (Austin).* 2014;8:402-413.
 59. Matsuki K., Kato D., Takemoto M., Suzuki Y., et al. Negative regulation of cellular Ca²⁺ mobilization by ryanodine receptor type 3 in mouse mesenteric artery smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315:C1-C9.
 60. Mei F., Han J., Huang Y., Jiang Z.Y., et al. Plasticity of interstitial cells of Cajal: A study in the small intestine of adult Guinea pigs. *Anat Rec (Hoboken).* 2009; 292 (7): 985-993.
 61. Metzger R., Schuster T., Till H., Franke F.E., Dietz H.G. Cajal-like cells in the upper urinary tract: comparative study in various species. *Pediatr. Surg. Int.* 2005; 21 (3): 169-174.
 62. Miettinen M., Fletcher C.D.M., Kindblom L.-G., Tsui W.M.S. et al. Mesenchymal tumors of the small intestine. WHO classification of tumours of the digestive system. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. (eds.). Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010. P. 115-118.
 63. Nishiyama K., Azuma Y.T., Morioka A., Yoshida N., et al. Roles of Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoforms NCX1 and NCX2 in motility in mouse ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016;389:1081-1090.
 64. Ordog T., Ward S.M., Sanders K.M. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J Physiol.* 1999;518: 257-269.
 65. Pappas A., Wellman G.C. Setting the pace for gi motility: Ryanodine receptors and ip3 receptors within interstitial cells of cajal. Focus on "intracellular Ca²⁺ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal" *Am. J. Physiol.* 2015;308:C606-C607.
 66. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Cretoiu D., Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. *J. Cell Mol. Med.* 2005; 9 (3): 714-730.
 67. Radu B.M., Banciu A., Banciu D. D., Radu M., et al. Calcium Signaling in Interstitial Cells: Focus on Telocytes. *Int J Mol Sci.* 2017 Feb; 18(2): 397.
 68. Rumessen J.J., Mikkelsen H.B., Thuneberg L. Ultrastructure of interstitial cells of Cajal associated with deep muscular plexus of human small intestine. *Gastroenterology.* 2007;133:907-917.

- cular plexus of human small intestine. *Gastroenterology*. 1992;102:56-68.
50. Rumessen J.J., Thuneberg L. Interstitial Cells of Cajal in Human Small Intestine: Ultrastructural Identification and Organization Between the Main Smooth Muscle Layers. *Gastroenterology*. 1991;100:1417-1431.
 51. Sanders K. M., Ward S. M., Koh S. D.. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. *Physiol Rev*. 2014; 94(3): 859-907.
 52. Sanders K.M., Koh S.D., Ward S.M. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Ann. Rev. Physiol*. 2006;68:307-343.
 53. Schreiber R., Ousingsawat J., Wanitchakool P., Sirianant L., et al. Regulation of TMEM16A/ANO1 and TMEM16F/ANO6 ion currents and phospholipid scrambling by Ca²⁺ and plasma membrane lipid. *J Physiol*. 2018 Jan 15; 596(2): 217-229.
 54. Singh R.D., Gibbons S.J., Saravanaperumal S.A., Du P., et al. Ano1, a Ca²⁺-activated Cl-channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca²⁺ transient coordination between interstitial cells of cajal. *J. Physiol*. 2014;592:4051-4068.
 55. Sommer B., Flores-Soto E., González-Avila G. Cellular Na⁺ handling mechanisms involved in airway smooth muscle contraction (Review) *Int J Mol Med*. 2017;40:3-9.
 56. Sommer B., Flores-Soto E., Reyes-García J., Diaz-Hernández V., et al. Na⁺ permeates through L-type Ca²⁺ channel in bovine airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2016;782:77-88.
 57. Song T., Hao Q., Zheng Y.M., Liu Q.H., Wang Y.X. Inositol 1,4,5-trisphosphate activates TRPC3 channels to cause extracellular Ca²⁺ influx in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309:L1455-L1466.
 58. Torihashi S., Nishi K., Tokutomi Y., Nishi T., et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology*. 1999;117:140-148.
 59. Vocke K., Dauner K., Hahn A., Ulbrich A., et al. Calmodulin-dependent activation and inactivation of anoctamin calcium-gated chloride channels. *J Gen Physiol*. 2013 Oct; 142(4): 381-404.
 60. Wang X.Y., Paterson C., Huizinga J.D. Cholinergic and nitrergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine. *Neurogastroenterol. Motil*. 2003;15:531-543.
 61. Ward S.M., Burns A.J., Torihashi S., Sanders K.M. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol*. 1994; 480: 91-97.
 62. Ward S.M., Harney S.C., Bayguinov J.R., McLaren G.J., Sanders K.M. Development of electrical rhythmicity in the murine gastrointestinal tract is specifically encoded in the tunica muscularis. *Pt 1J. Physiol*. 1997;505:241-258.
 63. Ward S.M., Ordög T., Bayguinov J.R., Horowitz B., et al. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology*. 1999; 117 (3): 584-594.
 64. Wilson C., Lee M. D., Heathcote H. R., Zhang X., et al. Mitochondrial ATP production provides long-range control of endothelial inositol trisphosphate-evoked calcium signaling. *J Biol Chem*. 2019 Jan 18; 294(3): 737-758.
 65. Worley J.F., Kotlikoff M.I. Dihydropyridine-sensitive single calcium channels in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1990;259:L468-L480.
 66. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res*. 2000; 59 (3): 384-401.
 67. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 33.
 68. Ye J., Zhu Y., Waliul I., Khan W.I., et al. IL-9 enhances growth of ICC, maintains network structure and strengthens rhythmicity of contraction in culture. *J. Cell. Mol. Med*. 2006; 10 (3): 687-694.
 69. Zhao C., Wu A.Y., Yu X., Gu Y., et al. Microdomain ele-
 - 1992;102:56-68.
 50. Rumessen J.J., Thuneberg L. Interstitial Cells of Cajal in Human Small Intestine: Ultrastructural Identification and Organization Between the Main Smooth Muscle Layers. *Gastroenterology*. 1991;100:1417-1431.
 51. Sanders K. M., Ward S. M., Koh S. D.. Interstitial Cells: Regulators of Smooth Muscle Function. *Physiol Rev*. 2014; 94(3): 859-907.
 52. Sanders K.M., Koh S.D., Ward S.M. Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Ann. Rev. Physiol*. 2006;68:307-343.
 53. Schreiber R., Ousingsawat J., Wanitchakool P., Sirianant L., et al. Regulation of TMEM16A/ANO1 and TMEM16F/ANO6 ion currents and phospholipid scrambling by Ca²⁺ and plasma membrane lipid. *J Physiol*. 2018 Jan 15; 596(2): 217-229.
 54. Singh R.D., Gibbons S.J., Saravanaperumal S.A., Du P., et al. Ano1, a Ca²⁺-activated Cl-channel, coordinates contractility in mouse intestine by Ca²⁺ transient coordination between interstitial cells of cajal. *J. Physiol*. 2014;592:4051-4068.
 55. Sommer B., Flores-Soto E., González-Avila G. Cellular Na⁺ handling mechanisms involved in airway smooth muscle contraction (Review) *Int J Mol Med*. 2017;40:3-9.
 56. Sommer B., Flores-Soto E., Reyes-García J., Diaz-Hernández V., et al. Na⁺ permeates through L-type Ca²⁺ channel in bovine airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol*. 2016;782:77-88.
 57. Song T., Hao Q., Zheng Y.M., Liu Q.H., Wang Y.X. Inositol 1,4,5-trisphosphate activates TRPC3 channels to cause extracellular Ca²⁺ influx in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309:L1455-L1466.
 58. Torihashi S., Nishi K., Tokutomi Y., Nishi T., et al. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology*. 1999;117:140-148.
 59. Vocke K., Dauner K., Hahn A., Ulbrich A., et al. Calmodulin-dependent activation and inactivation of anoctamin calcium-gated chloride channels. *J Gen Physiol*. 2013 Oct; 142(4): 381-404.
 60. Wang X.Y., Paterson C., Huizinga J.D. Cholinergic and nitrergic innervation of ICC-DMP and ICC-IM in the human small intestine. *Neurogastroenterol. Motil*. 2003;15:531-543.
 61. Ward S.M., Burns A.J., Torihashi S., Sanders K.M. Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol*. 1994; 480: 91-97.
 62. Ward S.M., Harney S.C., Bayguinov J.R., McLaren G.J., Sanders K.M. Development of electrical rhythmicity in the murine gastrointestinal tract is specifically encoded in the tunica muscularis. *Pt 1J. Physiol*. 1997;505:241-258.
 63. Ward S.M., Ordög T., Bayguinov J.R., Horowitz B., et al. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology*. 1999; 117 (3): 584-594.
 64. Wilson C., Lee M. D., Heathcote H. R., Zhang X., et al. Mitochondrial ATP production provides long-range control of endothelial inositol trisphosphate-evoked calcium signaling. *J Biol Chem*. 2019 Jan 18; 294(3): 737-758.
 65. Worley J.F., Kotlikoff M.I. Dihydropyridine-sensitive single calcium channels in airway smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1990;259:L468-L480.
 66. Wu J.J., Rothman T.P., Gershon M.D. Development of the Interstitial Cell of Cajal: Origin, Kit Dependence and Neuronal and Nonneuronal Sources of Kit Ligand. *J. Neurosci. Res*. 2000; 59 (3): 384-401.
 67. Yadak R., Breur M., Bugiani M. Gastrointestinal Dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14: 33.
 68. Ye J., Zhu Y., Waliul I., Khan W.I., et al. IL-9 enhances growth of ICC, maintains network structure and strengthens rhythmicity of contraction in culture. *J. Cell. Mol. Med*. 2006; 10 (3): 687-694.
 69. Zhao C., Wu A.Y., Yu X., Gu Y., et al. Microdomain ele-

69. Zhao C., Wu A.Y., Yu X., Gu Y., et al. Microdomain elements of airway smooth muscle in calcium regulation and cell proliferation. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69.
70. Zhao X., Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3): 189-208.
71. Zhou J.J., Linsdell P. Evidence that extracellular anions interact with a site outside the cftr chloride channel pore to modify channel properties. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009;87:387-395.
72. Zhu M.H., Kim T.W., Ro S., Yan W., et al. Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J. Physiol.* 2009;587:4905-4918.
73. Zhu M.H., Sung T.S., O'Driscoll K., Koh S.D., Sanders K.M. Intracellular Ca⁽²⁺⁾ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal. *Am. J. Physiol.* 2015;308:C608-C620.
- ments of airway smooth muscle in calcium regulation and cell proliferation. *J Physiol Pharmacol.* 2018;69.
70. Zhao X., Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J. Gastrointest. Oncol.* 2012; 3 (3): 189-208.
71. Zhou J.J., Linsdell P. Evidence that extracellular anions interact with a site outside the cftr chloride channel pore to modify channel properties. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009;87:387-395.
72. Zhu M.H., Kim T.W., Ro S., Yan W., et al. Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance in interstitial cells of Cajal linked to slow wave currents and pacemaker activity. *J. Physiol.* 2009;587:4905-4918.
73. Zhu M.H., Sung T.S., O'Driscoll K., Koh S.D., Sanders K.M. Intracellular Ca⁽²⁺⁾ release from endoplasmic reticulum regulates slow wave currents and pacemaker activity of interstitial cells of cajal. *Am. J. Physiol.* 2015;308:C608-C620.

УДК 616.9
DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).626

**А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, Е.А. Кучеренко, Л.Г. Кварацхелия,
В.В. Гончаров, Р.В. Скоробогатый**

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

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Любая разработка новых лекарств от этого заболевания потребует времени, которого у нас сейчас нет
Pugazhenthan Thangaraju et al .

Повсеместное распространение и тяжелое течение COVID-19, вызываемого SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), обусловило необходимость исследований в области патогенеза этого заболевания. Если раньше инфекция рассматривалась исключительно как респираторная, с поражением легких и развитием пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, то на данный момент экспертами доказан процесс поражения и сосудов человека. В современной литературе коронавирусную инфекцию – COVID-19 предлагают рассматривать как «микрососудистый COVID-19 обструктивный тромбовоспалительный синдром сосудов легких» – MicroCLOTS, делая акцент на два основных патогенетических механизма – воспалительную реакцию и микроваскулярный тромбоз [1, 2, 6, 10, 12, 16, 18, 20].

Фаза цитокинового шторма COVID-19 связана с повышенным производством ряда воспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6 и др. В серии исследований Giamarellos-Bourboulis EJ и др. описана повышенная индуцируемость TNF- α в макрофагах в присутствии вируса SARS-CoV-2. TNF-альфа, как главный регулятор цитокинов, считается ключевым как при иммунном пневмоните, так и при остром повреждении миокарда, наблюдаемом при COVID-19 [10, 22].

Цитокины являются ключевыми медиаторами активации коагуляции, более того, воспаление не только приводит к активации коагуляции, но и коагуляция также влияет на воспалительную активность, то есть возникает порочный круг. Развитие эндотелиального тромбовоспалительного синдрома может поражать

как микрососудистое, так и макроциркуляторное русло внутренних органов (легкие, головной мозг и др.), приводить к прогрессированию полиорганной недостаточности, осложненному течению коронавирусной инфекции и, в ряде случаев, смерти больных [1,2,4,18].

Коагулопатия отмечается до 50% пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19 и 71,4% умерших пациентов. Увеличение d-димера является одним из наиболее характерных маркеров изменения свертывания крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19, рост которого часто используют в качестве прогностического параметра, указывающего на плохой исход. В связи с этим, согласно рекомендациям Международного Общества Специалистов по тромбозу и гемостазу, необходимо измерять уровень D-димера, протромбиновое время и число тромбоцитов у всех пациентов с COVID-19. Атипичной коагулопатии рядом авторов придается очень большое прогностическое значение, вплоть до того, что рекомендуется госпитализировать пациентов с повышенным уровнем D-димеров даже при отсутствии других клинических признаков заболевания, учитывая высокий риск заболеваемости и смертности в определенных группах больных (пожилые, с сопутствующей патологией...). Фактически значительное повышение уровня D-димера в крови свидетельствует о неспособности фибринолитической системы к расщеплению фибрина и не-

кротических тканей паренхимы легких [1, 3, 11, 16, 18, 19].

Ограниченные данные указывают на высокую частоту тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии ветвей легочной артерии у 40% пациентов, несмотря на использование стандартной дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) в большинстве случаев. Кроме того, сообщается о легочном микрососудистом тромбозе, который может играть роль в прогрессирующей легочной недостаточности [2, 3, 11].

Множество патогенетических механизмов нарушения как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обуславливают развитие атипичной коагулопатии при COVID-19. Эти механизмы включают участие коагуляции, фибринолитической системы, тромбоцитов, эндотелиальных клеток и лейкоцитов. При этом, если нарушения коагуляции признаются всеми исследователями без исключения, то данные по нарушению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза носят дискуссионный характер и требуют дальнейших исследований [2, 11, 21].

По мнению большинства авторов, нарушение первичного гемостаза при COVID-19 включают эндотелиальную дисфункцию, повышение фактора фон Виллебранда, активацию Toll-подобных рецепторов и активацию пути тканевого фактора. Тромбоциты после распознавания антигена активируются и взаимодействуют с лейкоцитами, облегчая выведение патогенов за счет активации лейкоцитов и образования сгустков. Тромбоциты являются ключевыми медиаторами воспаления и сенсорами инфекционных агентов благодаря взаимодействию рецепторов клеточной поверхности и патогенов (рецепторы распознавания патогенных паттернов) или производных иммунной системы (рецепторы Fc иммуноглобулина и рецепторы комплемента). Активация и взаимодействие между макрофагами, моноцитами, эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лимфоцитами играют решающую роль в прокоагулянтном эффекте вирусных инфекций [4].

Мета-анализ Липпи и его коллег выявил значительно более низкое количество тромбоцитов у пациентов с тяжелым заболеванием (средняя разница: -31 Г/л, 95% ДИ: от -35 до -29 Г/л), при этом тромбоцитопения была связана с высокой вероятностью тяжелого течения заболевания (OR: 5,13; 95% CI: 1,81-14,58) [5]. Тромбоцитопению, генез которой до конца не выяснен, выявили у 20% умерших пациентов с COVID-19 и другие авторы [3, 11, 18].

В качестве лечебно-профилактического средства Международным обществом по тромбозам и гемостазу (ISTH) и Американским об-

ществом гематологов (ASH), рекомендованы низкомолекулярные гепарины, но их оптимальная эффективная дозировка уточняется [2, 3, 16, 18].

Пероральные антикоагулянты, включая варфарин, прямой ингибитор тромбина – дабигатран и ингибиторы фактора Ха – апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и бетриксабан, не следует использовать для лечения тромбоза у пациентов с COVID-19 из-за возможного негативного взаимодействия с противовирусными препаратами [3], хотя есть и альтернативная точка зрения [11, 21].

В связи с этим ряд авторов считает, что реологические свойства пентоксифиллина могут быть полезны для поддержания функции микрососудов и улучшения реологических свойств крови [6]. В то же время другие исследователи отмечают, что незначительное ингибирование тромбоцитов *in vitro*, связанное с пентоксифиллином, может не принести никакого терапевтического эффекта, связанного с этим, при COVID-19, но его антицитокиновый эффект может оказаться недорогой и легко доступной стратегией лечения [9, 10].

Пентоксифиллин – препарат (производное диметилксантина), улучшающий микроциркуляцию, оказывающий ангиопротективное действие, уменьшающий вязкость крови, повышающий эластичность эритроцитов, улучшающий микроциркуляцию и увеличивающий концентрацию кислорода в тканях. Повышение эластичности эритроцитов, по-видимому, обусловлено ингибированием фосфодиэстеразы и повышением в результате этого содержания циклической аденозинмонофосфорной кислоты в эритроцитах со снижением концентрации внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов и в форменных элементах крови. Понижение вязкости крови может быть следствием уменьшения концентрации фибриногена в плазме и подавления агрегации эритроцитов и тромбоцитов [7, 10].

Пентоксифиллин оказывает слабое миотропное сосудорасширяющее действие, несколько уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, оказывает умеренное положительное инотропное действие, незначительно расширяет коронарные сосуды, способствует улучшению снабжения тканей кислородом, в наибольшей степени – в конечностях и в центральной нервной системе. [7, 10].

Кроме того, недавно было установлено, что пентоксифиллин обладает обширными противовоспалительными свойствами. Пентоксифиллин ингибирует 5'-нуклеотидазу и фосфодиэстеразу (PDE), что приводит к повышению уровня

цАМФ, увеличению активности протеинкиназы А и изменению регуляции транскрипции провоспалительных генов посредством модуляции пути NFκB/IκB. Пентоксифиллин подавляет уровни транскрипции и экспрессии TNFα, IL1b, IL6, IFNγ, ICAM1 и VCAM1. Вследствие ингибирования 5'-нуклеотидазы препарат снижает выработку аденозина и инозина из аденозинмонофосфата и инозинмонофосфата соответственно. Пентоксифиллин, по-видимому, способен подавлять патологически важный провоспалительный путь рецептора аденозина A2A. Все перечисленные механизмы способствуют выраженному противовоспалительному эффекту пентоксифиллина [8-10, 12, 13].

Было также показано, что пентоксифиллин влияет на ренин-ангиотензиновую систему *in vitro*, ингибируя экспрессию рецептора ангиотензина 1, то есть применение пентоксифиллина может являться многообещающим полезным терапевтическим инструментом при COVID-19, поскольку ренин-ангиотензиновая система является одной из наиболее важных систем, активируемых во время окислительного стресса. Эффекты пентоксифиллина на восстановление уровней глутатиона, поддержание жизнеспособности митохондрий, ингибирование продукции TNFα и сохранение микрососудистого кровотока, наряду с сообщениями об улучшении функции эндотелия и свертывания крови, способствовали его использованию при лечении неонатального сепсиса, что способствовало сокращению госпитализации и смертности [12].

Более того, в контексте COVID-19 пентоксифиллин продемонстрировал улучшение прогноза при экспериментальных моделях ОРДС. Реологические свойства пентоксифиллина могут быть полезны при атипичных проявлениях ОРДС, связанных с COVID-19, характеризующихся выраженной гипоксемией с сохранением дыхательной механики. Это предполагает, что потеря регуляции легочной перфузии и гипоксическая вазоконстрикция (вазоплегия) могут быть связаны с синдромом обструктивного воспалительного тромбоза микрососудов в легких (MicroCLOTS), который включает воспаление эндотелиальных сосудистых поражений и нарушение регуляции гемостаза. Высокая концентрация ACE2 в эндотелиальных клетках артерий, вен и гладкомышечных клетках артерий способствует репликации вируса наряду с вторичным повреждением клеток, в результате чего высвобождаются алармины, которые образуются во время гибели клеток, тем самым вызывая врожденный иммунный ответ хозяина через различные механизмы, включая активацию компле-

мента через лектин и альвеолярных макрофагов через TNF-α и другие медиаторы [12, 16].

Пентоксифиллин является неспецифическим ингибитором фосфодиэстеразы и действует через путь циклического АМФ, подавляя продукцию TNFα в макрофагах. Пентоксифиллин может дозозависимо подавлять продукцию TNFα как на уровне мРНК, так и на уровне биологической активности. Пентоксифиллин также модулирует IFN- и другие молекулы, такие как молекула внутриклеточной адгезии типа 1 (ICAM-1), молекула сосудистой клеточной адгезии типа 1 (VCAM-1) и CRP. Несколько исследований подтвердили, что пентоксифиллин является эффективным ингибитором TNFα и в течение последнего десятилетия особенно тщательно изучался как потенциальное средство для лечения алкогольного гепатита. Есть данные, что пентоксифиллин снижает высвобождение цитокинов из легочных макрофагов у пациентов с саркоидозом. [10, 12, 22].

В 2006 году Barnard et al. протестировали влияние пентоксифиллина на репликацию SARS-CoV *in vitro* и на мышинной модели экспериментальной инфекции. Хотя они не обнаружили эффективного ингибирования репликации SARS-CoV *in vitro*, в других экспериментальных исследованиях пентоксифиллин показал слабый, статистически незначимый эффект в подавлении репликации вируса в легких мышей [8, 15].

Исследования российских ученых демонстрируют противовирусную активность пентоксифиллина *in vitro* против многих вирусов, включая устойчивый к ацикловиру вирус простого герпеса, вирус оспы, ротавирус, вирус клещевого энцефалита, вирус японского энцефалита и вирус Западного Нила [14]. Противовирусная активность этого препарата обусловлена подавлением регуляции NF κB и факторов транскрипции NFAT, которые необходимы для репликации вируса [13].

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном Ardizzoia et al., где эффект комбинации пентоксифиллина и стандартного лечения сравнивался со стандартным лечением онкологических больных с респираторным дистресс-синдромом, в группе пациентов, получавших пентоксифиллин, наблюдалось улучшение клинических показателей без каких-либо токсических эффектов [13].

В дополнение к противовоспалительным и гемореологическим свойствам пентоксифиллин также подавляет фиброз тканей, блокируя TGF-β1 и предотвращая отложение коллагена I типа. Несколько исследований *in vitro* показали, что пентоксифиллин ингибирует пролиферацию фибробластов и продукцию вне-

клеточного матрикса, а клинические исследования продемонстрировали, что введение пентоксифиллина пациентам с ожирением снижает уровень в плазме крови ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Эти результаты побудили Lee J.G. и его коллег проверить эффект введения пентоксифиллина на экспериментальной модели радиационно-индуцированного фиброза легких у крыс, при этом обнаружилось снижение уровней экспрессии как фибронектина, так и PAI-1. Это особенно актуально в свете свидетельств того, что экспрессия PAI-1 повышена при фиброзных патологических состояниях. Действительно, PAI-1 способствует снижению скорости фибринолиза и последующему снижению деградации компонентов внеклеточного матрикса, включая фибронектин, что приводит к фиброзу тканей. Поскольку клинических рекомендаций по лечению фиброза легких нет, в настоящее время пентоксифиллин рекомендуется для профилактики и лечения этого состояния [23,24,25].

Таким образом, пентоксифиллин, неспецифический ингибитор фосфодиэстераз и гемореологический фактор, проявляет многосторонние свойства, которые могут использоваться в профилактике и лечении осложнений, связанных с COVID-19 [17].

Во-первых, пентоксифиллин подавляет синтез различных провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6 и др.) и предотвращает активацию, пролиферацию, адгезию, поляризацию и гемотаксис Т-клеток и нейтрофилов [17].

Во-вторых, пентоксифиллин противодействует ингибирующему эффекту TNF- α на синтез сурфактанта человеческими пневмоцитами II типа, что является ключевым механизмом патогенеза ОРДС [17].

В-третьих, пентоксифиллин подавляет агрегацию тромбоцитов и способствует фибринолитической активности, что может снизить риск тромбозов [17].

В-четвертых, он оказывает кардиозащитное действие, опосредованное его полезными гемореологическими, антитромбоцитарными и противовоспалительными свойствами [17].

Целесообразность применения пентоксифиллина на сегодняшний день остается дискуссионной и требует дальнейших исследований. По мнению одних авторов, пентоксифиллин можно рассматривать как один из «идеальных кандидатов» для лечения COVID-19. По мнению других, ни одно клиническое исследование не показало какой-либо пользы от антитромбоцитарной терапии, а незначительное ингибирование тромбоцитов *in vitro*, связанное с пентоксифиллином, может не принести никакого терапевтического эффекта при COVID-19 и даже усугубить имеющуюся тромбоцитопению у части больных COVID-19, хотя его антицитокинный эффект достоверно доказан [13].

Пентоксифиллин может применяться в пероральной форме с хорошей биодоступностью (0,4-1,2 г в день) или вводиться в виде внутривенной инфузии. Также был разработан ингаляционный препарат, первоначально предназначенный для новорожденных. При COVID-19 цитокиновый шторм, по-видимому, приоритетно сосредоточен в ткани легких, и, соответственно, ингаляционный гепарин и пентоксифиллин могут быть оптимальным методом доставки в самых высоких концентрациях, где пентоксифиллин наиболее эффективен, с минимальным системным воздействием [10,11]. Однако, на наш взгляд, вопрос: «Что является более эффективным при лечении COVID-19 – менее сильный системный эффект пентоксифиллина при в/в инфузии (с воздействием на реологию всех органов) или более сильный локальный эффект только на легкие?» – при ингаляционном введении требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в основе патогенеза COVID-19 лежат 2 основных повреждающих фактора – гипервоспалительная реакция из-за инвазии SARS-CoV-1 в дыхательные пути и системное нарушение коагуляции. По нашему мнению, профиль действия пентоксифиллина отвечает нескольким звеньям патофизиологии COVID-19: подавляет уровни транскрипции и экспрессии провоспалительных агентов и оказывает дезагрегантный эффект с улучшением реологических свойств крови. Это оправдывает его клинические испытания для профилактики или лечения тяжелой коронавирусной инфекции COVID-19.

А.Н. Колесников, Е.И. Гридасова, Е.А. Кучеренко, Л.Г. Кварацхелия, В.В. Гончаров, Р.В. Скоробогатый

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

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА ПРИ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Повсеместное распространение и тяжелое течение COVID-19 обусловило необходимость исследований в области патогенеза этого заболевания. В современной литературе COVID-19 рассматривают как тромбовоспалительный синдром сосудов, имеющий 2 основных патогенетических механизма – воспалительную реакцию и микроваскулярный тромбоз. Коагулопатия отмечается до 50% пациентов с тяжелыми проявлениями COVID-19. Следовательно, патогенетическая терапия COVID-19 должна включать антикоагулянтную терапию. Международным обществом по тромбозам и гемостазу (ISTH) и Американским обществом гематологов (ASH) для лечения COVID-19

рекомендованы низкомолекулярные гепарины, но их оптимальная дозировка неизвестна. В то же время пероральные антикоагулянты не следует использовать для лечения тромбоза у пациентов с COVID-19 из-за возможного негативного взаимодействия с противовирусными препаратами. В связи с этим ряд авторов считает, что пентоксифиллин может быть полезен для улучшения реологии крови и лечения пациентов с COVID-19, чему и посвящен данный обзор.

Ключевые слова: COVID-19, тромбовоспалительный синдром, коагулопатия, пентоксифиллин, D-димер.

A.N. Kolesnikov, E.I. Gridasova, E.A. Kucherenko, L.G. Kvaratskhelia, V.V. Goncharov, R.V. Skorobogaty

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

FEASIBILITY OF USING PENTOXYPHYLLINE IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

In summary, the ubiquitous spread and severe course of COVID-19 necessitated research into the pathogenesis of the disease. In the modern literature, COVID-19 is considered as thrombo-inflammatory vascular syndrome, which has 2 main pathogenetic mechanisms – an inflammatory reaction and microvascular thrombosis. Coagulopathy occurs in up to 50% of patients with severe manifestations of COVID-19. Therefore, pathogenetic therapy should COVID-19 include anticoagulant therapy. The International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and the American Society of Hematologists (ASH)

recommended low molecular weight heparins for the treatment of COVID-19, but their optimal dosage is unknown. At the same time, oral anticoagulants should not be considered for the treatment of thrombosis in patients with COVID-19, due to the possible negative interaction with antiviral drugs. In this regard, a number of authors believe that pentoxifylline may be useful for improving blood rheology and treating patients with COVID-19, which is what this review is dedicated to.

Key words: COVID-19, thrombo-inflammatory syndrome, coagulopathy, pentoxifylline, D-dimer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95-97.
2. Komiyama M., Hasegawa K. Anticoagulant Therapy for Patients with Coronavirus Disease 2019: Urgent Need for Enhanced Awareness. *Eur Cardiol.* 2020; 15: e58. doi: 10.15420/ecr.2020.24.
3. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149
4. Giannis D., Ziogas I., Gianni P+. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
5. Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
6. DiNicolantonio J., Barroso-Aranda J. Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung

REFERENCES

1. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95-97.
2. Komiyama M., Hasegawa K. Anticoagulant Therapy for Patients with Coronavirus Disease 2019: Urgent Need for Enhanced Awareness. *Eur Cardiol.* 2020; 15: e58. doi: 10.15420/ecr.2020.24.
3. Miesbach W., Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020; 26: 1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149
4. Giannis D., Ziogas I., Gianni P+. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
5. Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
6. DiNicolantonio J., Barroso-Aranda J. Harnessing adenosine A2A receptors as a strategy for suppressing the lung

- inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. 2020;143: 110051. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110051
7. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». URL: <https://www.vidal.ru/drugs/products>
 8. Konrad F., Neudeck G., Vollmer I., Ngamsri K., Thiel M., Reutershan J. Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent. 2013; 27 (9): 3524-35. doi: 10.1096/fj.13-228122
 9. Stafford N, Arnold A, Sangwaiya A, Manglam V, Arnold JD. Pentoxifylline is an inexpensive and widely available oral anti-tumour necrosis factor agent for prevention or treatment of cytokine storm in COVID-19. *BMJ*. 2020; 369: m1573
 10. Hendry B., Stafford N., Arnold A., Sangwaiya A., Manglam V., Stuart D. Rosen, 3 and Jayantha Arnold 2. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 11. Kipshidze N., Dangas G., White C., Kipshidze N., Siddiqui F., BDS, Lattimer C., Carter C., Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776
 12. Maldonado V., Loza-Mejía M., Chávez-Alderete J. Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 13. Thangaraju P., Gurunthalingam M., Varthya S., Venkatesan S., Thangaraju E. COVID-19: Older drugs for a novel disease – Chloroquine, hydroxychloroquine, and possible Pentoxifylline – set to start the second innings? *J Family Med Prim Care*. 2020; 9 (5): 2172-2175. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_422_20
 14. Амвросьева Т.В., Вотяков В.И., Андреева О.Т., Владыко Г.В., Николаева С.Н., Орлова С.В. и др. Новые свойства трентала как ингибитора вирусной активности с широким спектром действия. *Вопросы Вирусологии*. 1993; 38: 230-233.
 15. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, Chan PK, Sidwell RW. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17 (5): 275-84. doi: 10.1177/095632020601700505
 16. Renzi S., Landoni G., Zangrillo A., Ciceri F. MicroCLOTS pathophysiology in COVID 19. *Korean J Intern Med*. 2020. URL: <https://www.kjim.org/upload/kjim-2020-336.pdf>. doi: 10.3904/kjim.2020.336
 17. Assimakopoulos S., Seintis F., Marangos M.. Pentoxifylline and complicated COVID-19: A pathophysiologicaly based treatment proposal *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109926. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109926
 18. Thachil J, Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023-1026.
 19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
 20. Robert L. Medcalf, Charithani B. Keragala, Paul S. Myles. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2118-2122. doi: 10.1111/jth.14960
 21. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 сентября 2020 г. N2 1132 «Об утверждении клинических протоколов лечения и наблюдения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19»
 22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; inflammation and thrombotic complications of COVID-19: Potential of pentoxifylline and dipyridamole. 2020;143: 110051. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110051
 7. Spravochnik Vidal «Lekarstvennyye preparaty v Rossii». URL: <https://www.vidal.ru/drugs/products> (In Russian).
 8. Konrad F., Neudeck G., Vollmer I., Ngamsri K., Thiel M., Reutershan J. Protective effects of pentoxifylline in pulmonary inflammation are adenosine receptor A2A dependent. 2013; 27 (9): 3524-35. doi: 10.1096/fj.13-228122
 9. Stafford N, Arnold A, Sangwaiya A, Manglam V, Arnold JD. Pentoxifylline is an inexpensive and widely available oral anti-tumour necrosis factor agent for prevention or treatment of cytokine storm in COVID-19. *BMJ*. 2020; 369: m1573
 10. Hendry B., Stafford N., Arnold A., Sangwaiya A., Manglam V., Stuart D. Rosen, 3 and Jayantha Arnold 2. Hypothesis: Pentoxifylline is a potential cytokine modulator therapeutic in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 11. Kipshidze N., Dangas G., White C., Kipshidze N., Siddiqui F., BDS, Lattimer C., Carter C., Fareed J. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620936776. doi: 10.1177/1076029620936776
 12. Maldonado V., Loza-Mejía M., Chávez-Alderete J. Repositioning of pentoxifylline as an immunomodulator and regulator of the renin-angiotensin system in the treatment of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109988. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109988
 13. Thangaraju P., Gurunthalingam M., Varthya S., Venkatesan S., Thangaraju E. COVID-19: Older drugs for a novel disease – Chloroquine, hydroxychloroquine, and possible Pentoxifylline – set to start the second innings? *J Family Med Prim Care*. 2020; 9 (5): 2172-2175. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_422_20
 14. Amvros'eva T.V., Votyakov V.I., Andreeva O.T., Vladyko G.V., Nikolaeva S.N., Orlova S.V. i dr. Novye svoystva trentala kak ingibitora virusnoi aktivnosti s shirokim spektrom deistviya. *Voprosy Virusologii*. 1993; 38: 230-233 (in Russian).
 15. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, Chan PK, Sidwell RW. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17 (5): 275-84. doi: 10.1177/095632020601700505
 16. Renzi S., Landoni G., Zangrillo A., Ciceri F. MicroCLOTS pathophysiology in COVID 19. *Korean J Intern Med*. 2020. URL: <https://www.kjim.org/upload/kjim-2020-336.pdf>. doi: 10.3904/kjim.2020.336
 17. Assimakopoulos S., Seintis F., Marangos M.. Pentoxifylline and complicated COVID-19: A pathophysiologicaly based treatment proposal *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109926. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109926
 18. Thachil J, Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., Iba, T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1023-1026.
 19. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768
 20. Robert L. Medcalf, Charithani B. Keragala, Paul S. Myles. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 2118-2122. doi: 10.1111/jth.14960
 21. Klinicheskii protokol lecheniya bol'nykh novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19, nakhodyashchikhsya na stacionarnom lechenii v meditsinskikh organizatsiyakh gosudarstvennoi sistemy zdravookhraneniya goroda Moskvy. Prikaz Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy ot 30 sentyabrya 2020 g. N2 1132 «Ob utverzhdanii klinicheskikh protokolov lecheniya i nablyudeniya bol'nykh novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19» (in Russian).
 22. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;

- with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (6): 992-1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
23. Lin S.L., Chen R.H., Chen Y.M. Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2702-2713.
24. Lee J.G., Shim S., Kim M.J. Pentoxifylline regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression and protein kinase A phosphorylation in radiation-induced lung fibrosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1279280. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2017/1279280.pdf> doi: 10.1155/2017/1279280
25. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T., Hanania N.A., Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019; 156: 150-162. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.033
- 27 (6): 992-1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
23. Lin S.L., Chen R.H., Chen Y.M. Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2702-2713.
24. Lee J.G., Shim S., Kim M.J. Pentoxifylline regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression and protein kinase A phosphorylation in radiation-induced lung fibrosis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 1279280. URL: <https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2017/1279280.pdf> doi: 10.1155/2017/1279280
25. Hanania A.N., Mainwaring W., Ghebre Y.T., Hanania N.A., Ludwig M. Radiation-induced lung injury: assessment and management. *Chest*. 2019; 156: 150-162. doi: 10.1016/j.chest.2019.03.033

УДК 616.12-008.331.1-053.2:159.922:316.61
DOI: 10.26435/UC.V011(38).634

А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Среди множества нозологических форм сердечно-сосудистой патологии артериальная гипертензия занимает одно из ключевых мест, являясь фактором риска развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, хронической почечной недостаточности. Артериальная гипертензия – наиболее значимое по своим масштабам (эпидемиологическим, социальным, финансовым) заболевание в мире [1, 2].

Среди научных исследований в разных областях медицины в последние годы большое значение отводится изучению качества жизни (КЖ) детей с артериальной гипертензией. По определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека [8]. Качество жизни оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус.

При рассмотрении результатов оценки качества жизни имеется полная возможность определить влияние заболевания на все аспекты функционирования организма пациента. Методология исследования качества жизни позволяет изучить воздействие заболевания и лечения на показатели физического, психологического и социального функционирования больного [9]. Качество жизни детей подросткового периода имеет свои особенности. В этот критический период жизни на фоне эндогенной физиологической перестройки организма подростку приходится решать массу проблем, что влияет на качество жизни. Появление на фоне психологических проблем новых ощущений, таких как усталость, боли, синкопэ, сердцебиение, воспринимаются как серьезная патология одними и не воспринимаются всерьез другими. Свойственный подросткам максимализм и стремление к самоутверждению могут привести к гипербо-

лизации своих ощущений и вербализации негативных эмоций в свободные понятия «боли» и «страха». Эти феномены снижают качество жизни, что приводит к закономерной необходимости учета качества жизни при оказании помощи подростку в разрешении психологических проблем, связанных с пубертатом [10].

Впервые на важность более широкого изучения влияния болезни на человека указал американский ученый D. Karnofsky еще в 1949г. В своих, ставших классическими, работах D. Karnofsky на примере онкологических больных показал необходимость изучения всего разнообразия последствий болезни, предложив анализировать четыре области:

- 1) самочувствие, активность, аппетит, соматический дискомфорт (боль и т.д.);
- 2) объективное состояние по клиническим и лабораторным признакам;
- 3) способность пациента к работе и активности, выраженная в процентах;
- 4) длительность ремиссии и выживаемость [10].

В 1960-70-х годах в медицинской литературе появились данные о том, что результаты лишь традиционных физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования не могут дать врачу полную картину того, что происходит с пациентом [10]. Отмечалось, что болезнь влияет не только на физическое состояние человека, но и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, часто изменяя его место и роль в социальной жизни, а потому эффективная помощь больному невозможна без всестороннего изучения этих проявлений [11].

Впервые термин «качество жизни» был использован в «Annals of Internal Medicine» в 1966 г., где J.R. Erkinon опубликовал статью под названием «Медицина и качество жизни», посвященную проблемам трансплантационной ме-

дицины. В ней определено качество жизни как гармония внутри человека и между человеком и миром, к которой стремятся пациенты, врач и все общество.

Исследование КЖ в педиатрии открывает принципиально новые возможности как для научных исследований, так и для клинической практики [10]. Наиболее существенными являются следующие:

1. Оценка фактического КЖ «условно здоровых» детей – определение нормативных показателей КЖ для различных групп детей. Определение нормативных показателей КЖ позволяет сравнивать КЖ больных и здоровых детей, изучать воздействие заболевания на КЖ ребенка и оценивать эффективность лечения с точки зрения улучшения КЖ больного ребенка. Кроме того, с помощью оценки КЖ у здоровых детей возможно исследование межкультуральных особенностей КЖ детей, относящихся к различным национальным и географическим популяциям [10].

2. Изучение влияния различных заболеваний на КЖ детей. Большое значение в педиатрии имеет оценка КЖ на индивидуальном уровне. Изучение КЖ больного ребенка в момент начала заболевания и в динамике его развития позволяет получить исключительно ценную информацию об индивидуальной реакции ребенка на болезнь [11, 13].

3. КЖ как метод индивидуального мониторинга. Объективная информация о КЖ больного ребенка на разных этапах лечения дает возможность поиска путей повышения эффективности терапии, так как на основании сведений об изменении уровня КЖ больного ребенка в результате того или иного терапевтического воздействия или реабилитационной программы можно судить о влиянии данных программ на КЖ ребенка, осуществлять коррекцию лечения [14].

4. КЖ как критерий оценки эффективности новых методов лечения. При поиске новых методов лечения исследование КЖ больного ребенка является надежным и чувствительным индикатором оценки результатов терапии. При проведении многоцентровых рандомизированных исследований в случае одинаковой клинической эффективности разных терапевтических методов КЖ может выступать в качестве основного критерия определения метода выбора. В подобной ситуации предпочтение отдается методу лечения, при котором наблюдалось наиболее выраженное улучшение КЖ пациентов [12].

5. КЖ как компонент фармакоэкономических расчетов. Фармакоэкономические расчеты позволяют обосновать экономическую целесообразность применения новых препаратов

или схем лечения. КЖ является одним из важных критериев, которые используют при проведении фармакоэкономических расчетов.

Для исследования КЖ у детей используются общие опросники, предназначенные для оценки КЖ как «условно здоровых» детей, так и детей с различными заболеваниями [9, 15, 16], а также специальные опросники, используемые в узких клинических группах больных детей [17].

Общие опросники используют для формирования базовой информации о популяционных нормативных показателях КЖ здоровых детей и поиска закономерностей изменения КЖ при развитии заболеваний, возникновении пограничных состояний здоровья и благополучия детей, мониторинга КЖ при индивидуальном наблюдении и массовых популяционных и клинических исследованиях (Child Health Questionnaire – CHQ, KYNDL, TACQOL, Pediatrics Quality of Life – PedsQL, Child health and Illness Profile).

Специальные опросники предназначены для изучения КЖ у детей, больных определенными заболеваниями, они чувствительны к минимальным клиническим изменениям в состоянии здоровья данных групп детей (Childhood Asthma Questionnaires – для детей с бронхиальной астмой; Pediatric Cancer Quality of Life – для детей с онкологическими заболеваниями; Pediatric Pain Coping Inventory – для исследования КЖ у детей при болевом синдроме; Short Stature in Children-questionnaire – для детей с проблемами роста) [10].

В настоящее время среди самых распространенных опросников, обладающих высокими психометрическими качествами и удовлетворяющих международным требованиям к инструментам оценки КЖ детей, можно отнести следующие (см. табл.).

Опросник PedsQL-4.0 разработан и используется в исследованиях в течение последних 15 лет. Опросник состоит из 23 вопросов, объединенных в шкалы по принципу четырех основных компонентов благополучия ребенка: физическое функционирование (8 вопросов), эмоциональное функционирование (5 вопросов), социальное функционирование (5 вопросов) и функционирование в школе (5 вопросов). Общее количество баллов рассчитывается в итоге по 100-балльной шкале: чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка.

CHQ был разработан в середине 90-х годов для оценки и сравнения состояния детского здоровья в популяции здоровых детей и в группах детей с различными заболеваниями, а также для оценки пользы альтернативных методов лечения. Опросник является общим, многокомпонентным инструментом оценки КЖ ребенка,

Таблица.

Основные характеристики наиболее распространенных опросников оценки КЖ детей

Методика	Изучаемые аспекты КЖ	Способы и время заполнения
PedsQL-4.0	Физическое, эмоциональное, социальное и школьное функционирование.	Вариант PedsQL для детей 2-4 лет предназначен для заполнения исключительно родителями, варианты для остальных возрастных групп разработаны для родителей и детей, 20 мин.
CHQ	14 концептуальных положений, в том числе: «физическое функционирование», «физическая боль или дискомфорт», «социальные ограничения из-за физических проблем», «социальные ограничения из-за эмоциональных проблем» и др.	Вариант Parent Form-50 – для заполнения родителями, Children Form-87 – для детей старше 10 лет, 30 мин.
KYNDL	4 шкалы: психологическое здоровье, социальные взаимоотношения, физическое функционирование, ежедневная жизнедеятельность.	Заполняется детьми, но некоторую информацию предоставляют родители, 30 мин.

может использоваться у детей от 5 до 18 лет. Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале: чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ.

KYNDL представляет собой общий опросник для оценки КЖ у детей от 8 до 16 лет. Он включает 40 вопросов, по 9-11 в каждом разделе. Ответы оцениваются по 5-балльной шкале и затем суммируются. С помощью KYNDL исследовалась взаимосвязь между психо-социальными факторами и КЖ больных, осуществлялось сравнение суммарной оценки КЖ в баллах с ответами на так называемые «открытые» вопросы (предоставляющие возможность ребенку дать свои комментарии по отдельным темам).

Для оценки здоровья и КЖ детей с сердечно-сосудистой патологией используется такой общий опросник, как тест дифференцированной самооценки функционального состояния (САН) [17]. Он построен на принципе семантического дифференциала и представляет собой набор противоположных характеристик какого-либо состояния. Динамическое заполнение опросника дает ценную информацию об изменении психоэмоционального статуса за период наблюдения. Опросник может быть использован для оценки КЖ у детей с 7 лет.

Оценивая КЖ при общей и кардиальной патологии, можно использовать опросник EuroQoL, разработанный группой европейских исследователей [18], который состоит из 2 частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на три уровня в зависимости от степени выраженности

проблемы. Результаты ответов исследуемых могут быть представлены как в виде профиля «состояния здоровья» EQ5Qprofile, так и удобного в расчетах количественного показателя «индекса здоровья» EQ5Qutility. Вторая часть опросника представляет собой визуально аналоговую шкалу, так называемый «термометр здоровья». Это 20-сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на «термометре» в том месте, которое отражает состояние его здоровья в момент заполнения. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья и может быть использована у детей с 6-летнего возраста

Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. представили основные результаты оценки КЖ подростков в возрасте от 14 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией с использованием опросника MOS SF-36 Health Status Survey [19]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет собой полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты исследования свидетельствуют о значительном снижении показателей как психического, так и физического здоровья подростков. Установлено, что уровень артериального давления – не единственный фактор, определяющий снижение качества жизни подростка с эссенциальной артериальной гипертензией. Снижение качества жизни в наибольшей степени харак-

терно для подростков с лабильной артериальной гипертензией – отмечалось по всем 8 шкалам опросника. У подростков со стабильной артериальной гипертензией достоверное снижение уровня качества жизни отмечено только по 6 из 8 изученных шкал. Физическая активность подростков как со стабильной, так и с лабильной артериальной гипертензией была ограничена в одинаковой степени, однако психоэмоциональное состояние чаще страдало у подростков с лабильной артериальной гипертензией. По мнению авторов, выявленные различия свидетельствуют о разной степени вовлеченности психосоматических механизмов в развитие артериальной гипертензии и необходимости индивидуального подхода к ведению данного контингента подростков.

Ковтун О.П., Устюжанина М.А. [20] исследовали показатели КЖ у 62 детей с ожирением и артериальной гипертензией и 49 здоровых детей в возрасте от 10 до 17 лет по международному валидизированному опроснику Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0). КЖ детей основной группы было ниже по всем изучаемым параметрам, чем контрольной ($p < 0,001$), при этом вероятность его снижения была в 7,5 раз выше по сравнению со здоровыми сверстниками. Наибольшее влияние ожирения и АГ на снижение КЖ было определено для шкалы физического функционирования и функционирования в школе. Установлена связь КЖ детей основной группы исследования с индексом массы тела, выраженностью обменных нарушений (инсулинорезистентностью, дислипидемией) и воспитанием в неполной семье. Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии ожирения и АГ на снижение КЖ детей.

Садыкова Д.И. [21] представила основные результаты клинического исследования качества жизни и психосоциального функционирования подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Установлены особенности психологического портрета личности подростков с различными вариантами артериальной гипертензии. У лиц с феноменом «гипертонии на белый халат» выявлены минимальные изменения личности в виде склонности к невротизации. Для пациентов со стабильной формой артериальной гипертензии характерна повышенная тревожность с тенденцией к истерическим реакциям. Психологический портрет подростка с лабильным течением заболевания характеризуется максимальной невротизацией личности с выраженной психологической дезадаптацией. Установлено, что артериальная гипертензия у подростков ассоциируется со снижением качества жизни, включающего характери-

стики как физического, так и психического здоровья. При этом при стабильной артериальной гипертензии выражены нарушения показателей физического здоровья, а при лабильной артериальной гипертензии – психического компонента. Выявлено, что для подростков со стабильной артериальной гипертензией характерно выраженное снижение нейрокогнитивного функционирования.

В.И. Макарова, О.И. Косенкова и др. [22] для изучения качества жизни детей использовали российскую версию опросника PF-50 Child Health Questionnaire (CHQ), которая утверждена Межнародным центром по изучению качества жизни и рекомендована к применению в научных исследованиях для оценки качества жизни детей. Выявлено, что состояние здоровья детей подросткового возраста с артериальной гипертензией достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми. Более низкий уровень характерен для лабильной артериальной гипертензии. Физическое функционирование у детей с артериальной гипертензией достоверно ниже, чем у здоровых детей; максимальное снижение выявлено при артериальной гипертензии второй степени. Показатели психоэмоционального и социального функционирования при артериальной гипертензии достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми по всем параметрам, кроме самооценки и эмоционального статуса. Наличие артериальной гипертензии у подростка существенно влияет на внутрисемейные отношения: в семье достоверно нарушается психологический климат и снижается семейная активность.

Израильскими учеными проведена оценка КЖ, частоты сниженного настроения и самооценки подростков с заболеваниями сердца с помощью общего опросника TAAQOL-CHD [23]. Пациенты с тяжелыми заболеваниями имели более низкие показатели КЖ и самооценки и более частые эпизоды сниженного настроения, чем их сверстники со среднетяжелыми и легкими заболеваниями сердца, что свидетельствует о необходимости выявления и коррекции психологических нарушений.

Sritipsukho P., Poomsitong J. [24] провели сравнение уровня КЖ детей 2-18 лет, обратившихся в университетский госпиталь с различными заболеваниями, с использованием опросника PedsQL [24]. Установлено, что наиболее высокий уровень КЖ отмечался у пациентов с аллергическим ринитом ($77,6 \pm 12,1$). Средний уровень КЖ имели респонденты с такими заболеваниями, как бронхиальная астма ($73,8 \pm 14,7$), хроническая болезнь почек ($73,5 \pm 18,9$), лейкопения и лимфома ($64,5 \pm 14,0$) и врожденные пороки сердца

(76,2±19,6). Самый низкий уровень КЖ отмечался у больных ДЦП (27,1±16,7).

КЖ пациентов от 0 до 20 лет с кардиологической патологией было изучено в New York University Children's Heart Health Survey; исследование продемонстрировало снижение по всем шкалам у больных детей по сравнению со здоровыми, особенно по уровню психологического функционирования [25].

В Австралии также было проведено изучение факторов, влияющих на КЖ подростков с заболеваниями сердца. У респондентов 12-20 лет, среди которых у 98% отмечалась ХСН I класса по NYHA, параметры КЖ по специфическому кар-

диологическому модулю PedsQL имели положительную корреляцию с низким уровнем тревожности и депрессии, хорошими знаниями о своем заболевании и состоянии, чувством оптимизма, адекватной социальной поддержкой [26].

Таким образом, для оценки КЖ в мировой медицине используются общие и специальные опросники. Для оценки КЖ детей с общей и кардиальной патологией возможно использовать опросники PedsQL-4.0, CHQ, KYNDL, SAN и EuroQoL, являющиеся общими. Существует потребность в разработке специальных опросников для оценки КЖ детей и подростков с артериальной гипертензией.

А.В. Дубовая, Ю.В. Науменко

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В данной статье представлены данные отечественной и зарубежной литературы об оценке качества жизни детей с общей и кардиальной патологией. Для оценки КЖ детей с общей и кардиальной патологией возможно использовать опросники PedsQL-4.0, CHQ, KYNDL, SAN и EuroQoL, являющиеся общи-

ми. Существует потребность в разработке специальных опросников для оценки КЖ детей и подростков с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: качество жизни, дети, артериальная гипертензия.

A.V. Dubovaya, Yu.V. Naumenko

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

MODERN APPROACHES TO ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

This article presents data from domestic and foreign literature on the assessment of the quality of life of children with general and cardiac pathology. To assess the quality of life in children with general and cardiac pathology, it is possible to use the PedsQL-4.0, CHQ, KYNDL, SAN and EuroQoL questionnaires, which are common.

There is a need to develop special questionnaires to assess the quality of life of children and adolescents with arterial hypertension.

Key words: quality of life, children, arterial hypertension.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков: лекция для врачей. Москва, 2017: 60.
2. Леонтьева И.В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертензии у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 1: 38-45.
3. Образцова Г.И., Черемных Т.В., Ковалев Ю.Р. Результаты суточного мониторинга артериального давления у детей и подростков с повышенным уровнем артериального давления при случайных измерениях. Артериальная гипертензия. 2015; 1: 55-58.
4. Ровда Ю.И., Ровда Т.С. Современные аспекты артериальной гипертензии и метаболического синдрома у подростков. Педиатрия. 2014; 4: 82-86.
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной

REFERENCES

1. Leont'eva I.V. Arterial'naya gipertenziya u detei i podrostkov: lektsiya dlya vrachei. Moskva, 2017: 60 (in Russian).
2. Leont'eva I.V. Sovremennoe sostoyanie problem diagnostiki, lecheniya i profilaktiki pervichnoi arterial'noi gipertonii u detei i podrostkov. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2014; 1: 38-45 (in Russian).
3. Obratztsova G.I., Cheremnykh T.V., Kovalev Yu.R.. Rezul'taty sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u detei i podrostkov s povyshennym urovnem arterial'nogo davleniya pri sluchainykh izmereniyakh. Arterial'naya gipertenziya. 2015; 1: 55-58 (in Russian).
4. Rovda Yu.I., Rovda T.S. Sovremennye aspekty arterial'noi gipertenzii i metabolicheskogo sindroma u podrostkov. Pediatriya. 2014; 4: 82-86 (in Russian).
5. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii

- гипертензии у детей и подростков. URL: https://scardio.ru/content/images/recommendation/diagnostika_lechenie_i_profilaktika_ag_u_detey_i_podrostkov.pdf
6. Брызгунов И.П., Абалякина М.В. Особенности психологического статуса при психосоматических функциональных заболеваниях у детей и подростков. Российский педиатрический журнал. 2000; 6: 34-39.
 7. Воробьев П.А., Сидорова Л.В., Кулигина Ю.А., Авксентьева М.В.. Методологические подходы к оценке качества жизни, связанного со здоровьем. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2013; 8: 20-25.
 8. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum. 1996; 17 (4): 354-356.
 9. Амирджанова В.Н., Коилубаева Г.М., Горячев Д.В. и др. Валидизация русско-язычной версии Health assessment questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. 2014; 2: 59-64.
 10. Розанов В.Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22летнее проспективное наблюдение). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 5: 38-41.
 11. Varni J.W., Sherman S.A., Burwinkle T.M., Dickinson P.E., Dixon P. The PedsQL Family Impact Module: Preliminary reliability and validity. Health Qual Life Outcomes. 2014; 2: 55.
 12. Петрова Н.Н., Белякова А.В., Никольский М.А. Качество жизни детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в динамике санаторного лечения. Педиатрия. 1999; 6: 12-14.
 13. Gandjour A., Lauterbach K.W. Review of quality-of-life evaluations in patients with angina pectoris. Pharmacoeconomics. 1999; 16 (2): 141-152.
 14. Черепанов А.Н. Качество жизни больных бронхиальной астмой. Пульмонология. 2018; 2: 25-27.
 15. Deal B.J., Wolf G.S., Gelbert H. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. Future publishing company. 1998; 117-125.
 16. Орлова Н.В., Парийская Т.В. Кардиология в педиатрии: Новейший справочник. М.: ЭКСМО; 2016. 528.
 17. Eiser C., Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. Quality of Life Research. 2016; 10: 347-357.
 18. Raat H., Mangunkusumo R., Landgraf J., Kloek G., Brug J. Feasibility, reliability, and validity of adolescent health status measurement by the Child Health Questionnaire Child Form (CHQ-CF): internet administration compared with the standard paper version. Quality of Life Research. 2017; 16: 675-685.
 19. Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Педиатрическая фармакология. 2015; 6 (4): 114-119.
 20. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Оценка качества жизни детей, страдающих ожирением и артериальной гипертензией. Уральский медицинский журнал. 2018; 1: 5-9.
 21. Садыкова Д.И. Качество жизни подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Саарбрюккен: Palmarium Academic Publishing; 2014. 96.
 22. Макарова В.И., Косенкова О.И., Ефимова Н.В., Краева Н.В.. Синдром артериальной гипертензии в подростковом возрасте и качество жизни. Детская медицина Северо-Запада. 2014; 2 (3): 36-42.
 23. Cohen M., Mansoor D., Langut H., Lorber A. Quality of life, depressed mood, and self-esteem in adolescents with heart disease. Psychosom. Med. 2017; 69 (4): 313-318.
 24. Sritipsukho P., Poomsitong J. Health-related quality of life in children with chronic diseases at Thammasat University Hospital. J. Med. Assoc. Thai. 2013; 95 (1): 8-12.
 25. Connolly D., Rutkowski M., Auslender M., Artman M. Measuring health-related quality of life in children with heart disease. Appl. Nurs. Res. 2002; 15 (2): 74-80.
 26. Wang Q., Hay M., Clarke D., Menahem S. Associations between knowledge of disease, depression and anxiety, social support, sense of coherence and optimism with health-related quality of life in an ambulatory sample of adolescents with heart disease. Cardiol. Young. 2014; 24 (1): 126-133.
 - у детей и подростков. URL: https://scardio.ru/content/images/recommendation/diagnostika_lechenie_i_profilaktika_ag_u_detey_i_podrostkov.pdf (in Russian).
 6. Bryazgunov I.P., Abalagina M.V. Osobennosti psikhologicheskogo statusa pri psikhosomaticheskikh funktsional'nykh zabollevaniyakh u detey i podrostkov. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal. 2000; 6: 34-39 (in Russian).
 7. Vorob'ev P.A., Sidorova L.V., Kuligina Yu.A., Avksent'eva M.V.. Metodologicheskie podkhody k otsenke kachestva zhizni, svyazannogo so zdorov'em. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2013; 8: 20-25 (in Russian).
 8. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum. 1996; 17 (4): 354-356.
 9. Amirdzhanova V.N., Koilubaeva G.M., Goryachev D.V. i dr. Validizatsiya russko-yazychnoi versii Health assessment questionnaire (HAQ). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 2: 59-64 (in Russian).
 10. Rozanov V.B. Prognosticheskoe znachenie arterial'nogo davleniya v podrostkovom vozraste (22letnee prospektivnoe nablyudenie). Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2006; 5: 38-41 (in Russian).
 11. Varni J.W., Sherman S.A., Burwinkle T.M., Dickinson P.E., Dixon P. The PedsQL Family Impact Module: Preliminary reliability and validity. Health Qual Life Outcomes. 2014; 2: 55.
 12. Petrova N.N., Belyakova A.V., Nikol'skii M.A. Kachestvo zhizni detei s zabollevaniyami serdechno-sosudistoi sistemy v dinamike sanatornogo lecheniya. Pediatriya. 1999; 6: 12-14 (in Russian).
 13. Gandjour A., Lauterbach K.W. Review of quality-of-life evaluations in patients with angina pectoris. Pharmacoeconomics. 1999; 16 (2): 141-152.
 14. Cherepanov A.N. Kachestvo zhizni bol'nykh bronkhial'noi astmoi. Pul'monologiya. 2018; 2: 25-27 (in Russian).
 15. Deal V.J., Wolf G.S., Gelbert H. Current concepts in diagnosis and management of arrhythmias in infants and children. Future publishing company. 1998; 117-125.
 16. Orlova N.V., Pariiskaya T.V. Kardiologiya v pediatrii: Noveishii spravochnik. M.: EKSMO; 2016. 528 (in Russian).
 17. Eiser C., Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. Quality of Life Research. 2016; 10: 347-357.
 18. Raat H., Mangunkusumo R., Landgraf J., Kloek G., Brug J. Feasibility, reliability, and validity of adolescent health status measurement by the Child Health Questionnaire Child Form (CHQ-CF): internet administration compared with the standard paper version. Quality of Life Research. 2017; 16: 675-685.
 19. Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya. Kachestvo zhizni podrostkov s essentsial'noi arterial'noi gipertenziei. Pediatricheskaya farmakologiya. 2015; 6 (4): 114-119 (in Russian).
 20. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A. Otsenka kachestva zhizni detei, stradayushchikh ozhireniem i arterial'noi gipertenziei. Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2018; 1: 5-9 (in Russian).
 21. Sadykova D.I. Kachestvo zhizni podrostkov s essentsial'noi arterial'noi gipertenziei. Saarbryukken: Palmarium Academic Publishing; 2014. 96 (in Russian).
 22. Makarova V.I., Kosenkova O.I., Efimova N.V., Kraeva N.V.. Sindrom arterial'noi gipertenzii v podrostkovom vozraste i kachestvo zhizni. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2014; 2 (3): 36-42 (in Russian).
 23. Cohen M., Mansoor D., Langut H., Lorber A. Quality of life, depressed mood, and self-esteem in adolescents with heart disease. Psychosom. Med. 2017; 69 (4): 313-318.
 24. Sritipsukho P., Poomsitong J. Health-related quality of life in children with chronic diseases at Thammasat University Hospital. J. Med. Assoc. Thai. 2013; 95 (1): 8-12.
 25. Connolly D., Rutkowski M., Auslender M., Artman M. Measuring health-related quality of life in children with heart disease. Appl. Nurs. Res. 2002; 15 (2): 74-80.
 26. Wang Q., Hay M., Clarke D., Menahem S. Associations between knowledge of disease, depression and anxiety, social support, sense of coherence and optimism with health-related quality of life in an ambulatory sample of adolescents with heart disease. Cardiol. Young. 2014; 24 (1): 126-133.

УДК 618.3/.7-08-039.35+614.882/.888
DOI: 10.26435/UC.V011(38).676

Г.А. Городник¹, А.Ю. Мельников², Т.П. Кабанько¹,
Н.Н. Смирнова¹, В.С. Костенко¹, Ю.Н. Агафонов¹

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

²Республиканский центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, Донецк

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В практическом здравоохранении довольно часто возникает необходимость в эвакуации тяжелых больных из одного лечебного учреждения в другое, более высокого уровня. Наиболее часто такая необходимость появляется в разделе «Акушерство и гинекология».

50-летний опыт работы выездной бригады экстренной помощи в акушерстве позволил нам разработать методические подходы к организации медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц, находящихся в критическом состоянии.

При развитии острых критических состояний, угрожающих жизни беременной, роженицы или родильницы, вызванных патологией беременности, родового акта или экстрагенитальной патологией (острая сердечная, сосудистая, дыхательная, печеночно-почечная недостаточность, ДВС-синдром и др.), наряду с оказанием экстренной медицинской помощи нередко возникает необходимость в срочной госпитализации этих женщин в специализированную клинику.

Иногда характер патологических процессов оказывается таким, что пациентке требуется ряд сложных методов обследования (компьютерная томография, ЭХО-кардиография и т.д.) и лечения (гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез и т.д.), которые невозможно выполнить в районной или городской больнице.

После проведения наиболее неотложных мероприятий (интубация трахеи с переводом на ИВЛ, оперативное вмешательство для остановки кровотечения, устранение опасных для жизни расстройств гемодинамики, гемокоагуляции, гомеостаза) решается вопрос о возможности и целесообразности перевода пациентки в областную или республиканскую больницу, клинику, НИИ.

Транспортировка тяжелых больных на большие расстояния – задача сложная, требующая

строгого методического подхода, соответствующего оснащения и опыта медицинского персонала.

Мы имеем более чем 50-летний опыт в межбольничной транспортировке тяжелых пациентов акушерского профиля. На сегодняшний день 65-70% пациенток, консультированных специализированными выездными бригадами, переводятся в перинатальные центры II и III уровня оказания медицинской помощи. В этом разделе мы попытались на основании нашего опыта изложить рекомендации по безопасной межбольничной транспортировке пациенток, находящихся в критическом состоянии, с использованием специализированных выездных бригад, созданных на базе ведущих родовспомогательных клинических учреждений нашего региона.

Выездные специализированные бригады сосредоточены в настоящее время в Республиканском центре экстренной медицинской помощи и медицины катастроф (РЦЭМПМК); их работа курируется ведущими акушерами-гинекологами и анестезиологами университета и координируется республиканским акушером-гинекологом и республиканским акушерским анестезиологом. Бригада выезжает в составе оперирующего акушера-гинеколога, анестезиолога, медсестры-анестезистки. Специализированный транспорт выделяется РЦЭМПМК [4].

Внедрение в практику трехуровневой системы оказания медицинской помощи наложило свой отпечаток на организацию межбольничной транспортировки акушерских пациенток.

Пациентки, нуждающиеся в медицинском сопровождении или особых условиях транспортировки, могут быть перевезены санитарным транспортом учреждений здравоохранения.

© Г.А. Городник, А.Ю. Мельников, Т.П. Кабанько, Н.Н. Смирнова, В.С. Костенко, Ю.Н. Агафонов, 2021
© Университетская Клиника, 2021

Пациентки, нуждающиеся в проведении медикаментозной терапии в пути и в динамическом контроле за витальными функциями, а также в экстренном переводе в другое учреждение здравоохранения, могут быть перевезены бригадами СМП.

Пациентки в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, нуждающиеся в протезировании витальных функций, а также пациентки, транспортировка которых требует специальных знаний и навыков, переводятся в другие учреждения здравоохранения специализированными выездными бригадами. Вопрос перевода до начала транспортировки должен быть согласован с заведующим отделением или администрацией принимающего учреждения здравоохранения.

Показаниями к межбольничному переводу тяжелых больных являются:

1. Отсутствие в данном учреждении здравоохранения хорошо организованной службы интенсивной терапии и квалифицированного персонала (отделение интенсивной терапии, круглосуточные посты акушеров-гинекологов, анестезиологов, подготовленных средних медицинских работников).

2. Необходимость в длительной респираторной поддержке, многоплановой инфузионной терапии, парентеральном питании под тщательным метаболическим мониторингом, динамическим контролем клинико-биохимических показателей.

3. Необходимость в дообследовании (КТ, МРТ), что позволит уточнить диагноз и провести коррекцию проводимой терапии или решить вопрос о необходимости оперативного лечения.

4. Необходимость в экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ, гемофильтрация, плазмаферез, ультрафильтрация, квантовая терапия) и повторных операциях.

Под каждым из указанных пунктов подразумевается целесообразность действий и решений, ведущих к улучшению прогноза для конкретной пациентки и оправдывающих риск возможных осложнений, связанных с планируемой межбольничной транспортировкой.

Безопасность пациентки на этапе транспортировки зависит от квалификации врачей бригады. Специализированная бригада врачей должна иметь комплект медицинского оборудования и медикаментозных средств для обеспечения безопасной транспортировки и возможности оказания экстренной медицинской помощи в пути.

Безопасность межбольничной транспортировки больных, находящихся в критических состояниях

От межбольничной транспортировки не ожидают улучшения состояния больной. Отсутствие ухудшения – идеальный результат.

Как показал наш опыт, на первое место должен быть поставлен принцип непрерывности всего комплекса интенсивной терапии, который необходим данной больной. Больной следует заранее катетеризировать вену (в случаях тяжелой гиповолемии и продолжающихся потерь ОЦК обязательна установка двух венозных катетеров). Пункция и катетеризация центральных вен противопоказана у больных с коагулопатиями. В этих случаях выполняется венесекция с последующей катетеризацией вен. Все инфузии, болюсные введения препаратов, методы респираторной поддержки необходимо выполнять в заранее выбранной последовательности и точно в назначенное время, как если бы больная находилась на койке в отделении интенсивной терапии. Аналогична ситуация с респираторной поддержкой: при отсутствии сознания, риске развития дыхательных расстройств в пути целесообразна интубация трахеи и перевод пациентки на ИВЛ на этапе подготовки к транспортировке.

Классическим тестом определения готовности пациента к транспортировке является «проба перекалывания на транспортные носилки»: до и после перекалывания измеряется САД и определяется частота пульса при временном прекращении инфузии. Если изменения указанных параметров не превышают 10% от исходного – проба «отрицательная», если превышают – проба «положительная» [1].

Безопасность межбольничной транспортировки обеспечивается четкой, слаженной работой бригады, подкрепленной достаточной материальной базой. Ответственность за это несут как должностные лица, так и медицинские работники специализированных бригад.

I. Обязанности должностных лиц:

- 1) отбор и подготовка специалистов;
- 2) организация условий работы;
- 3) оснащение бригады;
- 4) контроль за соблюдением стандартов лечения;
- 5) текущий и поэтапный анализ работы бригад.

II. Материальная часть:

- 1) машина, работающая с бригадами экстренной помощи, должна быть оснащена заранее проверенным наркозно-дыхательным аппаратом, аппаратом для ручной вентилизации, за-

правленными кислородными баллонами с учетом времени транспортировки;

2) в комплекте должны быть проверенный ларингоскоп, эндотрахеальные трубки различного диаметра с герметичными манжетами;

3) механический насос; шприцевой насос (инфузомат);

4) дефибриллятор;

5) системы для инфузий, катетеры для мочевого пузыря, зонды желудочные;

6) стерильные шприцы (с иглами) разных емкостей, венозные катетеры различного диаметра;

7) бинты, лейкопластырь, жгуты, зажимы;

8) аппаратура для мониторинга за состоянием больной (тонометр, ЭКГ, пульсоксиметр);

9) стерильный набор для венесекции, набор для трахеостомии с трахеостомическими канюлями разного диаметра;

10) комплект медикаментов: адреналин, атропин, гормоны, магния сульфат, сердечные гликозиды, противоаритмические и утеротонические средства, антигипертензивные препараты, спазмолитики, нитраты, ганглиоблокаторы, препараты для инфузионной терапии, антикоагулянты, ингибиторы протеолиза, средства для лечения ДВС-синдрома.

Перед транспортированием больной необходимо не только проверить оснащение, которое будет использоваться или может понадобиться в пути, но и убедиться в его исправности. Следует, не перемещая больную на носилки, подключить к ней все средства жизнеобеспечения и в течение 40 мин – 1 ч проконтролировать их функционирование, а также, что еще важнее, проследить за реакцией больной на смену оборудования. В первую очередь это относится к обеспечению ИВЛ [2, 3, 5].

Немаловажной является полноценность медицинской документации, доставленной с больной. Если есть условия, то нужно иметь ксерокопию всей истории болезни, включая все анализы и листы назначения, а также данные дополнительных инструментальных исследований (Р-исследования, ЭКГ и т.д.). Выписки из истории болезни, как правило, не дают полного представления о динамике развития патологического процесса и некоторых особенностях его течения, важных для преемственного ведения больной.

Оценка транспортабельности пациенток

Нетранспортабельность – это прогностически неблагоприятное состояние, при котором во время транспортировки у больной могут развиться (или усугубиться) жизнеопасные осложнения, вплоть до наступления смерти! [1].

К нетранспортабельным больным относят:

- пациенток с продолжающимся кровотечением любой этиологии;

- пациенток, находящихся в терминальном состоянии (клиническая смерть, терминальная пауза, агония);

- пациенток с критически низким уровнем систолического артериального давления (60% от нормы и ниже);

- пациенток с критически высоким систолическим артериальным давлением (140% от нормы и выше) до его стабилизации;

- пациенток с некупируемым отеком легких, а также с РДСВ с выраженной кислородной зависимостью;

- пациенток с отеком мозга и признаками дислокационного синдрома;

- острые дислокационные синдромы органов грудной полости [6, 7].

Нецелесообразность транспортировки – разновидность нетранспортабельности. Это понятие включает ситуации, когда риск транспортировки превышает риск самого заболевания.

Нецелесообразность транспортировки может возникнуть в следующих ситуациях:

- при развитии запредельной комы и переходе ее в вегетативное состояние;

- при наличии у больных хронических заболеваний в кахектических стадиях и (или) последствий перенесенных травм с явно обратимыми изменениями в жизненно важных органах;

- при отсутствии условий для безопасной транспортировки с продолжением интенсивной терапии, в т.ч. непроходимость дорог, другие технические препятствия на пути к месту госпитализации и неблагоприятные метеорологические условия [1].

Межбольничная транспортировка пациенток с тяжелыми формами преэклампсии и эклампсии, отеком-набуханием головного мозга

В последние годы сложилась трехуровневая система оказания медицинской (в т.ч. перинатальной) помощи, поэтому большинство беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени родоразрешаются в перинатальных центрах III уровня. В связи с этим повышается актуальность вопроса организации межбольничного перевода пациенток данной категории [6, 8].

Противопоказаниями к транспортировке мы считаем эклампсию, токсико-дисциркуляторную энцефалопатию III степени с выраженной судорожной готовностью, нарушения зрения (выраженный отек или отслойка сетчатки), отрицательную динамику в лечении гипертензии у пациенток с тяжелой преэклампсией, подозрение на ОНМК (не купирующаяся головная боль, рво-

та), а также подозрение на преждевременную отслойку плаценты.

Целевым уровнем при проведении антигипертензивной терапии считаем АД = 150/100 мм рт. ст. Уровень протеинурии и выраженность отеочного синдрома учитываются как фактор риска развития судорожного приступа, но не влияют существенно на транспортабельность пациентки.

При наличии у беременной гипертензии беременных, компенсированной хронической артериальной гипертензии без выраженной протеинурии (более 0,3 г/л в разовой порции мочи) и генерализованных отеков данное состояние рассматривается как сопутствующая патология. Такие пациентки транспортируются в профильное учреждение здравоохранения (УЗ) в зависимости от основной патологии, определяющей тяжесть состояния беременной. Оказание помощи зависит от состояния беременной, параметров АД, эффекта от проводимой терапии. Во время транспортировки проводится симптоматическая терапия.

Преэклампсия средней тяжести

При необходимости перевода беременной с преэклампсией средней степени тяжести в перинатальный центр II или III уровня подготовка к транспортировке может быть предварительно проведена сотрудниками консультируемого учреждения здравоохранения по согласованию с врачами специализированной консультативной бригады. Проводимая терапия должна быть направлена на стабилизацию АД и неврологического статуса пациентки. Катетеризация периферической вены обязательна. Седативная терапия перед транспортировкой (как правило, препараты бензодиазепинового ряда) проводится по назначению врача.

Транспортировка. Решение о транспортировке с использованием носилок, сидячей каталки или своим ходом принимается врачами специализированных консультативных бригад, исходя из состояния пациентки и конкретных условий выполнения поставленной задачи. В случае неэффективного эффекта от проведенной терапии предпочтение отдается переводу пациентки в стационар III уровня перинатальной помощи. В пути проводится контроль за состоянием беременной, антигипертензивная, седативная терапия, продолжение инфузии сернокислой магnezии.

Тяжелая преэклампсия

Беременная с тяжелой преэклампсией госпитализируется в ближайшее родовспомогательное учреждение (при наличии в населенном пункте перинатальных центров II или III уровня – в них). Перевод в отделение анестезиоло-

гии и интенсивной терапии стационара III уровня осуществляется только специализированными выездными бригадами.

Подготовка к транспортировке может быть предварительно проведена сотрудниками консультируемого учреждения здравоохранения по согласованию с врачами специализированной консультативной бригады. Лечение направлено на стабилизацию АД и неврологического статуса на безопасном для жизни пациентки уровне, почасового диуреза. Катетеризация периферической вены обязательна. Кроме антигипертензивной терапии, обязательным компонентом подготовки беременной к транспортировке является магнeзиальная и седативная терапия. Целесообразна противоотечная терапия (L-лизина эсцинат), консультация офтальмолога и невропатолога. При отсутствии указанных специалистов степень выраженности преэклампсии может быть оценена по критериям, представленным в таблице. Оценка транспортабельности пациентки проводится врачами специализированных консультативных бригад.

Седативная терапия перед транспортировкой (как правило, препараты бензодиазепинового ряда) проводится по назначению врача.

Транспортировка осуществляется с использованием носилок. В пути проводится контроль за состоянием беременной, антигипертензивная, седативная терапия, продолжение инфузии сернокислой магnezии.

Отказ от транспортировки. В случае высокой гипертензии, не поддающейся медикаментозной коррекции; токсикодисциркуляторной энцефалопатии III степени, наличия признаков менингодиэнцефального отека, нарушения зрения (выраженный отек или отслойка сетчатки), подозрения на ОНМК целесообразно воздержаться от транспортировки беременной в другое учреждение здравоохранения и провести родоразрешение на месте с последующей продолженной ИВЛ и интенсивной терапией – по жизненным показаниям со стороны женщины. Подозрение на преждевременную отслойку плаценты является основанием для проведения родоразрешения на месте.

Эклампсия

Родоразрешение пациентки с эклампсией проводится на месте. Вопрос о переводе в отделение анестезиологии и интенсивной терапии стационара III уровня решается индивидуально, в зависимости от динамики течения послеродового периода, и осуществляется специализированными выездными бригадами.

Рациональный подход к межбольничной транспортировке пациенток с преэклампсией позволяет проводить их родоразрешение в усло-

Таблица.

Критерии токсико-дисциркуляторной энцефалопатии (ТДЭ), характерной для пациенток с преэклампсией/эклампсией

Критерий оценки	ТДЭ I степени	ТДЭ II степени	ТДЭ III степени
Сознание	ясное	ясное	Умеренное оглушение – сопор
Эмоциональная лабильность	+	++	+++
Вегетативная реакция	компенсированный тип	компенсированный тип	декомпенсированный тип
Сухожильные рефлексы	умеренная гиперрефлексия, D=S	умеренная гиперрефлексия, возможно D≠S	гиперрефлексия, возможна диссоциация сухожильных рефлексов
Патологические рефлексы	отсутствуют	выявляются кистевые пирамидные знаки, возможны аксиальные рефлексы	преобладание стопных пирамидных знаков
Менингоэнцефальный отек	не выражен	сомнительный	выраженный, судорожная готовность
Изменения на глазном дне	отсутствуют или незначительное сужение артериол	ангиопатия умеренно выраженная	ангиопатия выраженная, возможен отек зрительного диска и мелкие кровоизлияния на глазном дне

Примечание. Преэклампсия легкой степени может протекать без ТДЭ либо с ТДЭ I степени, преэклампсия средней степени – с ТДЭ I-II степени, тяжелая преэклампсия – с ТДЭ II-III степени. Нарастание тяжести ТДЭ следует расценивать как отрицательную динамику в лечении преэклампсии.

виях стационаров преимущественно III уровня оказания перинатальной помощи. Это дает возможность обеспечить качественное обследование и лечение как женщин, так и новорожденных, что особенно важно при недоношенной беременности [1].

Межбольничная транспортировка пациентов с кровотечением, а также перенесших геморрагический декомпенсированный шок и операцию

Несмотря на бурное развитие технологий в современном мире, широкое использование сосудистой хирургии для достижения гемостаза в акушерстве в условиях крупных перинатальных центров и многопрофильных больниц, мы на сегодняшний день остаемся сторонниками привычной консервативной концепции: пациентка с не остановленным кровотечением при наличии возможности оперативного лечения в данном учреждении здравоохранения должна быть оперирована, гемостаз достигнут, витальные показатели стабилизированы, и лишь затем поставлен вопрос о целесообразности ее транспортировки в другое лечебное учреждение.

Проблемой, возникающей наиболее часто в работе специализированных выездных бригад, являются вопросы перевода беременных с кровянистыми выделениями при предлежании плаценты или частичной краевой отслойкой нормально или низко расположенной плаценты, особенно при наличии недоношенной беременности. Перевод такой пациентки в учреждения здравоохранения III уровня оказания пе-

ринатальной помощи безусловно увеличивает шансы выживания плода. Но риск кровотечения в пути остается более серьезной угрозой. Рациональной тактикой в таких случаях считаем проведение гемостатической и токолитической терапии на месте в течение 2-3 суток, проведение профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, при стабилизации состояния – принятие решения о возможности перевода.

Единственный вид послеродовых кровотечений, с которыми нашим специализированным бригадам приходилось транспортировать пациенток в многопрофильные клиники до их окончательного разрешения, – это гематомы влагалища. Такие транспортировки выполнялись при условии отсутствия признаков нарастания гематомы, стабильной гемодинамике и показателях свертывающей системы. Вскрытие гематомы всегда несет риск возобновления кровотечения, и выполнение его в условиях многопрофильной клиники с возможностью привлечения смежных специалистов (хирургов-проктологов) всегда безопаснее, чем в условиях городских и районных больниц.

Больные, перенесшие декомпенсированный геморрагический шок, ДВС-синдром, синдром массивных инфузий и трансфузий, даже при восполненном объеме кровопотери, восстановлении гемокоагуляции, как правило, нуждаются в лечении в специализированных отделениях с целью коррекции полиорганной недостаточности, консультациях смежных специалистов и проведении грамотной программы реабили-

тации. Наиболее сложным вопросом является определение сроков перевода в случаях, когда развившаяся острая почечная недостаточность требует проведения гемодиализа, а у пациентки сохраняются респираторная дисфункция с выраженной кислородной зависимостью, явления отека головного мозга или нестабильная гемодинамика. Длительный опыт работы позволяет нам уверенно говорить, что выживаемость таких пациенток в крупных многопрофильных клиниках значительно выше, чем в городских и районных больницах. Поэтому вопрос о переводе в учреждения здравоохранения III уровня оказания медицинской помощи рационально ставить при появлении такой возможности, а не дожидаться декомпенсации одной или нескольких витальных функций организма.

Межбольничная транспортировка пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями, в том числе перенесших септический шок

Внедрение трехуровневой системы оказания медицинской помощи наложило свой отпечаток на подходы к транспортировке родильниц с гнойно-воспалительными послеродовыми осложнениями. Лечение послеродовых эндометритов и метрорэндометритов на сегодняшний день проводится в условиях учреждений здравоохранения III уровня оказания медицинской помощи. Основными патологиями, вызывающими трудности в принятии решения о транспортировке, являются перитониты, сепсис, септический шок. Мы остаемся сторонниками необходимости разрешения данной патологии на месте. Однако возможны и индивидуальные решения, исходя из конкретной оценки ситуации, состояния пациентки и возможностей лечебных учреждений.

Основным аргументом в пользу возможного перевода пациентки с перитонитом, сепсисом в многопрофильную клинику или перинатальный центр III уровня является знание того, что после операции состояние ее может ухудшиться (особенно при вскрытии абсцессов и флегмон клетчатки велик риск интраоперационного развития септического шока), что потребует длительного лечения ее в условиях отделения интенсивной терапии. Ведь конечным результатом должна быть не выполненная операция, а спасенная жизнь! Решения в таких случаях принимаются консилиумом и возлагают огромную ответственность на бригаду, осуществляющую подобную транспортировку.

Пациентки с септическим шоком, связанным с гнойно-воспалительными послеродовыми осложнениями, не транспортабельны.

У нас имеется опыт единичных транспортировок пациенток с септическим шоком на фоне блока почки и обострения пиелонефрита. Транспортировки выполнялись с целью дообследования и малоинвазивного хирургического лечения (наложения чрескожной пункционной нефростомии) в условиях урологической клиники после тщательной подготовки к транспортировке и обеспечения мониторингирования витальных показателей в пути.

Межбольничная транспортировка акушерских пациенток с экстрагенитальной патологией

Транспортировка пациенток с экстрагенитальной патологией преимущественно связана со сложностями диагностики и необходимостью сочетания родоразрешения с другими видами хирургической помощи. Наиболее показательны в этих случаях переводы беременных, пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. В многопрофильной клинике имеются все условия для оказания помощи как матери (торакальные хирурги, нейрохирурги, ангиохирурги), так и недоношенному новорожденному. Время ожидания прибытия узких специалистов в районную или городскую больницу нередко превышает его затраты на осуществление транспортировки пострадавшей силами специализированной выездной бригады.

Безусловно, рецептов в таких случаях быть не может. Принятие решения должно быть быстрым и аргументированным.

Выводы

Межбольничная транспортировка акушерских больных – не очень большой, но значимый участок в едином комплексе оказания помощи будущим матерям и их детям. Он возлагает большую ответственность на медицинских работников, осуществляющих перевод, поскольку пациентку забирают из учреждения здравоохранения, а возможности оказания медицинской помощи в санитарном транспорте не могут сравниться с возможностями больницы. Квалификация кадров, рациональная организация труда специализированных медицинских бригад, техническое оснащение, включающее проблемы транспорта и связи, и многие другие вопросы должны решаться в плановом порядке, своевременно и неформально. Поэтому требования стандартов и протоколов, знания и опыт, советы коллег и интуиция – все должно быть учтено при принятии решений.

Г.А. Городник¹, А.Ю. Мельников², Т.П. Кабанько¹, Н.Н. Смирнова¹, В.С. Костенко¹, Ю.Н. Агафонов¹

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

²Республиканский центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, Донецк

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

В практическом здравоохранении довольно часто возникает необходимость в эвакуации тяжелых больных из одного лечебного учреждения в другое, более высокого уровня. Наиболее часто такая необходимость появляется в разделе «Акушерство и гинекология». При развитии острых критических состояний, угрожающих жизни беременной, роженицы или родильницы, вызванных патологией беременности, родового акта или экстрагенитальной патологией, наряду с оказанием экстренной медицинской помощи нередко возникает необходимость в срочной госпитализации этих женщин в специализированную клинику. На сегодняшний день 65-70% пациенток, консультированных специализированными выездными

бригадами, переводятся в перинатальные центры II и III уровня оказания медицинской помощи. 50-летний опыт работы выездной бригады экстренной помощи в акушерстве позволил разработать методические подходы к организации медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц, находящихся в критическом состоянии. В статье изложены рекомендации по безопасной межбольничной транспортировке пациенток, находящихся в критическом состоянии, с использованием специализированных выездных бригад.

Ключевые слова: неотложные состояния в акушерстве, медицинская транспортировка.

G.A. Gorodnik¹, A.J. Melnikov², T.P. Kaban'ko¹, N.N. Smirnova¹, V.S. Kostenko¹, J.N. Agafonov¹

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

²Republican Center of Urgent Medicine and Catastrophe Medicine, Donetsk

ORGANIZATION OF MEDICAL EVACUATION FOR PREGNANT WOMEN, PARENTS AND PARENTS IN EMERGENCY CONDITIONS

In practical health care, it is quite often necessary to evacuate critically ill patients from one medical institution to another, higher level. Most often, such a need appears in the section «Obstetrics and Gynecology». In case of acute critical conditions that threaten the life of a pregnant woman, woman in labor or postpartum women, caused by the pathology of pregnancy, childbirth or extragenital pathology, along with the provision of emergency medical care, there is often a need for urgent hospitalization of these women in a specialized clinic. Today, 65-70% of patients consulted by specialized mobile

teams are transferred to perinatal centers of the II and III levels of medical care. 50 years of experience of the emergency mobile team in obstetrics has made it possible to develop methodological approaches to the organization of medical evacuation of pregnant women, women in labor and postpartum women in critical condition. This article outlines recommendations for the safe interhospital transportation of critically ill patients using specialized mobile teams.

Key words: emergency conditions in obstetrics, medical transportation.

ЛИТЕРАТУРА

- Куликов А.В., Шифман Е.М., ред. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. М.: Медицина; 2018. 820.
- Колесников А.Н., Долгошапко О.Н., Городник Г.А., Кабанько Т.П., Костенко В.С., Джоджуа Т.В. Лабиринты гестоза. Донецк: Донбасс; 2018. 221.
- Мельников А.Ю., Бондаренко С.В., Долгошапко О.Н., Князева Н.В., Черных Л.Е. и др. Межбольничная эвакуация пациенток с преэклампсией. Медицина катастроф. 2018; 3: 59-62.
- Приказ МЗ ДНР от 25.05.2015 г. № 012.1/17 «Об утверждении Временного Положения о выездной консультативной специализированной экстренной медицинской помощи Республиканского Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Донецкой Народной Республики». Донецк; 2015. 14.
- Фиалко В.А. Тактическая медицина. 50-летний опыт изучения и практического решения проблем ургентной медицины догоспитального этапа. Издание 2-е,

REFERENCES

- Kulikov A.V., Shifman E.M., red. Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya [Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Protocols of treatment]. M.: Meditsina; 2018. 820 (in Russian).
- Kolesnikov A.N., Dolgoshapko O.N., Gorodnik G.A., Kaban'ko T.P., Kostenko V.S., Dzhodzhuia T.V. Labirinty gestoza [Gestosis labyrinthis]. Donetsk: Donbass; 2018. 221 (in Russian).
- Mel'nikov A.Yu., Bondarenko S.V., Dolgoshapko O.N., Knyazeva N.V., Chernyh L.E. i dr. Mezhsobol'nichnaya evakuatsiya patsientok s preeklampsiei [Interhospital evacuation of patients with a preeclampsia]. Meditsina katastrof. 2018; 3: 59-62 (in Russian).
- Приказ МЗ ДНР от 25.05.2015 г. № 012.1/17 «Об утверждении Временного Положения о выездной консультативной специализированной экстренной медицинской помощи Республиканского Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф Донецкой Народной Республики».

- исправленное и дополненное (избранные статьи, очерки, лекции, таблицы, классификации, методические материалы: 1957-2007 гг.). Екатеринбург: Издательство ИРА УТК; 2011. 318.
6. Blakeman T.C., Branson R.D. Inter- and intrahospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013; 58 (6): 1008-1023.
 7. Booth A., Steel A., Klein J.. Anaesthesia and pre-hospital emergency medicine. *Anaesthesia*. 2013; 68 (Suppl. 1): 40-48.
 8. Droogh J.M., Smit M., Absalom A.R., Ligtenberg J.J., Zijlstra J.G. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care*. 2015; 20: 62.
- ki» [About the adoption of Provisional Regulations for exit advisory specialized emergency medical care of the Republican Center of the emergency medical care and medicine of accidents of the Donetsk People's Republic]. *Donetsk*; 2015. 14 (in Russian).
 5. Fialko V.A. Takticheskaya meditsina. 50-letnii opyt izucheniya i prakticheskogo resheniya problem urgentnoi meditsiny dogospital'nogo etapa [Tactical medicine. 50 years' experience of studying and practical solution of problems of urgentny medicine of a pre-hospital stage]. *Izдание 2-e, ispravlennoe i dopolnennoe (izbrannye stat'i, ocherki, lektsii, tablitsy, klassifikatsii, metodicheskie materialy: 1957-2007 gg.)*. Ekaterinburg: Izdatel'stvo IRA UTK; 2011. 318(in Russian).
 6. Blakeman T.C., Branson R.D. Inter- and intrahospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013; 58 (6): 1008-1023.
 7. Booth A., Steel A., Klein J.. Anaesthesia and pre-hospital emergency medicine. *Anaesthesia*. 2013; 68 (Suppl. 1): 40-48.
 8. Droogh J.M., Smit M., Absalom A.R., Ligtenberg J.J., Zijlstra J.G. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care*. 2015; 20: 62.

УДК 617-7
DOI: 10.26435/UC.V011(38).613

А.Н. Колесников, А.А. Алексеенко

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

МОДЕРНИЗАЦИЯ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ, ИМПЛАНТОЛОГИИ

Интубация трахеи – одна из самых распространенных манипуляций в практике анестезиологии, является методом обеспечения и поддержания проходимости дыхательных путей. Данный вариант протекции дыхательных путей способствует беспрепятственному вдоху и выдоху, создает оптимальные условия для ИВЛ и ВИВЛ, позволяет предупреждать аспирацию в дыхательные пути желудочного содержимого, крови, слизи и любых жидкостей, необходимых для работы хирургического оборудования.

Известна оротрахеальная интубация, которая осуществляется через рот и относительно более проста в техническом исполнении. Она, как правило, включает следующие этапы: выбор стандартного положения больного и подготовка его, интубация трахеи интубационной трубкой и проверка правильности нахождения интубационной трубки и фиксация ее [1]. Особенности общей анестезии у стоматологических больных обусловлены в первую очередь локализацией операционного поля в непосредственной близости от верхних дыхательных путей, поэтому «золотым стандартом» при лечении этих пациентов является назотрахеальная интубация. Данная интубация трахеи более сложна и длительна, поэтому требует определенного опыта у анестезиолога. Показаниями для назотрахеальной интубации трахеи служат оперативные вмешательства в полости рта, челюстей, при обширных травмах челюстно-лицевой области, продолжительная ИВЛ у больных в отделении интенсивной терапии и т.д. [2]. Сущность известного способа интубации трахеи заключается в том, что больного укладывают в «улучшенное» джексоновое положение, обрабатывают слизистую оболочку носа и через общий носовой ход вводят интубационную трубку, при необходимости дистальный конец ее вводят в трахею через голосовую щель с помощью щипцов Мейджилла. После этого проверяют правильность нахождения интубационной трубки и производят фиксацию трубки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение безопасности анестезии в хирургической стоматологии и имплантологии путем модернизации эндотрахеальной трубки для наименьшего сопротивления в дыхательном контуре и снижение времени операции (анестезии) за счет оптимизации операционного поля.

МАТЕРИАЛ И ОБСУЖДЕНИЕ

При стоматологических операциях интубация трахеи стандартной эндотрахеальной трубкой Мерфи с манжетой или без неё имеет определенные недостатки [3]:

- необходимость использования одного или несколько угловых переходников и удлинителей, что приводит к увеличению мертвого пространства дыхательного контура и сопротивления в дыхательных путях;

- уменьшение полезного пространства операционного поля за счет коннектора и углового переходника в дыхательном контуре, что значительно усложняет работу хирурга;

Наиболее оптимальным вариантом для проведения интубации трахеи у стоматологических пациентов является эндотрахеальная трубка северная. Сформированный северный (в сторону лба) изгиб проксимального конца трубки освобождает доступ к операционному полю челюстно-лицевой части головы и исключает необходимость использования переходника к дыхательному контуру, снижая давление на носовой хрящ пациента и риск разгерметизации дыхательного контура.

Основным недостатком данной трубки является недостаточная жесткость на сформированном изгибе. Незначительный перегиб, даже армированной трубки, дает значительное увеличение сопротивления в дыхательном контуре. Изгиб на трубке, направленный только в одну сто-

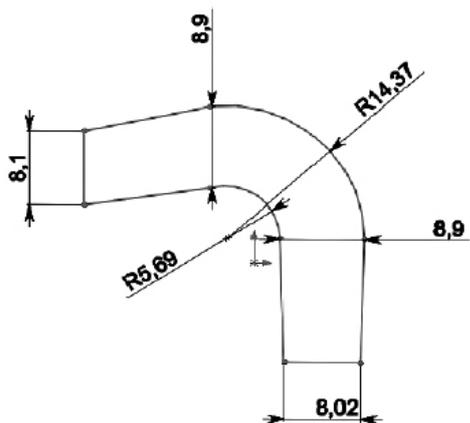


Рис. 1. Чертеж металлического коннектора.



Рис. 2. Трехмерная модель коннектора.



Рис. 3. Коннектор эндо трахеальной трубки из КХС.

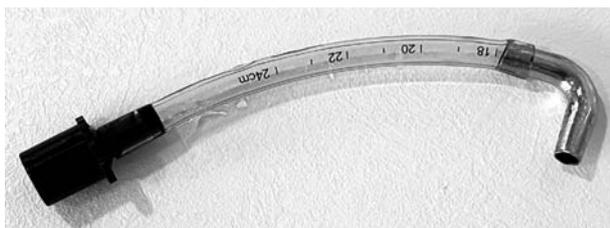


Рис. 4. Коннектор и проксимальный конец эндо-трахеальной трубки.

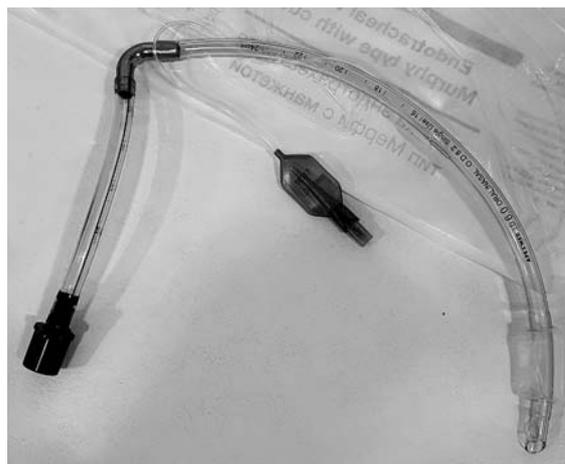


Рис. 5. Эндотрахеальная трубка в сборе.

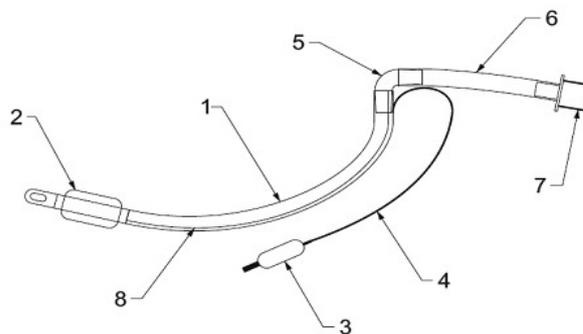


Рис. 6. Эндотрахеальная трубка с металлическим коннектором (пояснения в тексте).

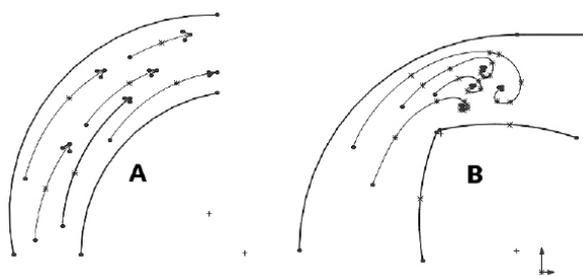


Рис. 7. Схема движения газа при ламинарном (А) и турбулентном (В) потоках.

рону, не даёт возможность перевернуть проксимальный конец трубки вбок.

В результате работы с различными видами эндотрахеальных трубок в хирургической стоматологии было предложено разработать эндотрахеальную трубку с жестким изгибом, который будет препятствовать перегибу и давать возможность поворачивать проксимальный конец эндотрахеальной трубки в любую удобную как для хирурга, так и для анестезиолога сторо-

ну. Данную проблему решили выполнить за счет металлического коннектора эндотрахеальной трубки.

С помощью программы Miiсraft получили объемный рисунок переходника для усовершенствованной эндотрахеальной трубки (рис. 1., рис. 2.).

Затем по данной трехмерной детали на принтере Miiсraft на композите FREEPRINT cast UV распечатали пластиковую деталь из беззольной пластмассы. Далее пластиковую объемную деталь загипсовали в опоку, после чего под действием центробежной силы и нагрева до 1500 градусов по Цельсию произвели замену пластика на медицинский металл КХС (кобальт-хромовый сплав). После этого переходник обработали механической полировкой (рис. 3.)

Соединение эндотрахеальной трубки производят до интубации следующим образом: у одной из двух стандартных эндотрахеальных трубок Мерфи отрезают дистальный конец (рис. 4.), после чего от второй эндотрахеальной трубки отсоединяют коннектор и соединяют обе трубки металлическим коннектором, при этом выбирают направление, в котором будет повернут проксимальный конец трубки (рис. 5.).

Таким образом, данная эндотрахеальная трубка состоит из (рис. 6.): тела эндотрахеальной трубки (1), раздувной манжеты (2), контрольно-раздувного баллона (3), соединительной трубочки манжеты и баллона (4), металлического коннектора (5), проксимального конца эндотрахеальной трубки (6), коннектора присоединения к дыхательному контуру (7), рентген-контрастной линии (8).

Кобальт-хромовый сплав, из которого изготовлен коннектор эндотрахеальной трубки, довольно часто используют в медицине – наиболее часто для изготовления искусственных суставов, включая коленные и тазобедренные суставы, из – за высокой износостойкости и биосов-

местимости. КХС, как правило, устойчив к коррозии, а также химически инертен, что сводит к минимуму возможность раздражения, аллергической реакции и иммунного ответа. КХС также широко используется при изготовлении стента и других хирургических имплантатов, сплав демонстрирует превосходную биосовместимость с кровью и мягкими тканями.

Был проведен опыт на совместимость севифлюрана и коннектора, изготовленного из кобальт-хромового сплава. Коннектор для эндотрахеальной трубки поместили в емкость с севифлюраном на 3 суток, после чего провели анализ физических свойств севифлюрана. Цвет, прозрачность и запах севифлюрана не изменились.

При исследовании сопротивления, которое создается при использовании различных видов эндотрахеальных трубок, были получены следующие результаты (см. табл.). Исследование проводилось с помощью аппарата Фаза-23, при постоянном потоке 35 л в минуту с открытым контуром.

Из данных таблицы видно, что использование эндотрахеальной трубки Мерфи с металлическим коннектором и проксимальной частью из эндотрахеальной трубки Мерфи и переходника-удлинителя, необходимого для подключения к аппарату ИВЛ, имеет наименьшее сопротивление.

Данный эффект минимального сопротивления создается за счет жесткого соединения и отсутствия перегибов в эндотрахеальной трубке. Создание ламинарного, а не турбулентного потока приводит к минимальному сопротивлению. Ламинарный поток – слоистое течение газа без перемешивания частиц, без пульсации скоростей и давлений, без перемешивания слоев и вихрей. При ламинарном течении линии тока параллельны оси трубы, т.е. отсутствуют поперечные потоки газа перемещения. Турбулент-

Таблица.

Показатели сопротивления при использовании различных эндотрахеальных трубок

Виды эндотрахеальных трубок	Показатели сопротивления
эндотрахеальная трубка Мерфи № 6	5 см вод. ст.
эндотрахеальная трубка Мерфи № 6 + 2 переходника-удлинителя	12 см вод. ст.
эндотрахеальная трубка северная № 6	13 см вод. ст.
эндотрахеальная трубка северная № 6, повернутая вбок	24 см вод. ст.
эндотрахеальная трубка северная № 6 + переходник-удлинитель	15 см вод. ст.
эндотрахеальная трубка Мерфи № 6 + металлический коннектор + проксимальная часть из эндотрахеальной трубки №7	6 см вод. ст.
эндотрахеальная трубка № 6 Мерфи + металлический коннектор + проксимальная часть из эндотрахеальной трубки № 7 + переходник-удлинитель	8 см вод. ст.

ный поток – течение, сопровождающееся интенсивным перемешиванием, смещением слоев друг относительно друга и пульсациями скоростей и давлений. При турбулентном течении векторы скоростей имеют не только осевые, но и нормальные к оси русла составляющие, что в свою очередь значительно увеличивает сопротивление потока (рис. 7.)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании этих данных можно утверждать, что использование данной эндотрахеальной трубки с металлическим коннектором имеет следующие преимущества:

- уменьшение сопротивления в дыхательном контуре с использованием или без переходника-удлинителя;
 - уменьшение мертвого пространства дыхательного контура;
 - увеличение полезного пространства операционного поля за счет отсутствия выступающих угловых переходников;
 - уменьшение давления на носовой хрящ пациента;
 - минимизация риска разгерметизации дыхательного контура.
- Подана заявка на получение патента на изобретение.

А.Н. Колесников, А.А. Алексеенко

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

МОДЕРНИЗАЦИЯ ЭНДОТРАХЕАЛЬНОЙ ТРУБКИ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ, ИМПЛАНТОЛОГИИ

Насотрахеальная интубация трахеи более сложна и длительна, поэтому требует определенного опыта у анестезиолога. Показаниями для насотрахеальной интубации трахеи служат оперативные вмешательства в полости рта, челюстей, при обширных травмах челюстно-лицевой области, продленная ИВЛ у больных в отделении интенсивной терапии и т.д. Цель работы: повышение безопасности анестезии в хирургической стоматологии и имплантологии путем модернизации эндотрахеальной трубки для наименьшего сопротивления в дыхательном контуре и снижение времени операции (анестезии) за счет оптимизации операционного поля. В результате работы с различными видами эндотрахеальных трубок в хирургической стоматологии было предложено разработать эндотрахеальную трубку с жестким изгибом, который будет препятствовать перегибу и давать возможность поворачивать проксимальный конец эндотрахеаль-

ной трубки в любую удобную как для хирурга, так и для анестезиолога сторону. Данную проблему решили выполнить за счет металлического коннектора эндотрахеальной трубки. На основании полученных данных можно утверждать, что использование данной эндотрахеальной трубки с металлическим коннектором имеет следующие преимущества: уменьшение сопротивления в дыхательном контуре с использованием или без переходника-удлинителя; уменьшение мертвого пространства дыхательного контура; увеличение полезного пространства операционного поля за счет отсутствия выступающих угловых переходников; уменьшение давления на носовой хрящ пациента; минимизация риска разгерметизации дыхательного контура.

Ключевые слова: анестезиология, эндотрахеальная трубка, насотрахеальная интубация.

A.N. Kolesnikov, A.A. Alexeenko

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

MODERNIZATION OF THE ENDOTRACHEAL TUBE FOR ANESTHESIA IN SURGICAL STOMATOLOGY, IMPLANTOLOGY

Nasotracheal intubation of the trachea is more difficult and time-consuming, therefore it requires some experience from the anesthesiologist. Indications for nasotracheal intubation of the trachea are surgical interventions in the oral cavity, jaws, with extensive injuries of the maxillofacial region, prolonged mechanical ventilation in patients in the intensive care unit, etc. Purpose of the work: increasing the safety of anesthesia in dental surgery and implantology by modernizing the endotracheal tube, for the least resistance in the breathing circuit and reducing the time of surgery (anesthesia) by optimizing the operating field. As a result of working with vari-

ous types of endotracheal tubes in dental surgery, it was proposed to develop an endotracheal tube with a rigid bend, which would prevent bending and make it possible to turn the proximal end of the endotracheal tube in any direction convenient for both the surgeon and the anesthesiologist. They decided to solve this problem by using the metal connector of the endotracheal tube. Based on the data obtained, it can be argued that the use of this endotracheal tube with a metal connector has the following advantages: reduction of resistance in the breathing circuit with or without an extension adapter; reducing the dead space of the breathing circuit; an increase in the us-

able space of the operating field due to the absence of protruding corner adapters; reducing pressure on the patient's nasal cartilage; minimizing the risk of depressurization of the breathing circuit.

Key words: anesthesiology, endotracheal tube, nasotracheal intubation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дж. Эдвард Морган-мл., Мэвид С.Михаил. Клиническая Анестезиология. Книга первая. Оборудование и мониторинг. Регионарная анестезиология. Лечение боли. М.: Издательство БИНОМ; 2005. 396.
2. Богданов А.Б., Корячкин В.А. Интубация трахеи. С-Пб: ИнтелМед; 2004: 95-97.
3. Латто И.П., Роузена М. Трудности при интубации трахеи. М.: Медицина; 1989: 97-99.

REFERENCES

1. Dzh. Edvard Morgan-ml., Megid S.Mikhail. Klinicheskaya Anesteziologiya. Kniga pervaya. Oborudovanie i monitoring. Regionarnaya anesteziologiya. Lechenie boli. M.: Izdatel'stvo BINOM; 2005. 396 (in Russian).
2. Bogdanov A.B., Koryachkin V.A. Intubatsiya trakhei. S-Pb: IntelMed; 2004: 95-97 (in Russian).
3. Latto I.P., Rouzena M. Trudnosti pri intubatsii trakhei. M.: Meditsina; 1989: 97-99 (in Russian).

УДК 616.314-089.28-076
DOI: 10.26435/UC.V011(38).650

В.В. Глинкин, В.А. Клёмин

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

СПОСОБ ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ОБРАЗЦОВ IN VITRO И ПРИГОТОВЛЕНИЯ ШЛИФОВ ЗУБОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СКАНИРУЮЩЕМ ЭЛЕКТРОННОМ МИКРОСКОПЕ

Изучение твердых тканей зубов с их прижизненной сохранностью, оценка качества используемых для лечения зубов пломбировочных материалов в настоящее время являются сложной морфологической проблемой [1]. В последние годы с помощью электронного микроскопа активно проводятся различные исследования зубов [2, 3], в том числе с использованием пломбировочных материалов [4, 5], изучается элементный химический состав твердых тканей зубов [6]. Были разработаны способы визуализации корневого канала удаленного зуба за счет увеличения пористости зуба и его деминерализации [7], нивелирования оптической плотности дентина удаленного зуба с целью оценки качества препарирования и пломбирования корневого канала [8].

Существует несколько способов изготовления препаратов прижизненно сохраненных зубов. Они используются для изучения твердых тканей зубов в отраженном свете с помощью светового микроскопа, для исследований, проводимых с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ), и трансмиссионно (с помощью просвечивающего электронного микроскопа - ПЭМ). Последние наиболее важны, т.к. позволяют исследовать структуры, находящиеся вне видимости светового микроскопа. Электронный микроскоп – это прецизионный прибор, который требует сложной подготовки исследуемых объектов. Одной из сложностей является сохранение структуры биологического объекта, содержащего в своем составе молекулы воды, которая будет нарушать вакуум. Поэтому существуют определенные этапы подготовки биологических объектов для изучения с помощью СЭМ [9].

Известен способ изготовления препаратов прижизненно сохраненных зубов для многоцелевых исследований, взятый в качестве прототипа, который заключается в следующем. Удаленные зубы промывают в физиологическом

растворе, а затем фиксируют в 4-процентном растворе глутарового альдегида на фосфатном буфере в холодильнике в течение 4 суток. После этого зуб промывают, дегидратируют в режиме плавного перехода от спиртов к ацетону, а затем от ацетона к эпоксидной смоле. Все это проводят с двойным удлинением времени на каждом этапе. Затем зуб заливают в эпоксидную смолу с большим, чем в инструкции, содержанием отвердителя. После длительной полимеризации полученный блок разрезают сепарационным диском с последующей шадящей шлифовкой до получения ровного шлифа [10]. Недостатком данного способа является то, что он требует длительных временных затрат, обработка образца в агрессивных средах приводит к нарушению микроэлементного состава зуба, что влечет за собой косвенное изучение неорганической структуры зуба.

Известен способ подготовки зубов для исследования на электронном микроскопе качества пломбирования корневых каналов. После удаления зубы промывали проточной водой, погружали в дистиллированную воду или в 0,5-процентный раствор хлорамин-Т-гидрата максимум на одну неделю. Затем зубы подвергали эндодонтической обработке по общепринятой методике, пломбировали каналы. Далее из зубов готовили шлифы, делая поперечные разрезы с последующим шлифованием мелкозернистыми эластичными дисками Sof-Lex фирмы 3М, после чего шлифы протирали петролейным эфиром и протравливали 20 сек 36-процентной ортофосфорной кислотой [11].

Однако данный способ не обеспечивает создания влажной среды в области верхушки корня, что происходит во время пломбирования корня зуба в полости рта. Может быть травматичным для врача, осуществляющего эндодонтическое

лечение, т.к. зуб находится у него в руке. Этот способ малоинформативен при изучении тканей зуба на СЭМ ввиду отсутствия качественной подготовки как самого образца, так и изготовленного из него шлифа, что в дальнейшем не гарантирует полноценного исследования.

Альтернативой резки образцов зубов для приготовления шлифов является раскалывание зубов микротомным ножом. Для этого после предварительной деорганификации в 8-10-процентном растворе гипохлорита натрия образцы замораживают в жидком азоте [12]. Недостаток этого способа заключается в необходимости применять дорогостоящее специализированное оборудование и привлекать специально обученный персонал, прошедший обучение и инструктаж по технике безопасности при использовании криогенных жидкостей и криогенного оборудования.

С целью преодоления этих трудностей нами был разработан способ эндодонтической подготовки зубов *in vitro* с последующим приготовлением из них шлифов для исследования на сканирующем электронном микроскопе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Усовершенствование способа подготовки исследуемого образца, включающего в себя эндодонтическую подготовку *in vitro*, приготовление шлифов зубов для исследования на сканирующем электронном микроскопе, позволяющего уменьшить временные и материальные затраты, не отражающиеся на качестве полученных образцов.

МАТЕРИАЛ И ОБСУЖДЕНИЕ

После извлечения из полости рта зубы, предназначенные для изучения, промывают в дистиллированной воде с последующим погружением в нее для минимизации возможного воздействия различных факторов на изменение микроэлементного состава зуба.

Для эндодонтической подготовки к проведению исследований на СЭМ удаленные зубы погружают корнями до коронковой части зуба в С-силиконовый оттискной материал, например, Zeta plus, замешанный согласно инструкции по использованию. После застывания материала начинают работать с зубами по методике, применяемой в полости рта пациента для эндодонтического лечения и включающую в себя препарирование кариозной полости с целью создания доступа к корневым каналам, медикаментозную обработку кариозной полости антисептическими препаратами, эвакуацию путридного распада из корневых каналов согласно клиническим протоколам, механическое расширение

корневых каналов на всю рабочую длину с использованием файлов 4-6 конусности. Просвет канала расширяется не менее чем на три размера по сравнению с первоначальной шириной, но не меньше чем до размера ISO 25.04, согласно существующему эндодонтическому протоколу. Антисептическую обработку корневых каналов осуществляют 5,2-процентным раствором NaOCl и препаратами, содержащими ЭДТА или лимонную кислоту, с последующим высушиванием каналов бумажными штифтами согласно клиническим протоколам. Пломбирование корневых каналов зуба проводят согласно инструкции к применению конкретного исследуемого материала. Кариозную полость герметично закрывают цементом, например Уницемом. После окончания работы зуб необходимо извлечь из силиконового оттиска и внутреннюю поверхность оттиска увлажнить физиологическим раствором с целью имитации условий, приближенных к физиологическим. Материал должен застывать в корневых каналах согласно времени, указанному в инструкции.

Затем образцы обезвоживают при комнатной температуре в спиртах возрастающей концентрации: 1-е – в 70-процентном этиловом спирте, 2-е – в 80-процентном, 3-е – в 96-процентном. На каждой стадии обезвоживания образцы выдерживают 5 часов. Экспериментальные образцы сутки высушивают на воздухе в беспыльных условиях.

Затем изготавливают шлиф зуба по описанной далее методике:

1. Продольный (поперечный) распил корня удаленного зуба проводят алмазным сепарационным диском с таким расчетом, чтобы не было перегрева зуба, с целью недопущения растрескивания образца.

2. Полученный образец для исследований заливают эпоксидной смолой (соотношение смола : отвердитель – 9:1). После ее полимеризации (не менее 24 часов) поверхность шлифа полируют.

3. Полировка шлифа:

3.1. Шлифуют наждачной бумагой: ступенчато шероховатостью P100, P240, P500, P1000, P2000.

3.2. Полируют ступенчато алмазными пастами зернистостью 10/7, 5/3, 1/0.

3.3. Полируют универсальной алмазной суспензией (DiaDuo-2, зернистость 1,0 мкм).

3.4. Финишную полировку проводят коллоидной кремниевой суспензией (OP-S, зернистость 0,04 мкм).

4. На поверхность полученного шлифа наносят токопроводящий слой углерода методом напыления в установке, например ВУП-5А.

5. Напыленный шлиф закрепляют на предметном столике, обеспечив надежный электрический контакт между поверхностью шлифа и столиком.

6. Предметный столик с закрепленным образцом помещают в колонну микроскопа для проведения исследований.

В предложенном способе эндодонтической подготовки образцов *in vitro* и приготовления шлифов зубов для исследования на сканирующем электронном микроскопе образец помещают в созданный силиконовый оттиск, в котором проводят все эндодонтические манипуляции в зубе, обеспечив создание влажной среды в области верхушки корня, дегидратацию проводят только в этиловом спирте, подготовку шлифов осуществляют с использованием ступенчатой шлифовки образца наждачной бумагой и полировки алмазными пастами, алмазной и кремниевой суспензиями.

Преимущества предложенного способа заключаются в сокращении времени и материальных затрат на осуществление способа, который не предусматривает использования токсических, дорогостоящих реактивов, безопасен

для исполнителя и окружающей среды, не требует специального оборудования. Способ может быть осуществлен врачом-стоматологом любой квалификации. Данный способ приемлем для подготовки зубов и шлифов при исследовании морфологии и микроэлементного состава эндодонтических пломб и тканей зуба.

ВЫВОДЫ

Данный способ подготовки препаратов зубов для разнопланового микроскопического изучения с большой обзорной поверхностью обладает ценными качествами, позволяющими изучать разнородные комплексы, состоящие из тканей зуба и пломбировочных материалов, без предварительной декальцинации зубов, сохраняя их прижизненные морфологические особенности, а также сократить время и материальные затраты на осуществление способа. С помощью сканирующего электронного микроскопа возможно не только более глубокое изучение морфологии зубов и пломбировочных материалов подготовленных таким способом, но и определение их микроэлементного состава.

В.В. Глинкин, В.А. Клёмин

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

СПОСОБ ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ОБРАЗЦОВ *IN VITRO* И ПРИГОТОВЛЕНИЯ ШЛИФОВ ЗУБОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НА СКАНИРУЮЩЕМ ЭЛЕКТРОННОМ МИКРОСКОПЕ

В статье представлены данные о различных способах подготовки зубов для исследования на электронных микроскопах. Целью исследования является усовершенствование способа подготовки исследуемого образца, включающего в себя эндодонтическую подготовку *in vitro*, приготовление шлифов зубов для исследования на сканирующем электронном микроскопе, позволяющего уменьшить временные и материальные затраты, не отражающиеся на качестве полученных образцов. Удаленные зубы перед эндодонти-

ческой обработкой помещают в C-силиконовую форму, а после проведенной эндодонтической манипуляции зубы дегидратируют и приготавливают шлифы из них посредством ступенчатой шлифовки и полировки исследуемой поверхности. Это позволяет изучать ткани зуба, сохраняя их прижизненные морфологические особенности, пломбировочные материалы, определять их микроэлементный состав.

Ключевые слова: шлифы зубов, электронный микроскоп, способ.

V.V. Glinkin, V.A. Klyomin

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

METHOD FOR ENDODONTIC PREPARATION OF SAMPLES *IN VITRO* AND PREPARATION OF DENTAL GRINDERS FOR RESEARCH ON A SCANNING ELECTRONIC MICROSCOPE.

The article presents data on various methods of preparing teeth for examination with electron microscopes. The aim of the study is to improve the method for preparing a test sample, including endodontic preparation *in vitro*, preparation of thin sections of teeth for examination on a scanning electron microscope, which makes it pos-

sible to reduce time and material costs that do not affect the quality of the samples obtained. The extracted teeth are placed in a C-silicone mold before endodontic treatment, and after the endodontic manipulation, the teeth are dehydrated and thin sections are prepared from them by means of stepwise grinding and polishing of the stud-

ied surface. This makes it possible to study the tooth tissues, preserving their morphological features, filling materials, and determine their microelement composition.

Key words: thin sections of teeth, electron microscope, method.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костиленко Ю.П., Бойко И.В. Метод изготовления препаратов прижизненно сохраненных зубов для многоцелевых исследований. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2004; 3(2): 63-65.
2. Глинкин В.В., Клемин В.А., Глинкина В.В. Особенности обработки корневых каналов при лечении хронических форм апикального периодонтита в стадии обострения. Инновационное развитие: потенциал науки и современного образования: монография/ под общ. ред. Г. Ю. Гуляева. Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение»; 2019: 125-138.
3. Глинкин В.В., Клемин В.А., Зайка Т.О., Юлдашева Н.Р., Иброхимов А.А. Изменения микроэлементного состава гиппокампа и твердых тканей зуба крысы в результате стрессового воздействия на организм. Stomatologiya. 2019; 4: 14-18.
4. Rosa R.A., Santini M.F., Heiden K. SEME valuation of the Interface Between Filingand Root-End Filling Materials. Scanningvol. 1999; 2013: 1-6.
5. Helder Fernandes Oliveiraa, Ana Helena Gonçalves Alencara, José Antônio Poli Figueiredob, Orlando Aguirre Guedesc, Danielde Almeida Decurcioa, Carlos Estrelaa. Evaluation of Marginal Adaptation of Root-End Filling Materials Using Scanning Electron Microscopy. Iranian Endodontic Journal. 2013; 8(4):182-186.
6. Орлов А.К. Особенности течения и лечение гиперестезии твердых тканей зубов у людей пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2015. 23.
7. Пяткова И.В., Субботина Т.Ф., Порхун Т.В. Патент РФ № 2373582 С1; 2009.
8. Мосиенко Н.М. Патент РФ № 2478234 С2; 2013.
9. Немова С.В. Подготовка образцов для просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии: новые установки от Leicamicrosystems для нанесения покрытий. Наука та інновації. 2014; 10 (2): 55-60.
10. Кашников П.А. Применение гидроксипатита и лазерного излучения для профилактики осложнений при ортопедическом лечении дефектов зубов и зубных рядов несъемными протезами; автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014. 23.
11. Силантьева Т.А., Горбач Е.Н. Подготовка образцов биологических тканей для исследования в сканирующем электронном микроскопе с использованием камфена. Фундаментальные исследования. 2015; 2-22: 4919-4923.
12. Борисенко А.В., Дудик Е.П. Электронно-микроскопическое исследование присоединения разных групп силлеров к гуттаперчивым штифтам и к стенке корневого канала. Современная стоматология. 2007; 3: 29-32.

REFERENCES

1. Kostilenko Yu.P., Bojko I.V. Metod izgotovleniya preparatov prizhiznennno sohranennyh zubov dlya mnogocelevyh issledovaniy [Method of preparing intravenously preserved teeth for multipurpose research]. Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya. 2004; 3(2): 63-65 (in Russian).
2. Glinkin V.V., Klemin V.A., Glinkina V.V. Osobennosti obrabotki kornevyh kanalov pri lechenii hronicheskikh form apikal'nogo periodontita v stadii obostreniya [Features of root canal treatment in treatment of chronic forms of apical periodontitis in exacerbation stage]. Innovacionnoe razvitie: potencial nauki i sovremennogo obrazovaniya : monografiya [Innovative development: the potential of science and modern education: monograph] / pod obshch. red. G. YU. Gulyaeva. Penza: MCNS «Nauka i Prosveshchenie»; 2019: 125-138 (in Russian).
3. Glinkin V.V., Klemin V.A., Zajka T.O., Yuldasheva N.R., Ibrohimov A.A. Izmeneniya mikroelementnogo sostava gippokampa i tverdyh tkanej zuba krysy v rezul'tate stressovogo vozdeystviya na organizm [Changes in the microelement composition of the hippocampus and solid tissues of the rat tooth as a result of stress on the body]. Stomatologiya. 2019; 4: 14-18 (in Russian).
4. Rosa R.A., Santini M.F., Heiden K. SEME valuation of the Interface Between Filingand Root-End Filling Materials. Scanningvol. 1999; 2013: 1-6.
5. Helder Fernandes Oliveiraa, Ana Helena Gonçalves Alencara, José Antônio Poli Figueiredob, Orlando Aguirre Guedesc, Danielde Almeida Decurcioa, Carlos Estrelaa. Evaluation of Marginal Adaptation of Root-End Filling Materials Using Scanning Electron Microscopy. Iranian Endodontic Journal. 2013; 8(4):182-186.
6. Orlov A.K. Osobennosti techeniya i lechenie giperestezii tverdyh tkanej zubov u lyudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta: avtoref. dis. ... kand. med. Nauk [Features of the course and treatment of hyperesthesia of hard tooth tissues in elderly and senile people: Cand.med.sci.diss.abs.]. Sankt-Peterburg; 2015. 23 (in Russian).
7. Pyatkova I.V., Subbotina T.F., Porhun T.V. Patent RF № 2373582 S1; 2009 (in Russian).
8. Mosienko N.M. Patent RF № 2478234 S2; 2013 (in Russian).
9. Nemova S.V. Podgotovka obrazcov dlya prosvechivayushchej i skaniruyushchej elektronnoj mikroskopii: novye ustanovki ot Leicamicrosystems dlya nanoseniya pokrytij [Preparation of samples for transmission and scanning electron microscopy: new installations from Leicamicrosystems for coating.]. Nauka ta innovacii. 2014; 10 (2): 55-60 (in Russian).
10. Kashnikov P.A. Primenenie gidroksiapatita i lazernogo izlucheniya dlya profilaktiki oslozhnenij pri ortopedicheskom lechenii defektov zubov i zubnyh рядov nes»emnymi protezami: avtoref. dis. ... kand. med. Nauk [Use of hydroxyapatite and laser radiation for prevention of complications in orthopedic treatment of tooth defects and dental rows with permanent prostheses : Cand.med.sci.diss.abs.]. Moskva; 2014. 23 (in Russian).
11. Silant'eva T.A., Gorbach E.N. Podgotovka obrazcov biologicheskikh tkanej dlya issledovaniya v skaniruyushchemelektronnom mikroskope s ispol'zovaniem kamfena [Preparation of biological tissue samples for examination in a scanning electron microscope using camphen]. Fundamental'nye issledovaniya. 2015; 2-22: 4919-4923 (in Russian).
12. Borisenko A.V., Dudik E.P. Elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie prisoedineniya raznyh grupp sillero k guttaperchivym shtiftam i k stenke kornevogo kanala [Electron microscopic examination of attachment of different groups of sillers to gutter pins and to the wall of the root canal]. Sovremennaya stomatologiya. 2007; 3: 29-32 (in Russian).

УДК 159.9+316.6:378.095:378.18
DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).661

Г.А. Игнатенко, В.А. Абрамов, Т.Л. Ряполова

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

ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К УСЛОВИЯМ КУЛЬТУРНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ВУЗА

Самостоянье Человека – залог величия его.
А.С. Пушкин

Компетентностный подход в высшем медицинском образовании характеризуется усиливающимися возможностями для познавательного и личностного развития студентов. Одной из важнейших задач вузовского образования является формирование у студентов как субъектов будущей профессиональной деятельности способности и готовности к саморазвитию на протяжении всего жизненного пути. Определенным «дидактическим барьером» на пути к достижению этой цели в первые месяцы обучения в вузе является рассогласование привычных условий обучения в школе с образовательной средой вуза. В этот период студенты проходят особую стадию социализации, приобретают новый социальный статус студента, требующий от них выработки соответствующих способов поведения, обеспечивающих им успешную адаптацию.

При столкновении с новыми и достаточно сложными для бывшего ученика общеобразовательной школы требованиями образовательной среды вуза активизируются все его ресурсы и возникает комплекс переживаний, связанных с оценкой соответствия между требуемыми от него усилиями и имеющимися в его распоряжении ресурсами и возможностью их использования.

Эффективность адаптации студентов 1-го курса к образовательному процессу – важнейшая предпосылка успешной профессиональной подготовки. Пусковым механизмом их адаптации является новизна условий жизнедеятельности в результате смены окружающей среды. Эта новизна затрагивает особенности новой системы обучения, новую систему социальных отношений, освоение новой социальной роли студента и в целом освоение новых для них правил

жизни и учебы в вузе. На протяжении первого года обучения происходит вхождение студента-первокурсника в студенческий коллектив, формируются навыки и умения рациональной организации умственной деятельности, осознается призвание к выбранной профессии, вырабатывается оптимальный режим труда, досуга и быта, развиваются и воспитываются профессионально значимые качества личности. В этих условиях привычные формы поведения студентов нередко оказываются малоэффективными. Необходимость в преодолении возникающих при этом затруднений вызывает у них потребность в адаптации к новым направлениям деятельности.

Адаптация – это процесс и результат внутренних изменений и внешнего активного приспособления к новым условиям существования (А.А. Реан, 2002). Существенным фактором целостного процесса адаптации человека к условиям среды является психическая адаптация (Ф.Б. Березин, 1988). Это динамический процесс установления оптимального соответствия личности и окружающей среды в ходе осуществления деятельности, которая позволяет человеку удовлетворять актуальные потребности и реализовывать связанные с ними значимые цели, обеспечивающий соответствие его активности требованиям среды. Предложение нужно перестроить, т.к. причастный оборот обеспечивающий соответствие его активности требованиям среды отделен от определяемого слова процесс слишком большим фрагментом текста, в том числе придаточным предложением.

Психическая адаптация рассматривается как целостная многоуровневая система, состоящая из взаимозависимых биологических (физиологических), психологических (личностных) и социально-средовых компонентов. Предлагается, в частности, трехкомпонентная модель психической адаптации (Л.И. Вассерман, М.А. Березин, 1997):

- психофизическая адаптация – система, обеспечивающая оптимальное соотношение между психическими и физиологическими адаптационными процессами;

- собственно психическая адаптация – система, обеспечивающая сохранение психического гомеостаза и устойчивого целенаправленного поведения;

- социально-психологическая адаптация – система адекватного взаимодействия человека с социумом.

По направлениям деятельности студентов выделяют три вида адаптации:

- дидактическую (приспособление к новым формам преподавания, контроля и усвоения знаний, принятие социальной роли (социально-психологического статуса) студента);

- социально-психологическую (вхождение в референтную группу, усвоение правил, установление взаимоотношений);

- профессиональную - формирование профессионально значимых качеств, навыков и т.п., предпосылок для вхождения в профессию и дальнейшего усвоения содержания и способов выполнения будущей профессиональной деятельности.

Процесс адаптации студентов к образовательной среде университета осуществляется поэтапно. Так, А.С. Соловьев (2007) выделяет три этапа позитивной динамики адаптации студентов-первокурсников:

- этап ориентировки: осознание требований, выработка линии поведения, формирование и осознание нового статуса, преодоление противоречий между реальным положением дел и идеальными представлениями;

- этап «истинной» адаптации – активное принятие и усвоение норм требований к учебному процессу; формирование новых отношений личности, связанных с учебной деятельностью;

- «нормативный» этап – относительно устойчивые жизненные планы и личностные отношения.

Т.И. Попова (2007) выделяет в адаптации личности студента-первокурсника и соответственно учебной группы, в которую он входит, к новой для него социокультурной среде вуза следующие стадии:

- начальная стадия, когда индивид или группа осознают, как они должны вести себя в новой для них социальной среде, но еще не готовы признать или принять систему ценностей новой среды вуза и стремятся придерживаться прежней системы ценностей;

- стадия терпимости, когда индивид, группа и новая среда проявляют взаимную терпимость к системам ценностей и образцам поведения друг друга;

- аккомодация, т.е. признание и принятие индивидом основных элементов системы ценностей новой среды при одновременном признании некоторых ценностей индивида, группы новой социокультурной средой;

- ассимиляция, т.е. полное совпадение систем ценностей индивида, группы и среды.

Процесс адаптации первокурсников к специфике вузовского обучения включает возрастной аспект обучающихся и условия образовательной среды. Подростково-юношеский возраст в силу бурных процессов психофизиологического созревания и социализации личности сам по себе является критичным для ее формирования. В этом возрасте складываются предпосылки саморазвития личности, способность к саморегуляции и коммуникативной компетентности (способность к диалогу, продуктивному общению), формируется самосознание и относительно устойчивые представления о себе. В это же время происходит «оформление» таких психических феноменов, как:

- 1) наличие целей в жизни (цели в жизни);

- 2) общее мировоззренческое убеждение в том, что человеку дано контролировать свою жизнь, свободно принимать решения и воплощать их в жизнь (локус контроля – жизнь);

- 3) вера в собственную возможность осуществить такой контроль (локус контроля – Я);

- 4) принятие себя как личности, одобрение себя в целом и позитивная самооценка (самоприятие).

Первые месяцы обучения в вузе являются кризисным периодом, предъявляющим новые и существенные требования к адаптации студентов к образовательной среде. Прежде всего это период начала самостоятельной жизни, изменения социального статуса личности, содержания и интенсивности учебного процесса, новые условия жизнедеятельности. Адаптация студентов к требованиям образовательной среды вуза связана с: 1) вхождением в новую социальную среду, 2) вхождением в учебно-образовательный процесс и 3) вхождением в новую систему взаимоотношений между субъектами образования.

Новые условия жизнедеятельности студентов характеризуются:

- резкой сменой привычного уклада, стереотипов жизни и сложившейся системы отношений;

- необходимостью принятия новой социальной роли и налаживанием отношений с участниками образовательного процесса;

- необходимостью адаптации к требованиям вузовского уровня образования и к новым формам учебной деятельности;

- соотношением своих ожиданий и реальной действительности.

Однако наиболее принципиальным отличием вузовского обучения от школьного является необходимость формирования у студентов профессионально значимых качеств, профессиональная направленность их личностного формирования и способность к самоорганизации учебной деятельности (В.Р. Манукян, 2011).

Быстрая и эффективная адаптация студентов 1-го курса является ключевым условием их успешного обучения в дальнейшем, стимулом к самообразовательной деятельности студента по формированию профессионально важных качеств и психологической защищенности личности студента. К условиям, способствующим возникновению трудностей в учебном процессе, по нашему мнению, относятся:

1) несоответствие мотивационной организации личности студента избранной профессии;

2) несоответствие между уровнем личностной зрелости, жизнеспособности, готовности к саморазвитию и объемом и содержанием учебного материала;

3) несоответствие между адаптационными личностными ресурсами и требованиями образовательного процесса (низкая способность к самоорганизации учебной деятельности и усвоению учебного материала, низкая готовность к изменениям объема, уровня сложности и содержательной специфичности учебных заданий, отсутствие навыков планомерного, последовательного и логического обоснования изучаемого материала и т.п.); трудности в распределении времени на подготовку к занятиям.

Студенты, имеющие достаточный ресурс жизнеспособности и стрессоустойчивости, обнаруживают приемлемый уровень адаптации к реалиям вузовской действительности. По мнению ряда исследователей, этому способствуют такие компоненты жизнеспособности, как: способность к активности и инициативе, способность к самомотивации и достижениям, эмоциональный контроль и саморегуляция, позитивные когнитивные установки и гибкость мышления, самоуважение, социальная компетентность, адаптивные защитно-совладающие стратегии поведения и способность организовывать

свое время и планировать будущее. Отмечается, что в целом это способность к успешной адаптации, конструктивному функционированию (А.А. Нестерова, 2011). Е.А. Рыльская (2011) выделяет другие составляющие жизнеспособности: осознанное жизнелюбие, готовность к саморазвитию, адаптацию, саморегуляцию и коммуникативность.

В.И. Седин и Е.В. Леонова (2009) в качестве условий успешной адаптации студентов 1-го курса выделяют следующие факторы:

- сформированность ценностных ориентаций, профессиональных медицинских ценностей;

- высокая учебная мотивация (мотивация приобретения знаний и овладения профессией);

- самостоятельность в познавательной деятельности;

- оптимальные межличностные отношения;

- эмоциональная уравновешенность.

По мнению М.М. Конколь (2018), эффективность учебы в вузе зависит от успешной адаптации студентов-первокурсников. Первый этап профилактики вузовской дезадаптации должен осуществляться в период профессиональной ориентации будущего студента, его знакомства с вузовской средой, учебным процессом и самоопределением. Успешность обучения связана с мотивацией студента, с его решением профессионального выбора. В случае давления родителей, педагогов, «случайного» выбора вуза в большинстве случаев адаптационные стратегии не эффективны и не ведут к дезадаптации. Быстрая адаптация связана с осознанным выбором, с высокой мотивацией приобретения выбранной профессии.

Определяющим фактором успешной адаптации студентов 1-го курса является характер их профессиональной ориентации, положительное отношение к учебе, мотивационный аспект учебной деятельности (В.А. Чикер, 2007). Профессионально-мотивационная стратегия образования – основа успешного преодоления трудностей учебного плана и формирования интереса к будущей профессии, нахождения в ней личностного смысла. И напротив, затрудняют процесс адаптации «случайный» выбор профессии, преобладание внешних мотивов профессиональной деятельности, низкий уровень мотивации достижения успеха, несформированность интереса к профессии (Н.В. Зеткина, 2013; Е.А. Лежнева, 2012; Ю.В. Варданян, 2014).

Современный адаптационный подход к образовательному процессу и успешности взаимодействия всех его участников предполагает, что студент-первокурсник должен обладать способ-

ностью к саморазвитию, готовностью не столько подстраиваться под изменившиеся условия, сколько выступать субъектом этих изменений. Одним из личностных ресурсов (ресурсов жизнеспособности), способствующих успешной адаптации первокурсников вуза, является психическая флексибильность (Ю.А. Королева, 2014; С.В. Смирнова, Г.В. Залевский, 2005), обеспечивающая готовность адекватного приспособления к вузовской действительности. Успешность психической адаптации первокурсников находится в прямой зависимости от выраженности психической флексибильности как свойства личности и как состояния.

Флексибильность рассматривается как специфическая способность личности, позволяющая ей организовывать свою познавательную деятельность и интеллектуальное поведение в зависимости от изменившихся условий (Е.Ю. Осаюлюк, 2018), как важнейший ресурс успешной адаптации первокурсников к требованиям вузовского обучения и реализации личностно-развивающего подхода в образовании. А.В. Петровский (1987) под личностной флексибильностью предлагает понимать способность индивида легко отказываться от несоответствующих ситуаций или задач, средств деятельности, приемов мышления, способов поведения и вырабатывать или принимать новые, оригинальные подходы к разрешению проблемной ситуации при неизменных целях и идейно-нравственных основаниях деятельности. Индивида с высокой степенью сформированности личностной флексибильности А.В. Петровский называет высоковариативной личностью. Г.В. Залевский (2007) под флексибильностью понимает способность человека проявлять «чувство нового», отказываться от привычного на уровне отдельного компонента или всей программы поведения в целом. Автор подчеркивает, что ее выраженность не исчерпывается параметрами мышления, убеждений, эмоционально-волевой сферы; она гораздо шире и охватывает все подструктуры личности. Таким образом, возникает понимание флексибильности как интегрального системного свойства личности. Флексибильность обеспечивает адекватную вариативность осмысления студентом возникшей ситуации и готовность адекватно реагировать на новые и сложные требования образовательной среды.

В то же время в новых условиях жизнедеятельности первокурсники тяготеют к стереотипным, фиксированным формам поведения за счет снижения у значительного числа студентов (50,6%) показателей психической флексибильности как состояния: авторитарный стиль поведения, завышенная или заниженная самооцен-

ка, импульсивность и недостаточный самоконтроль, обособленность, недоверчивость и подозрительность, конформность, инертность в принятии решений, переоценка значимости мнения других. Выявлена закономерность влияния опыта в переживании субъективно трудных ситуаций на усугубление психической дезадаптации первокурсника, характеризующегося заниженной самооценкой, конформностью и интравертированностью (С.В. Смирнова, Г.В. Залевский, 2005).

Таким образом, готовность студента реализовать свои возможности в изменившихся условиях образовательной деятельности (готовность к изменениям), представляющая собой интегральное свойство личности, рассматривается как важнейший ресурс, обеспечивающий ей адаптацию, и является ведущим фактором в структуре жизнеспособности первокурсника. Именно она является ресурсом жизнеспособности, определяющим активность и вариативность при принятии решений, обеспечивает уровень владения широким спектром поведения, развитие личности на данном этапе существования и функционирования. Из этого следует, что флексибильно организованная образовательная среда вуза должна способствовать развитию личностных ресурсов студентов и улучшению их адаптации к требованиям вуза.

Однако опыт педагогической деятельности показывает, что далеко не все студенты располагают ресурсами, позволяющими справиться с этими трудностями, не все студенты успешно проходят период адаптации к образовательной среде вуза, особенно если она осуществляется стихийно. Стихийная адаптация к этим условиям, не опирающаяся на целевые программы психолого-педагогического сопровождения и поддержки студентов, повышает вероятность многочисленных рисков как для их психологического благополучия, так и для успешного саморазвития и профессионального формирования.

Одним из проявлений некачественной адаптации студентов является накопление ими академической задолженности. Необходимость ее ликвидации порождает или мобилизацию личностных ресурсов и т.н. поисковую активность, или личностную беспомощность с перспективой досрочного прекращения обучения в вузе. При этом образовательный процесс воспринимается студентами как трудная фрустрирующая жизненная ситуация. В случае не очень успешной адаптации студентов к образовательному процессу или к другим аспектам вузовской жизни затрудняется реализация базисных потребностей студента и, как следствие, возникает со-

стояние фрустрационной напряженности. Исключение составляют студенты, не мотивированные медицинской специальностью, которые не испытывают потребности в успешной учебе. Для них проблемы с учебой не являются стрессогенными факторами. Тем не менее, по данным С.В. Смирновой (2005), трудности психической адаптации испытывают 53,6% первокурсников, что характеризуется проявлениями выраженного психического и физического дискомфорта и требует мер по неотложному психопрофилактическому вмешательству.

Вхождение студента в образовательное пространство вуза и этап его первичной адаптации являются сложным периодом их жизни и нередко приобретают ситуационно-стрессовый характер. Так называемый адаптационный стресс первокурсника – это последовательная смена стадий, соответствующих классическим стадиям адаптационного синдрома Г. Селье.

Стадия напряжения при достаточном адаптационном потенциале личности характеризуется осознанием трудностей атмосферы студенческой жизни, мобилизацией и сбалансированностью всех ресурсов, активацией механизмов саморегуляции. Это позволяет обеспечить высокую работоспособность, эффективную учебную деятельность, успешное вхождение в образовательную среду университета.

При недостаточности адаптационных ресурсов для совладания с требованиями вузовской жизни возникает несоответствие между этими требованиями и имеющимися в распоряжении студента возможностями. В этом случае положительные эффекты эустресса (активация личностно-познавательных ресурсов) сменяются дезадаптационной направленностью психологического стресса. Чаще всего она проявляется в первом семестре на фоне недостаточной сформированности жизненных ценностей, недифференцированности профессиональных интересов, неадекватной самооценки и притязаний, преобладания высокого уровня ситуативной и личностной тревожности. Возникающая при этом фрустрационная напряженность отражает невозможность (затруднения) реализовать учебные цели и интеграционные модели поведения. Формирующиеся на этом фоне дезадаптивные схемы реагирования личности оказывают на студента действие, угнетающее и демобилизирующее его познавательные и эмоционально-волевые ресурсы, усиливая тем самым осознание собственной уязвимости и вероятность формирования пессимистических атрибуций собственных учебных перспектив. Низкий уровень коммуникативных навыков, неустойчивая мотивация, ситуация неопре-

деленности могут привести к дезадаптации студента, переносу негативного отношения к учебному процессу на выбранную профессиональную деятельность и снижению интереса к ней.

Студент как субъект учебной деятельности является представителем определенного и специфического возрастного периода жизни. Студенты 1-го курса, в основном 17-летние юноши и девушки, находящиеся на пике своего психофизического развития и личностной зрелости, по-разному адаптируются к непривычной атмосфере образовательной среды вуза. Главным условием успешной адаптации первокурсника является соответствие адаптационного потенциала личности требованиям образовательной среды. Однако у части из них, в зависимости от многих причин, этот процесс происходит со значительными трудностями, непродуктивно, что выражается в низкой их успеваемости, начиная с первых дней обучения в университете.

Наиболее частая психологическая реакция этих студентов на повторяющиеся неудачи в учебе, низкий исходный уровень их адаптированности к образовательному процессу вуза и невозможность, рассчитывая на собственные усилия, изменить эту ситуацию, совладать с ней – это реакция психологического стресса. Накопление неудовлетворительных оценок без специально организованной дозированной психолого-педагогической поддержки этой группы обучающихся приводит к формированию стресса академической задолженности, который развивается по классической схеме, описанной еще Г. Селье: тревога, резистентность, истощение.

В качестве своеобразного стрессора здесь выступают низкий рейтинг успеваемости и неудачные попытки его повышения, что способствует накоплению академической задолженности и многочисленным рискам для субъективного психологического благополучия студента.

Наиболее чутким индикатором хронического академического стресса является уровень психической (психологической) адаптации студента к сложной (трудной) жизненной ситуации. Психическая адаптация здесь рассматривается как активная личностная функция, связанная не только с коренными изменениями условий существования, но и с переживаниями многочисленных неудач в первые месяцы обучения в вузе.

В развитии академического психологического стресса, на наш взгляд, можно выделить 3 фазы: фазу фрустрационной напряженности, фазу ранних дезадаптивных поведенческих схем (П.М. Касьяник, Е.В. Романова, 2013) и

фазу академической личностной беспомощности (Д.А. Циринг, 2013).

Фаза фрустрационной напряженности является первичным звеном в развитии академического психологического стресса. Эта фаза рассматривается как следствие неуспешного поиска студентом конструктивных способов адаптации к образовательному процессу, осознания невозможности реализовать свои учебные цели, свой познавательный потенциал и возникающее при этом состояние фрустрационной напряженности. В основе этого состояния лежит накапливающийся в течение первых месяцев обучения опыт, построенный на переживании многочисленных неудач, отрицательного восприятия собственных познавательных возможностей и способности достичь позитивных изменений в учебе, осознании неготовности к качественному усвоению знаний, невозможности личного контроля над ситуацией, утрате веры в возможность найти правильную модель поведения.

Основной механизм развития фрустрационной напряженности заключается в замене стремления к достижениям, к успеху на мотивацию избегания неудач в учебе. Ожидание очередной неудачи (неудовлетворительной оценки) вызывает сомнения в собственных силах и снижение способности к оптимистическим прогнозам.

Состояние фрустрационной напряженности может выступать в качестве специфического средового события и стать «пусковым» событием, активирующим раньше дезадаптивные схемы как устойчивые когнитивные модели, посредством которых люди сортируют и синтезируют поступающую информацию (А. Бек, 2002; А. Freeman, R.C. Leaf, 1989, E.L. Kelly, 1985). Схема рассматривается как особым образом организованная система прошлого опыта, с помощью которой объясняется переживание опыта (в т.ч. травматического) настоящего времени и реакции человека на эти ситуации. Негативный опыт осмысления неблагоприятной академической ситуации резко противоречит базовым убеждениям личности. Сталкиваясь с этой ситуацией, а также с собственной уязвимостью и беспомощностью, личность студента отказывается от иллюзий своей защищенности и оказывается в состоянии дистресса. Наиболее значимой когницией, связанной с академическим стрессом у студентов, является убеждение в собственной некомпетентности.

Академическая личностная беспомощность ассоциируется с функциональной неполноценностью личности и представляет собой деструктивное психологическое состояние, возникаю-

щее в связи с накоплением значительной академической задолженности и осознанием невозможности позитивно изменить ситуацию с помощью собственных усилий. Этот феномен состоит из трех компонентов: когнитивного, мотивационного и эмоционального.

Когнитивный компонент заключается в дефиците базисных познавательных ресурсов и неготовности к качественному усвоению знаний.

Мотивационный компонент характеризуется диссоциацией между высоким уровнем внешней мотивации в учебе (система контроля знаний, формирующая мотивацию избегания неудач) и низким уровнем внутренней мотивации (мотивации успеха, академических достижений). При нарастании академической задолженности доминирующими становятся внешние мотивационные ориентации (избегание неудач) и усвоение стереотипов беспомощности в сфере академических достижений в ущерб стратегиям, формирующим внутренние мотивационные ориентации, развивающим самостоятельность студента при изучении тех или иных дисциплин и способствующим преодолению трудностей в учебе. Это лишает студента поисковой активности, самостоятельности в решении академических проблем и формирует ощущение неподконтрольности ситуации, неуверенность в возможности достижения положительных результатов, предубеждение в бесполезности предпринимаемых действий и, как следствие, - неудачный опыт преодоления академической задолженности.

Эмоциональный компонент личностной беспомощности студента представлен постепенно формирующимся у него пессимистическим стилем объяснения (атрибуции) сложившейся академической ситуации и своей способности влиять на результат событий и возможность преодоления их негативных последствий. Этот деструктивный атрибутивный пессимистический стереотип в оценке возможности качественной успеваемости и ликвидации задолженности детерминирует все проблемное поле сложившейся ситуации и лишает студента поисковой активности в ее преодолении. В основе таких стереотипных атрибутивных комплексов лежит механизм доминирования негативного самоотношения (самооценки), игнорирующего позитивные качества студента и его предубеждение о непреодолимости ситуации («жертва обстоятельств» - череда негативных событий).

Такую пессимистическую атрибуцию ситуации академической задолженности и осознание невозможности контролировать ситуацию и собственной несостоятельности в выборе адекват-

ватной модели достижения позитивных изменений в учебе чаще всего обеспечивают дисфункциональные личностные схемы. В этих условиях достигает максимума несоразмерность образовательных требований и актуальных возможностей студента реализовать их в учебной деятельности. Даже при наличии соответствующих познавательных способностей уровень раскрытия адаптационного потенциала студента не достигает состояния готовности.

Важнейшей предпосылкой формирования феномена личностной академической беспомощности является личностная незрелость – дефицит индивидуальных личностных и познавательных ресурсов (самоэффективности, самодостаточности, аутентичности и др.).

Структурным особенностям личностной беспомощности характерно качественное своеобразие у каждого студента, имеющего значительную академическую задолженность. Психолого-педагогическая поддержка в этом случае (атрибутивная терапия) должна быть направлена на изменение самоатрибуции за счет осознания позитивных ресурсов, позитивного самоотношения и возможностей их самоактуализации.

Таким образом, академическая задолженность студента может рассматриваться не только как неблагоприятная жизненная ситуация, но и как феномен, отражающий неготовность студента к качественному усвоению знаний, пессимистический стиль оценки собственных психологических ресурсов и осознание невозможности контролировать ситуацию. При соответствующих условиях этот феномен трансформируется в состояние академической личностной беспомощности: состояние утраты веры в возможность найти правильную модель поведения и достичь позитивных изменений. Как правило, это состояние сопровождается утратой чувства субъективного благополучия.

Итак, дезадаптация – состояние, возникающее в результате несоответствия личностных ресурсов студента требованиям образовательной среды, и заключается оно в его капитуляции перед жизненными трудностями. Дезадаптация затрагивает все сферы жизнедеятельности студента: образовательную среду, учебный процесс, новую систему взаимоотношений. Феноменологически наиболее очерченным проявлением дезадаптации студентов является академическая личностная беспомощность. Дезадаптация в этом случае проявляется в снижении чувства самооценности, уверенности в себе, способности контролировать ситуацию. Исходя из этого, неуспеваемость можно рассматривать как следствие дезадаптации студента к условиям образовательной среды, дезорганизации или

нераскрытия личностных ресурсов и внутреннего дискомфорта студента.

Проблема адаптационного личностного потенциала студентов и их дезадаптации может рассматриваться в рамках «Я-концепции» как фактора личностного самоопределения (идентичности) в юношеском возрасте. По К. Роджерсу (1994), «Я-концепция» складывается из представлений о собственных характеристиках и способностях индивида, представлений о возможностях его взаимодействия с другими людьми и с окружающим миром, ценностных представлений, связанных с объектами и действиями, и представлений о целях или идеях, которые могут иметь позитивную или негативную направленность. Таким образом, это сложная структурированная картина, существующая в сознании индивида как самостоятельная фигура или фон и включающая как собственно Я, так и отношения, в которые оно может вступать, а также позитивные и негативные ценности, связанные с воспринимаемыми качествами и отношениями Я – в прошлом, настоящем и будущем.

«Я-концепция» личности – системное интегральное психическое образование, реализующееся в таких сферах, как когнитивная, эмоциональная, волевая, поведенческая, аккумулирующая представления, знания субъекта о себе, личностные смысловые образования, переживания субъектом оценки и самооценки собственных свойств и качеств, своих возможностей и ограничений, ценности, проявляющиеся в стратегии жизни (А.В. Иващенко, 1998).

«Я-концепция» формулируется как существующая в сознании индивида система представлений, образов и оценок, относящихся к самому индивиду. Она включает оценочные представления, возникающие в результате реакций индивида на самого себя, а также представления о том, как он выглядит в глазах других людей; на основе последних формируются и представления о том, каким он хотел бы быть и как он должен себя вести. Так, если в окружении студента другие студенты и преподаватели воспринимают его как нерадивого, необучаемого, бесперспективного, то система его представлений о себе не выходит за рамки этой негативной оценки. И напротив, попытки позитивного к нему отношения и поддержки формируют у него более оптимистические представления о том, как стать успешным студентом.

«Я-концепция» формируется в процессе становления (социализации) личности. Как ее особая функция, ее стержень, ядро, она включает в себе механизмы латентности–раскрытия, интеграции–дизинтеграции, адаптации–дезадаптации. Раскрытие «Я-концепции» является ос-

новным механизмом реализации личностно-познавательного (образовательного) потенциала студента. Это раскрытие системы представлений личности о себе, о своих возможностях, уровне притязаний, аутентичности, общей направленности мотивационной сферы. Например, мотивация достижений, ориентированная на успех, и реальная успешность в учебе свидетельствуют об адекватной самооценке, а мотивация избегания неудач связана с неадекватной (завышенной или заниженной) самооценкой. Кроме того, раскрытие «Я-концепции» означает раскрытие самооценки (самоотношения) и поведенческих реакций, вызванных знаниями о себе и самоотношением.

Любые воздействия образовательной среды учебно-воспитательного характера сопоставляются студентом с его «Я-концепцией» личности, и если они не соответствуют ей, то вытесняются, переводятся в разряд малоценных с помощью механизмов психологической защиты. Несоответствие «Я-концепции» как источника установок и ожиданий личности требованиям вузовского образования порождает трудности для дальнейшего развития личности, не создает готовности к учебно-образовательному процессу и преодолению возникших трудностей, не создает условий для выстраивания стратегии и тактики для самоопределения в трудной академической ситуации.

Формирование дезадаптации студентов к образовательной среде вуза с точки зрения трансформации «Я-концепции» заключается в деструктивных изменениях ее когнитивной, оценочной и поведенческой составляющих. Трансформация когнитивной составляющей проявляется в постепенном нарастании негативных представлений о себе, в частности о своих способностях. Видоизменение оценочной составляющей «Я-концепции» по мере накопления академической задолженности представлено переживаниями атрибутивно-пессимистического плана: низкой самооценки и значимости, снижения уровня притязаний, негативного отношения к своей личности. Синонимами негативной «Я-концепции» становятся низкая самоэффективность, неприятие себя, ощущение своей неполноценности, несамодостаточности. Снижению самооценки студента, а следовательно, ресурсов преодоления трудной жизненной ситуации способствует присутствие рядом успешного студента (образа идеального Я) и сопоставление с ним представления своего собственного малоценного Я. Таким образом, разрыв между характеристиками идеального образа Я, определяющими высокую самооценку, и реальностью своих достижений, предполагает низкую само-

оценку своих возможностей слабоуспевающим студентом.

Поведенческая составляющая «Я-концепции» изменяется в сторону формирования личностной беспомощности студента. Пиковым переживанием здесь будет уверенность в невозможности собственными усилиями ликвидировать задолженность и неотвратимости отчисления из университета, ощущение собственного бессилия.

Следует отметить, что от стрессовых переживаний и дезадаптивных форм реагирования на несовладание с учебными нагрузками в той или иной мере застрахован студент-задолжник со слабой мотивационно-профессиональной организацией личности. В этом случае ситуация академической задолженности не затрагивает личностного смысла и ценностей студента и не несет в себе стрессогенной нагрузки.

Как известно, центральным звеном личностно-развивающего образования (компетентностного подхода в образовании) является раскрытие и развитие личностного потенциала (Я-концепции) студента – активация его готовности и стремления к самостоятельности, саморазвитию и самореализации как личности. Условия образовательной среды и механизмы, обеспечивающие раскрытие личностного потенциала и позитивно влияющие на обучаемость студента, заключаются в: 1) особенностях межличностного взаимодействия субъектов образовательного процесса; 2) создании особой психологической атмосферы сотрудничества; 3) особой направленности личности преподавателя.

Специфика межличностных контактов основных участников образовательного процесса (преподавателя со студентами) заключается в фасилитационном взаимодействии, основанном на принципах аттрактивности, толерантности и ассертивности и являющемся профессионально важным качеством личности преподавателя (И.В. Жижина, Э.Ф. Зеер, 1999; О.Н. Шахматова, 2006).

Аттрактивность – стремление человека к формированию позитивного отношения к себе со стороны других людей, которое основывается на собственном положительном чувстве к этим людям, искренности, открытости, конгруэнтности. Положительному восприятию личности во многом способствует эмпатия. Эмпатия, проявляясь в сочувствии, эмоциональной поддержке, позволяет повысить сбалансированность межличностных отношений, делает поведение человека социально адаптированным. Толерантность – умение без раздражения и выраженной враждебности относиться к мнениям, взглядам, привычкам других людей, быть великодушным

и терпимым. Постигание искусства вести диалог без назидания и безапелляционных указаний выступает в качестве мощного фасилитационного средства. Ассертивность – комплексное чувство уверенности в себе, в собственных силах. Уверенность проявляется как стабильное позитивное отношение к собственным навыкам и способностям. Аттрактивность, толерантность и ассертивность – формируемые качества личности, определяющие гуманистический характер межличностных отношений, проявляющийся прежде всего в укреплении веры человека в самого себя, возможности своего профессионального развития и самосовершенствования (О.Н. Шахматова, 2006).

Вторым условием, обеспечивающим раскрытие личностно-познавательного потенциала студента, является создание в образовательной среде особой психологической атмосферы сотрудничества. Изначально первокурсник обладает бесконечными возможностями реализации своих потенциальных ресурсов. По К. Роджерсу (1987), доступ к этим ресурсам становится возможным при соблюдении трех условий, способствующих созданию определенной психологической атмосферы сотрудничества преподавателей со студентами:

- конгруэнтное самовыражение в общении, подлинность, искренность;
- безусловное позитивное отношение и безоценочное принятие других;
- активное эмпатическое слушание и понимание.

В реализации этих условий решающую роль играет система установок, ценностей и мировоззренческой направленности преподавателя вуза, которую, по мнению К. Роджерса (1987), составляют убеждения:

- в личностном достоинстве каждого человека независимо от возраста, уровня культурного и интеллектуального развития;

- в значимости и востребованности способности к свободному выбору и ответственности за его последствия;

- в радости обучения как сотворчества, возникающей при условии положительных личностно окрашенных взаимоотношений.

Эти требования к личности преподавателя реализуются путем демонстрации доверия к обучаемым, помощи в формулировании и уточнении целей и задач обучения, поиска и опоры на внутреннюю мотивацию в учении, выраженной эмпатии, эмоциональной открытости, активности в групповом взаимодействии, стремлении передавать опыт (Э.Ф. Зеер, 2000; В.Н. Смирнов, 1997 и др.). Наличие у преподавателя таких качеств, с нашей точки зрения, является необходимым условием не только успешной адаптации студентов к образовательному процессу и межличностному взаимодействию, но и реализации личностно-развивающего компетентностного подхода к подготовке специалистов с высшим медицинским образованием.

Основным требованием к психической организации первокурсника в период его адаптации к требованиям вузовских реалий является необходимость обладать способностью существовать в изменившейся среде, способность к самосовершенствованию и саморазвитию, готовность не столько формально подстраиваться под изменившиеся условия обучения, сколько выступать субъектом этих изменений. В качестве их базисного механизма выступает флексибельность как системное, интегральное качество личности, которое обеспечивает ей необходимую базу для оценивания себя и ситуации и полноценной переработки системы отношений на основе вновь образовавшейся реальности (Ю.А. Королева, 2014).

Г.А. Игнатенко, В.А. Абрамов, Т.Л. Ряполова

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

ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К УСЛОВИЯМ КУЛЬТУРНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ВУЗА

Одной из важнейших задач вузовского образования является формирование у студентов как субъектов будущей профессиональной деятельности способности и готовности к саморазвитию на протяжении всего жизненного пути. Эффективность адаптации студентов первого курса к образовательному процессу – важнейшая предпосылка успешной профессиональной подготовки. Основным требованием

к психической организации первокурсника в период его адаптации к требованиям вузовских реалий является необходимость обладать способностью существовать в изменившейся среде, способность к самосовершенствованию и саморазвитию, готовность не столько формально подстраиваться под изменившиеся условия обучения, сколько выступать субъектом этих изменений. В качестве их базисного механиз-

ма выступает гибкость как системное, интегральное качество личности, которое обеспечивает ей необходимую базу для оценивания себя и ситуации и полноценной переработки системы отношений на основе вновь образовавшейся реальности.

Ключевые слова: компетентностный подход, высшее медицинское образование, адаптация, студенты.

G.A. Ignatenko, V.A. Abramov, T.L. Ryapolova

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

PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL BASES OF FIRST ADAPTATION OF STUDENTS TO THE CONDITIONS OF THE CULTURAL AND EDUCATIONAL ENVIRONMENT OF THE UNIVERSITY

One of the most important tasks of higher education is the formation of students, as subjects of future professional activity, the ability and readiness for self-development throughout their life. The effectiveness of adaptation of first-year students to the educational process is the most important prerequisite for successful professional training. The main requirement for the mental organization of a freshman during the period of his adaptation to the requirements of university realities is the need to have the ability to exist in a changed environ-

ment, the ability to self-improvement and self-development, the readiness not so much to formally adjust to the changed learning conditions, but to act as a subject of these changes. Their basic mechanism is flexibility as a systemic, integral quality of the individual, which provides him with the necessary basis for assessing himself and the situation and full processing of the system of relations based on the newly formed reality.

Key words: competence approach, higher medical education, adaptation, students.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реан А.А., Кудашев А.Р., Баранов А.А. Психология адаптации личности. СПб.: Медицинская пресса; 2002. 102.
2. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека. Л.: Наука; 1988. 270.
3. Вассерман Л.И., Березин М.А. Факторы риска психической дезадаптации у педагогов массовых школ: методическое пособие. СПб.: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 1997. 52.
4. Соловьев А., Макаренко Е. Абитуриент-студент: проблемы адаптации. Высшее образование в России. 2007; 4: 54-56.
5. Попова Т.И. Психологические проблемы адаптации студентов к условиям вуза. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 6. Философия, политология, социология, психология, право, международные отношения. 2007; 2: 53-57.
6. Манукян В.Р. Психологическое содержание и факторы возникновения кризиса профессионального развития у студентов вуза. Психологическая наука и образование. 2011; 4: 109-117.
7. Нестеров А.А. Мотивация к работе в структуре жизнеспособности личности безработной молодежи. Вестник ТвГУ. Серия «Педагогика и психология». 2011; 3: 64-75.
8. Рылская Е.А. Психологическая структура жизнеспособности человека: синергетический контекст. Известия РГПУ им. А.И. Герцена. 2011; 142: 72-83.
9. Седин В.И., Леонова Е.В. Адаптация студента к обучению в вузе: психологические аспекты. Высшее образование в России. 2009; 7: 83-89.
10. Конколь М.М. Современные подходы к профилактике дезадаптации студентов-первокурсников. Этносоциум и межнациональная культура. 2018; 1 (115): 50-54.
11. Чикер В.А. Адаптационный тренинг для студентов-первокурсников. 18 программ тренингов: руководство для профессионала. СПб.: Речь; 2007: 249-257.

REFERENCES

1. Rean A.A., Kudashev A.R., Baranov A.A. Psikhologiya adaptatsii lichnosti [Psychology of personality adaptation]. Saint Petersburg: Meditsinskaya pressa; 2002. 102 (in Russian).
2. Berezin F.B. Psikhicheskaya i psikhofiziologicheskaya adaptatsiya cheloveka [Mental and psychophysiological human adaptation]. Lvov: Nauka; 1988. 270 (in Russian).
3. Vasserman L.I., Berezin M.A. Faktory riska psikhicheskoi dezadaptatsii u pedagogov massovykh shkol: metodicheskoe posobie [Risk factors of mental maladjustment among teachers of mass schools: a methodological guide]. Saint Petersburg: Psikhonevrologicheskii institut im. V.M. Bekhtereva. 1997. 52 (in Russian).
4. Solov'ev A., Makarenko E. Abiturient-student: problemy adaptatsii [Enrollee-student: problems of adaptation]. Vysshee obrazovanie v Rossii. 2007; 4: 54-56 (in Russian).
5. Popova T.I. Psikhologicheskie problemy adaptatsii studentov k usloviyam vuza [Psychological problems of adaptation of students to the conditions of the university]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 6. Filosofiya, politologiya, sotsiologiya, psikhologiya, pravo, mezhdunarodnye otnosheniya. 2007; 2: 53-57 (in Russian).
6. Manukyan V.R. Psikhologicheskoe sodержanie i faktory vznikhoveniya krizisa professional'nogo razvitiya u studentov vuza [Psychological content and factors of the emergence of a crisis of professional development among university students]. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie. 2011; 4: 109-117 (in Russian).
7. Nesterov A.A. Motivatsiya k rabote v strukture zhiznesposobnosti lichnosti bezrabortnoi molodezhi [Motivation to work in the structure of the vitality of the personality of unemployed youth]. Vestnik TvGU. Seriya «Pedagogika i psikhologiya». 2011; 3: 64-75 (in Russian).
8. Ryl'skaya E.A. Psikhologicheskaya struktura zhiznesposobnosti cheloveka: sinergeticheskii kontekst [The psychological structure of human vitality: a synergistic con-

12. Зеткина Н.В. К вопросу о профессиональном саморазвитии будущих педагогов-психологов. Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2013; 5: 132-134.
13. Лежнева Е.А. Мотив достижения успеха в структуре профессиональной мотивации будущего психолога как показатель карьерных ориентаций. Гуманитарные науки и образование. 2012; 4: 12. 56-59.
14. Варданын Ю.В. Психологическая безопасность в контексте развития профессиональной стратегии студента педагогического вуза. Гуманитарные науки и образование. 2014; 3: 19. 55-60.
15. Королева Ю.А. Флексибельность как ресурс жизнеспособности современной личности. Социальная психология и общество. 2014; 5 (1): 5-15.
16. Смирнова С.В., Залевский Г.В. Профилактика дезадаптации первокурсников вуза посредством развития их психической флексибельности. Сибирский психологический журнал. 2005; 22: 54-57.
17. Осаволук Е.Ю., Кургиян С.С. Когнитивная флексибельность личности: теория, измерение, практика. Психология. Журнал высшей школы экономики. 2018; 15 (1): 128-144.
18. Петровский А.В. Психология развивающейся личности. М.: Педагогика; 1987. 240.
19. Залевский Г.В. Личность и фиксированные формы поведения. М.: Ин-т психологии РАН; 2007. 336.
20. Роджерс К.Р. Полноценно функционирующий человек. Взгляд на психотерапию. Становление человека. М.: Прогресс; 1994. 480.
21. Иващенко А.В. О дефицитах «Я», «Я-концепция». В кн.: Иващенко А.В. Методологические и теоретические аспекты формирования и развития личности. М.: Институт молодежи; 1998: 11-14.
22. Касьяник П.М., Романова Е.В. Диагностика ранних дезадаптивных схем. СПб.: Изд-во Политехн. Ун-та; 2013. 120.
23. Циринг Д.А. Психология выученной и личностной беспомощности: учебное пособие. М.: Изд. Центр «Академия»; 2013. 236.
24. Бек А. Когнитивная психотерапия расстройств личности. СПб.: Питер; 2002. 544.
25. Kelly E.L. Consistency of the adult personality. American Psychologist. 1955; 10 (11): 659-681.
26. Freeman A., Leaf R.C. Cognitive therapy applied to personality disorders. Comprehensive handbook of cognitive therapy. 1989; 12 (4): 403-433.
27. Жижина И.В., Зеер Э.Ф. Психологические особенности педагогической фасилитации. Образование и наука. 1999; 2 (2): 93-105.
28. Шахматова О.Н. Педагогическая фасилитация: особенности формирования и развития. Научные исследования в образовании. 2006; 3: 118-125.
29. Роджерс К. Вопросы, которые я бы себе задал, если бы был учителем. Семья и школа. 1987; 10: 22-24.
30. Зеер Э.Ф. Психология личностно-ориентированного образования. Екатеринбург: Издательство УГППУ; 2000. 257.
- text]. Izvestiya RGPU im. A.I. Gertsena. 2011; 142: 72-83 (in Russian).
9. Sedin V.I., Leonova E.V. Adaptatsiya studenta k obucheniyu v vuze: psikhologicheskie aspekty [Student adaptation to university studies: psychological aspects]. Vyshee obrazovanie v Rossii. 2009; 7: 83-89 (in Russian).
10. Konkol' M.M. Sovremennye podkhody k profilaktike dezadaptatsii studentov-pervokursnikov [Modern approaches to the prevention of maladjustment of first-year students]. Etnosotsium i mezhnatsional'naya kul'tura. 2018; 1 (115): 50-54 (in Russian).
11. Chiker V.A. Adaptatsionnyi trening dlya studentov-pervokursnikov. 18 programm treningov: rukovodstvo dlya professionala [Adaptation training for first-year students. 18 training programs: a guide for a professional]. Saint Petersburg: Rech'; 2007: 249-257 (in Russian).
12. Zetkina N.V. K voprosu o professional'nom samorazviti budushchikh pedagogov-psikhologov [On the question of the professional self-development of future educational psychologists]. Gumanitarnye, sotsial'no-ekonomicheskie i obshchestvennye nauki. 2013; 5: 132-134 (in Russian).
13. Lezhneva E.A. Motiv dostizheniya uspekha v strukture professional'noi motivatsii budushchego psikhologa kak pokazatel' kar'ernykh orientatsii [The motive for achieving success in the structure of professional motivation of the future psychologist as an indicator of career orientations]. Gumanitarnye nauki i obrazovanie. 2012; 4: 12. 56-59 (in Russian).
14. Vardanyan Yu.V. Psikhologicheskaya bezopasnost' v kontekste razvitiya professional'noi strategii studenta pedagogicheskogo vuza [Psychological safety in the context of the development of the professional strategy of a student of a pedagogical university]. Gumanitarnye nauki i obrazovanie. 2014; 3: 19. 55-60 (in Russian).
15. Koroleva Yu.A. Fleksibil'nost' kak resurs zhiznesposobnosti sovremennoi lichnosti [Flexibility as a resource of vitality of the modern personality]. Sotsial'naya psikhologiya i obshchestvo. 2014; 5 (1): 5-15 (in Russian).
16. Smirnova S.V., Zalevskii G.V. Profilaktika dezadaptatsii pervokursnikov vuza posredstvom razvitiya ikh psikhicheskoi fleksibil'nosti [Prevention of maladjustment of university freshmen through the development of their mental flexibility]. Sibirskii psikhologicheskii zhurnal. 2005; 22: 54-57 (in Russian).
17. Osavolyuk E.Yu., Kurginyan S.S. Kognitivnaya fleksibil'nost' lichnosti: teoriya, izmerenie, praktika [Cognitive Flexibility of the Personality: Theory, Measurement, Practice]. Psikhologiya. Zhurnal vysshei shkoly ekonomiki. 2018; 15 (1): 128-144 (in Russian).
18. Petrovskii A.V. Psikhologiya razvivayushcheysya lichnosti [Developing personality psychology]. Moscow: Pedagogika; 1987. 240 (in Russian).
19. Zalevskii G.V. Lichnost' i fiksirovannye formy povedeniya [Personality and fixed forms of behavior]. Moscow: In-t psikhologii RAN; 2007. 336 (in Russian).
20. Rodzhers K.R. Polnotsenno funktsioniruyushchii chelovek. Vzglyad na psikhoterapiyu. Stanovlenie cheloveka [A fully functioning person. A look at psychotherapy. Becoming a man]. Moscow: Progress; 1994. 480 (in Russian).
21. Ivashchenko A.V. O defitsitakh «Ya», «Ya-kontseptsiya» [About deficiencies «I», «I-concept»]. V kn.: Ivashchenko A.V. Metodologicheskie i teoreticheskie aspekty formirovaniya i razvitiya lichnosti. Moscow: Institut molodezhi; 1998: 11-14 (in Russian).
22. Kas'yanik P.M., Romanova E.V. Diagnostika rannikh dezadaptivnykh skhem [Diagnostics of early maladaptive schemes]. Saint Petersburg: Izd-vo Politekhn. Un-ta; 2013. 120 (in Russian).

23. Tsiring D.A. Psikhologiya vyuchennoi i lichnostnoi bespomoshchnosti: uchebnoe posobie [The psychology of learned and personal helplessness: a tutorial]. Moscow: Izd. Tsentr «Akademiya»; 2013. 236 (in Russian).
24. Bek A. Kognitivnaya psikhoterapiya rasstroistva lichnosti [Cognitive psychotherapy of personality disorder]. Saint Petersburg: Piter; 2002. 544 (in Russian).
25. Kelly E.L. Consistency of the adult personality. *American Psychologist*. 1955; 10 (11): 659-681.
26. Freeman A., Leaf R.C. Cognitive therapy applied to personality disorders. *Comprehensive handbook of cognitive therapy*. 1989; 12 (4): 403-433.
27. Zhizhina I.V., Zeer E.F. Psikhologicheskie osobennosti pedagogicheskoi fasilitatsii [Psychological features of pedagogical facilitation]. *Obrazovanie i nauka*. 1999; 2 (2): 93-105 (in Russian).
28. Shakhmatova O.N. Pedagogicheskaya fasilitatsiya: osobennosti formirovaniya i razvitiya [Pedagogical Facilitation: Features of Formation and Development]. *Nauchnye issledovaniya v obrazovanii*. 2006; 3: 118-125 (in Russian).
29. Rodzhers K. Voprosy, kotorye ya by sebe zadal, esli by byl uchitelem [Questions I would ask myself if I were a teacher]. *Sem'ya i shkola*. 1987; 10: 22-24 (in Russian).
30. Zeer E.F. Psikhologiya lichnostno-orientirovannogo obrazovaniya [Psychology of student-centered education]. Ekaterinburg: Izdatel'stvo UGPPU; 2000. 257 (in Russian).

**С.В. Налётов, Я.Ю. Галаева, О.С. Налётова, И.А. Сидоренко, Т.А. Твердохлеб,
Э.Л. Белевцова, Н.В. Конышева, М.М. Алесинский**

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

ВОЗМОЖНОСТИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ КОМПЕТЕНЦИЙ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

На протяжении последнего десятилетия требования к системе образования существенно изменились. Основными стали: умение студентов самостоятельно находить, накапливать и пересмысливать научные знания; умение самостоятельно ориентироваться в современном информационном обществе. В современном мире развитие дистанционного обучения обусловлено социальным заказом – ускоренной сменой технологий производств, требующих практически непрерывного переобучения персонала; внедрением сложных систем и технологий при ограниченном количестве преподавателей; необходимостью охвата обучением и воспитанием самого широкого круга населения [1].

Качество внедрения и применения дистанционного обучения можно оценивать с помощью таких показателей, как: результативность, доступность, ресурсоемкость и оперативность. Под результативностью понимают степень усвояемости знаний, возможность применять накопленные знания на практике, успешность, индивидуальный процесс обучения, гибкие консультации; ресурсоемкость подразумевает отсутствие необходимости посещать лекции и семинары, финансовые расходы, материальные ресурсы, аудитории, преподаватели и т.д.; оперативность обеспечивает свободное и удобное время для донесения знаний до студента и усвоение этих знаний [2]. Применение on-line технологий в процессе обучения способствует формированию компетентностного подхода в образовании.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В настоящее время в системе высшего профессионального образования выражена либеральная направленность, в основе которой лежит принцип свободного самоопределения студентов, где в качестве главных ценностей образования рассматриваются свобода и творчество, способствующие формированию способности к самостоятельному ответственному выбору, пси-

хологической зрелости. При этом компетентность трактуется как следствие саморазвития индивида, является продуктом личностного роста, следствием самоорганизации и обобщения деятельностного и личностного опыта [3].

Говоря о компетентностном подходе в профессиональной подготовке будущих врачей, нужно выделить два базовых понятия: «компетенция» и «компетентность». В литературе компетенция определена как совокупность знаний, умений, навыков, личностных свойств, необходимых для качественной продуктивной деятельности. При этом многие авторы отмечают, что компетенция является заданной, идеальной характеристикой, которая регламентируется образовательными стандартами, а компетентностью считают владение соответствующей компетенцией и личностное отношение к ней и предмету деятельности. Таким образом, компетентность – реальная характеристика, свойственная конкретной личности и зависящая от человека [4, 5].

Компетентностный подход, положенный в основу учебных программ с 2005 года, опирается на идею всесторонней подготовки и воспитания личности посредством развития кругозора, учета междисциплинарных связей, способности к принятию ответственных решений, к саморазвитию и формированию гуманистических ценностей, позволяет воспитать специалиста нового уровня.

Современные требования к выпускнику медицинского вуза подразумевают формирование компетентности, что кардинально отличается от предыдущего этапа, формировавшего знания, навыки и умения. Это повлекло за собой необ-

ходимость изменения целей обучения и требований к результатам обучения.

ОБСУЖДЕНИЕ

При создании новой рабочей программы для преподавания клинической фармакологии студентам лечебных факультетов мы остановились на формировании следующих компетенций:

Общепрофессиональные:

1. Готовность к медицинскому применению лекарственных препаратов и иных веществ и их комбинаций при решении профессиональных задач. Предполагает знание фармакокинетики и фармакодинамики основных групп лекарственных препаратов, возрастных особенностей фармакотерапии, принципов фармакотерапии основных патологических состояний.

Профессиональные:

1. Готовность к ведению и лечению пациентов с различными нозологическими формами в амбулаторных условиях и условиях дневного стационара.

2. Готовность к оказанию медицинской помощи при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, не сопровождающихся угрозой жизни пациента и не требующих экстренной медицинской помощи.

Овладение этими компетенциями предполагает знание особенностей фармакотерапии при хронических заболеваниях внутренних органов и сопутствующей патологии, основ комбинированной фармакотерапии, побочного действия лекарственных средств и его предупреждения.

В результате студент должен уметь осуществлять индивидуальный выбор лекарственной терапии с целью лечения и профилактики заболеваний на основе стандартов лечения и формуляра лекарственных средств, владеть методами оценки и прогноза результатов лекарственного взаимодействия.

С нашей точки зрения, очень важно сформировать у будущего врача так называемую «прогностическую» компетентность, необходимую для осуществления медицинского прогноза. При изучении клинической фармакологии ставится задача сформировать у студента такое владение компетенциями, которое позволит ему прогнозировать взаимодействие лекарственных препаратов, используемых при лечении, определить наиболее эффективные и безопасные комбинации лекарственных средств, спрогнозировать возможное развитие побочных эффектов фармакотерапии, чтобы предотвратить или уменьшить их развитие [6].

В условиях перехода на дистанционное обучение, связанное с ковидной инфекцией, были

пересмотрены и дополнены материалы, использовавшиеся ранее в обучающем процессе в информационно-образовательной среде ДОНН-МУ. Согласно компетентностному подходу, понятие компетентности включает не только когнитивную, но и мотивационно-поведенческую составляющую. Сформировать когнитивную составляющую (применение знаний, навыков и умений) на практическом занятии проще всего с использованием активных и интерактивных форм обучения. Основу образовательного процесса при дистанционном обучении составляет целенаправленная и контролируемая интенсивная самостоятельная работа обучающегося. Переход на новые образовательные стандарты в Донском национальном медицинском университете им. М. Горького потребовал пересмотра существовавших программ. Так, по клинической фармакологии увеличилось количество лекционных часов для студентов лечебных факультетов. Изменения в приоритетных направлениях подготовки специалиста потребовали и от преподавателей совершенствования в отборе содержания обучения. Если направлений несколько, то не может быть одного изменения. Доценты и ассистенты кафедры существенно обновили материалы информационно-образовательной среды: были подготовлены новые лекции и тестовые задания для проведения итогового контроля. Наполнение сервера дистанционного обучения проводится в соответствии с тематикой практических занятий. Обязательными элементами каждого занятия являются информационный блок, лекция-визуализация, интерактивная лекция с элементами контроля, методические указания к теме занятия и тестовый контроль освоения темы.

Ранее практические занятия по клинической фармакологии проводились в форме диалога между преподавателем и студентами или дискуссии между группами студентов. С точки зрения формирования клинического мышления мы считаем наиболее применимым при изучении клинической фармакологии кейс-метод. Это метод обучения посредством моделирования, близкого к реальным условиям, с обязательным разветвленным динамическим развитием решаемой ситуации. Наряду с этим применяется метод анализа конкретных ситуаций – это техника обучения, использующая описание реальных ситуаций и решение ситуационных задач. В системе on-line преподавания считаем наиболее перспективным для освоения клинической фармакологии использование вебинаров.

Посредством вебинара преподаватель может изложить наиболее интересные и спорные моменты темы, обратить внимание студентов на

вопросы безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов в определенной клинической ситуации. Вебинар позволяет студенту задать интересующие его вопросы непосредственно в ходе обсуждения темы. Преподаватель может сразу ответить студенту. Таким образом, достигается лучшее понимание аспектов клинической фармакологии и формирования компетенций. Такой вариант проведения занятий, на наш взгляд, требует от обучающихся не простого воспроизводства информации, а творчества, поскольку содержит большой элемент индивидуализации. Приоритетным считаем проведение занятия в форме диалога со студентами, что позволяет развить творческий подход к решению клинических ситуаций, тем самым формируя так называемый рефлексивный компонент. В будущей деятельности врача очень важен этический компонент, поэтому мы стараемся пробудить в студенте стремление к самоанализу и самооценке своей компетентности [7].

Бесспорными достоинствами являются внедрение в учебный процесс современных образовательных технологий, мультимедийных

презентаций, использование аудио- и видеосопровождения. Но профессия врача относится к профессиям типа «человек – человек». Дистанционное общение никогда не заменит обычного человеческого общения. Виртуальное общение никогда не заменит живого контакта между врачом и пациентом, поэтому одной из задач педагогического процесса в медицинском университете является воспитание навыков этого общения у студентов. Электронная связь может быть лишь дополнительным элементом. Это же положение касается и взаимодействия между преподавателем и студентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, активный процесс внедрения дистанционных технологий обучения с заменой очных форм более целесообразен на этапе последилового образования медиков, в структуре додипломного образования данная форма может служить как дополнительная к практическим занятиям или вынужденная форма в условиях карантинных мер.

С.В. Налётов, Я.Ю. Галаева, О.С. Налётова, И.А. Сидоренко, Т.А. Твердохлеб, Э.Л. Белевцова, Н.В. Коньшева, М.М. Алесинский

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

ВОЗМОЖНОСТИ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ КОМПЕТЕНЦИЙ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

В статье рассматриваются вопросы применения дистанционного обучения при преподавании клинической фармакологии, основные задачи и формы освоения профессиональных компетенций студентами лечебных факультетов. Обсуждаются достоинства преподавания дисциплины в системе on-line, способствующие формированию клинического мышления,

повышению интереса у студентов к дисциплине, развитию творческого подхода к обучению, и его недостатки.

Ключевые слова: клиническая фармакология; клиническое мышление; высшее профессиональное образование, дистанционное обучение.

S.V. Nalotov, Y.Y. Galayeva, N.V. Konisheva, O.S. Nalotova, I.A. Sydorenko, T.A. Tverdohleb, E.L. Belevtsova, M.M. Alesinsky

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

POSSIBILITY THE DISTANCE LEARNING OF CLINICAL PHARMACOLOGY WITH THE MASTERING OF COMPETENCES

Distance teaching of clinical pharmacology, the main tasks and forms of mastering the professional competences in this field by the students of the medical faculty are considered. Modern teaching approaches of discipline, positive and negative aspects are discussed. The

use of new teaching methods helps students to increase their interests in the discipline, promotes the development of creative approach to learning.

Key words: clinical pharmacology, clinical thinking, higher vocational education, distance learning.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фирсов В.Л. Педагогические условия формирования готовности студентов вуза к непрерывному профессиональному образованию в условиях дистанционного обучения. Наука и современность. 2012; 15 (3): 104-107.
2. Шабанов Г.А. Методические проблемы реализации информационных технологий в дистанционном образовании студентов вуза. Инновационные информационные технологии. 2012; 1: 167-169.
3. Пак Ю.Н. Компетентностный подход – инновационная основа методологического обновления образовательных программ. Опыт высшей школы Казахстана. Научный диалог. 2016; 1 (49): 294.
4. Романцов М.Г. Образовательный процесс в медицинском вузе с учетом формирования компетенций. Высшее образование сегодня. 2015; 3: 29-33.
5. Lester S. Professional standards, competence and capability. Higher Education, Skills and Workbased Learning. 2014; 4 (1): 31-43.
6. Козлов С.Н., Данилов А.И. Интерактивные методы преподавания на кафедре клинической фармакологии Смоленского государственного медицинского университета. Смоленский медицинский альманах. 2016; 2: 27-31.
7. Дмитриев М.Е. Отношение к дистанционному образованию в педагогической среде вуза. Научный альманах. 2016; 8-1 (22): 113-116.

REFERENCES

1. Firsov V.L. Pedagogicheskie usloviya formirovaniya gotovnosti studentov vuza k nepreryvnomu professional'nomu obrazovaniyu v usloviyakh distantsionnogo obucheniya. Nauka i sovremennost'. 2012; 15 (3): 104-107 (in Russian).
2. Shabanov G.A. Metodicheskie problemy realizatsii informatsionnykh tekhnologii v distantsionnom obrazovanii studentov vuza. Innovatsionnye informatsionnye tekhnologii. 2012; 1: 167-169 (in Russian).
3. Pak Yu.N. Kompetentnostnyi podkhod – innovatsionnaya osnova metodologicheskogo obnovleniya obrazovatel'nykh programm. Opyt vysshei shkoly Kazakhstana. Nauchnyi dialog. 2016; 1 (49): 294 (in Russian).
4. Romantsov M.G. Obrazovatel'nyi protsess v meditsinskom vuze s uchetom formirovaniya kompetentsii. Vysshee obrazovanie segodnya. 2015; 3: 29-33 (in Russian).
5. Lester S. Professional standards, competence and capability. Higher Education, Skills and Workbased Learning. 2014; 4 (1): 31-43.
6. Kozlov S.N., Danilov A.I. Interaktivnye metody prepodavaniya na kafedre klinicheskoi farmakologii Smolenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Smolenskii meditsinskii al'manakh. 2016; 2: 27-31 (in Russian).
7. Dmitriev M.E. Otnoshenie k distantsionnomu obrazovaniyu v pedagogicheskoi srede vuza. Nauchnyi al'manakh. 2016; 8-1 (22): 113-116 (in Russian).

УДК:616.24-008.4-071:378.046.4
DOI: 10.26435/UC.V0I1(38).545

**А.А. Калуга, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, К.Э. Могилевская,
О.А. Приколота, И.С. Маловичко**

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

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ СПИРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА ВРАЧАМ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБУЧЕНИИ

Метод оценивания вентиляционной способности лёгких – спирометрия (или спирография) – является базовым в обследовании больного с предполагаемым или установленным заболеванием респираторного тракта аналогично с измерением артериального давления и регистрацией электрокардиограммы при исследовании сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Спирометрия является решающим исследованием в диагностике и лечении хронической обструктивной болезни легких [3] и бронхиальной астмы [4, 5]. Интерпретация полученных результатов входит в перечень профессиональных навыков пульмонологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики, причем последние должны уметь выполнять спирометрию. Изучение методов обследования больных с патологией органов дыхания предусмотрено рабочими программами циклов повышения квалификации, стажировки, профессиональной переподготовки по специальностям «Терапия», «Пульмонология», а также Модуля 3 повышения квалификации в системе непрерывного медицинского образования по специальности «Терапия». Перечисленные дисциплины преподаются на кафедре терапии факультета интернатуры и последипломного образования (ФИПО) им. проф. А.И. Дядыка Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Описание некоторых вопросов преподавания метода спирометрии слушателям на кафедре терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, что может быть полезным для обучения врачей разных специальностей (функциональной диагностики, семейных врачей, терапевтов, пульмонологов).

История создания метода спирографии

Во вступительной части занятия преподаватель кратко рассказывает историю создания и

дальнейшие этапы развития спирографии. Первые сообщения об изобретенном приборе для измерения объемов выдыхаемого воздуха опубликовал в 1846 г. британский врач J. Hutchinson [6]. Использование описываемого метода позволило определить ряд основных показателей в исследовании функции внешнего дыхания (ФВД), которые остаются актуальными в наше время. В 1925 г. швейцарский физиолог и инженер A. Fleisch внедрил в практику прибор для регистрации объемной скорости потока воздуха в процессе дыхания [7]. Разработанный принцип измерения объемной скорости потока по перепаду давления используется и в современных приборах. В 1951 г. результаты первого исследования, показавшего высокую диагностическую ценность одновременного изучения скорости потока и объемов дыхания, опубликовал H. Dayman, который детально описал кривые поток-объем у пациентов с различной патологией органов дыхания и физиологически обосновал взаимосвязь этих величин [8]. В 1950-х годах B. Wright создал и ввел в практику первый портативный спирометр и пикфлоуметр [9].

Начиная с 1980-х годов в практику стали внедряться аппараты с микропроцессорами и цифровыми технологиями обработки сигналов. С этого времени метод завоевал высокое доверие врачей различных специальностей, поскольку обладает рядом преимуществ: достоверностью получаемых результатов, высокой информативностью, неинвазивностью и безвредностью (отсутствие лучевой нагрузки), относительной простотой и возможностью многократного выполнения в любое время. Непрерывное совершенствование спирометрической аппаратуры сделало этот метод диагностики заболеваний ор-

© А.А. Калуга, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская,
К.Э. Могилевская, О.А. Приколота, И.С. Маловичко, 2021
© Университетская Клиника, 2021

ганов дыхания незаменимым в современном мире доказательной медицины.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Следующим этапом семинара является обсуждение анатомии бронхолегочной системы (строение верхних и нижних дыхательных путей), основ физиологии (функциональной системы дыхания, акта дыхания) и патофизиологии внешнего дыхания. Преподаватель совместно с обучающимися разбирает типы дыхания (внешнее, тканевое), процессы дыхания (транспорт газов кровью от легких к органам), механизмы газообмена в легких, понятие, классификацию и патофизиологические особенности дыхательной недостаточности. Затем дается краткая характеристика типов нарушений вентиляционной способности легких (обструктивный, рестриктивный и смешанный) и механизмов их развития.

Подготовка к исследованию, технические особенности аппаратуры

Важным разделом разбираемой темы является изучение показаний и противопоказаний к проведению спирометрии.

Показания к проведению спирометрии [10, 13].

Диагностика:

- Установление причины респираторных жалоб больного
- Оценка влияния болезни на функцию легких

- Обследование лиц с высоким риском легочных заболеваний

- Оценка прогноза заболевания

Наблюдение:

- Оценка эффективности лечения
- Мониторинг течения заболевания
- Наблюдение за популяцией лиц, подвергающихся воздействию

неблагоприятных факторов

- Наблюдение за состоянием легочной системы среди лиц, принимающих препараты, обладающие легочной токсичностью

Экспертная оценка трудоспособности:

- Обследование больного перед началом реабилитации

- Оценка рисков как части экспертной оценки нетрудоспособности

- Экспертная оценка состояния здоровья по другим юридическим поводам

Общественное здоровье:

- Эпидемиологические исследования
- Расчет должных значений спирометрических параметров
- Клинические исследования

Спирометрия практически не имеет абсолютных противопоказаний, но маневр форсированного выдоха следует с осторожностью выполнять у больных с развившимся пневмотораксом и первые 2 нед после его разрешения, в первые 2 нед после инфаркта миокарда, офтальмологических и полостных операций, при выраженном сохраняющемся кровохаркании, наличии аневризмы любой локализации или подозрении на нее и тяжелой бронхиальной астме [10-12].

Детальное изучение требований к оснащению кабинета, технических аспектов спирометрии (основных типов спирометров, требований, предъявляемых к аппаратуре, правил калибровки) предусмотрено для специалистов, непосредственно выполняющих метод (врачей функциональной диагностики) [13]. Для них обоснованным является не только теоретическое обсуждение процедуры калибровки, но и отработка указанного процесса в виде практического навыка непосредственно на аппарате с использованием калибровочного шприца. Калибровка – процедура, во время которой устанавливается связь между параметрами потоков и объемов, рассчитанными сенсором, и реальными величинами и которая необходима для проверки точности работы прибора и в случае необходимости коррекции его показаний. Следует обратить внимание слушателей на то, что, помимо этого, существует процедура проверки калибровки, во время которой исследователь удостоверяется, что спирометр по-прежнему находится в пределах требуемых параметров (+3% от установленного объема калибровочного шприца) [13]. Коррекция результатов проводится в большинстве типов спирометров автоматически с помощью специальных систем ATPS (ambient temperature pressure saturated = лабораторные условия: температура и атмосферное давление окружающей среды при полном насыщении водяным паром) и BTPS (body temperature pressure saturated = условия организма: температура тела, окружающее давление и полное насыщение водяным паром), настраивающих работу аппарата приведением состояния газа к различным условиям по влажности воздуха, давлению и температуре [10]. Это связано с тем, что температура и влажность воздуха в легких отличаются от температуры окружающей среды. Система BTPS соответствует условиям в легких и в выдыхаемом воздухе непосредственно сразу после выдоха, ATPS – охладившемуся до внешней температуры выдыхаемому воздуху [5]. Калибровка проводится ежедневно, с использованием калибровочного шприца заданного объема с разной скоростью движения поршня [11].

В связи с тем, что на исследование ФВД пациентов направляют в основном врачи-клиницисты (терапевты, пульмонологи, семейные врачи), они должны обладать знаниями по подготовке пациента к исследованию. Поэтому на занятии детально оговариваются рекомендации для пациента, которому планируется проведение спирографии: воздержание от курения минимум за 3-4 часа до исследования, исключение физической нагрузки не менее чем за 30 мин до него. У больного следует уточнить информацию о приеме лекарств, влияющих на бронхиальную проходимость, и оговорить необходимость исключения их приема в соответствии с фармакокинетикой препарата перед процедурой, если это возможно.

Этапы проведения и оцениваемые параметры

После изучения вышеперечисленных разделов следует приступить к разбору этапов проведения спирометрии – запись спокойного дыхания, маневры жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и маневр максимальной вентиляции легких (МВЛ). Необходимо определить критерии качества и ошибки при выполнении различных маневров [5, 13, 14], а также обсудить наиболее часто встречаемые причины некорректных результатов (утечка воздуха из-за неполного смыкания губ, неправильное наложение носового зажима, закрытие просвета мундштука языком, задержка дыхания на высоте вдоха, кашель). Разница в объемах при выполнении дыхательных маневров не должна превышать 5% или 150 мл. В противном случае исследование необходимо повторить.

Врач, получающий заключение с результатами выполненной спирографии, должен обладать достаточными знаниями основных параметров, что поможет ему правильно оценить ФВД, наличие, степень выраженности и тип нарушения вентиляционной способности легких, установить диагноз, назначить необходимое лечение, в последующем оценить его эффективность. Для получения подобных знаний на занятии со слушателями ФИПО разбираются основные параметры, определяемые в ходе исследования, и их отклонения от нормы.

К ним относят:

- дыхательный объем (ДО);
- минутный объем дыхания (МОД);
- резервный объем вдоха и выдоха (РОВд, РО-выд);
- ЖЕЛ;
- ФЖЕЛ;
- объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1);

- индекс Тиффно, определяемый как соотношение ОФВ1/ЖЕЛ;
- индекс Генслера – ОФВ1/ФЖЕЛ
- среднюю объемную скорость на уровне выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС25-75);
- мгновенные скоростные показатели (МОС25-75);
- пиковую объемную скорость;
- в случае необходимости – МВЛ.

Также вводятся понятия оценки эффективности вентиляции, скорость потребления кислорода организмом и термин мертвого пространства (объем воздуха, не участвующий в газообмене). Важным является то, что в норме ФЖЕЛ на 100-150 мл меньше ЖЕЛ. При обструктивных заболеваниях разница может достигать 300-400 мл. Следует обратить внимание на то, что факт обструкции устанавливается при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70%, а степень обструкции – по уровню снижения ОФВ1 от должных величин.

Далее обучающимся объясняют, что нормальные значения должных величин можно определить согласно наиболее известным и широко применяемым системам нормативов Р.Ф. Клемента и соавт. [15] для лиц моложе 70 лет с модификациями для детей [16], R.J. Knudson et al. [17] для лиц старше 70 лет, отклонений этих параметров от нормы. В таблице 1 приведены норма и градации отклонений показателей внешнего дыхания [18].

Существующие шкалы должных величин могут различаться по числу параметров. Каждая система имеет свои ограничения не только по возрасту, но и по росту и весу. В связи с этим при оценке спирометрических показателей нужно учитывать, что норма одного и того же параметра может быть различна в зависимости от выбранной шкалы. В таблице 2 представлены допустимые диапазоны возраста и роста в указанных системах.

Во время обсуждения значений и различных вариантов кривых поток-объем и объем-время при рестриктивных и обструктивных нарушениях преподаватель одновременно использует визуальное представление различных вариантов графиков и кривых как дополнение к разбираемому материалу. Подобный подход, совмещающий вербальный и зрительно-иллюстративный методы обучения, обычно вызывает большой интерес у аудитории и помогает лучше запомнить изучаемый материал.

Следует оговорить, что уровень бронхиальной проходимости на основании данных кривой поток-объем в настоящий момент не определяют. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что обструкция констатируется, когда индекс ОФВ1/ФЖЕЛ менее 70%, только при условии сохранен-

Таблица 1.
Границы нормы и градации отклонения показателей внешнего дыхания по Л.Л. Шику, Н.Н. Канаеву [18].

Показатели	Норма, %	Условная норма, %	Изменения %		
			Умеренные	Значительные	Резкие
ЖЕЛ	>90	89-85	84-70	69-50	<50
ОФВ ₁	>85	84-75	74-55	54-35	<35
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	>70	70-65	64-55	54-40	<40
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	>70	69-65	64-55	54-40	<40
МОС 25% жен.	>80	80-67,2	67,1-41,8	41,7-33,3	<33,3
МОС 25% муж.	>81,6	81,6-69,8	69,7-52,8	52,7-45,9	<35,9
МОС 50% жен.	>77	77-62	62-32	32-22	<22
МОС 50% муж.	>76	76-60	60-30	30-20	<20
МОС 75% жен.	>72	72-54	53-41	40-27	<27
МОС 75% муж.	>72	72-55	54-41	40-23	<23

Таблица 2.
Допустимые диапазоны возраста и роста пациентов в некоторых системах должных величин показателей функции внешнего дыхания [4].

Система	Пол	Допустимый диапазон	
		Возраст, лет	Рост, см
Р.Ф. Клемент и др.	Мужчины	6-17	100-199
		18-70	149-203
	Женщины	6-17	100-199
		18-70	140-185
R.J. Knudson et al.	Мужчины	6-11	110-155
		12-25	138-200
		26-85	151-200
	Женщины	6-10	105-148
		11-20	130-185
		21-85	144-180

ной ФЖЕЛ [10]. Если ФЖЕЛ больше ЖЕЛ, то это считается ошибкой и исследование необходимо повторить, либо величину ФЖЕЛ принимать за ЖЕЛ. В случае снижения ЖЕЛ, а следовательно, и ФЖЕЛ, необходимо провести бодиплетизмографию для исключения/подтверждения истинных рестриктивных нарушений.

Для повышения интереса слушателей к изучаемой теме во время проводится разбор клинического случая с обсуждением полученных результатов спирографии и возможных рекомендаций по лечению и дальнейшей тактике ведения конкретного пациента.

Бронходилатационный и бронхоконстрикторный тесты

Заключительным этапом обследования пациента является проведение бронходилатационного (БДТ) и бронхоконстрикторного (БКТ)

тестов. Цели, особенности их выполнения подробно разбираются со слушателями ФИПО. БДТ необходим для оценки обратимости ОФВ₁ после ингаляции бронхорасширяющих препаратов в качестве «золотого» стандарта установления обратимости обструкции.

Противопоказаний к проведению БДТ нет, кроме случаев, когда противопоказано проведение самой спирометрии или есть непереносимость бронхорасширяющих препаратов [10]. Перед проведением БДТ необходимо прекратить прием любых бронходилататоров согласно длительности их действия [19]. Единого стандарта в выборе бронходилататора на сегодняшний день нет. Рекомендуется использовать короткодействующие препараты для достижения максимального эффекта, например сальбутамол в дозе 400 мкг или фенотерол в той же дозе

с использованием спейсера и соблюдением правил техники ингаляции. Если в качестве бронходилататора используется М-холинолитик, максимальная разовая доза составляет 160 мкг. Повторное исследование проводится через 15 мин после ингаляции β₂-агониста и через 30 мин после ингаляции М-холинолитика. Проба считается положительной, если после ингаляции β₂-агониста абсолютный прирост составляет 200 мл, а относительный – более 12%.

Для расчета используются следующие формулы:

для расчета абсолютного прироста

$$ОФВ_1 = ОФВ_1\text{ после пробы} - ОФВ_1\text{ исх.}$$

для расчета относительного прироста

$$ОФВ_1(\%исх.) = (ОФВ_1\text{ после} - ОФВ_1\text{ исх.}) / (ОФВ_1\text{ исх.})$$

К БКТ относится тест с метахолином (гистамином), который может быть выполнен для выявления преходящей обструкции, а также БКТ с дозированной физической нагрузкой. Наиболее распространенным критерием обратимости обструкции является прирост ОФВ₁ на 10% по сравнению с исходным после физической нагрузки.

Во время проведения занятия по спирометрии следует подробно разобрать вопросы оценивания её показателей и построения заключения на основании рекомендаций Американского торакального общества/Европейского респираторного общества (ATS/ERS) 2005 г. [14] и Российского респираторного общества 2014 г. [10]. Необходимо провести анализ полученных данных, определить тип вентиляционных нарушений по основным параметрам, степень их тяжести, сформулировать заключение, исходя из полученных данных. Также важным этапом является оценка правильности выполнения маневров, так как ошибки при их выполнении могут серьезно исказить результат, что, в свою очередь, может повлиять на выбор лечебной тактики. Обучение медицинского персонала навыкам контроля за проведением спирометрии является принципиально важным, чтобы не допустить диагностических ошибок. Если не удастся выполнить пробу, необходимо дать пациенту время на отдых или повторить исследование в другой день.

В конце занятия для укрепления полученных знаний необходимо разобрать спирометрическое исследование на примерах заключений, выполненных реальным пациентам, после чего проводится итоговый тестовый контроль.

После нескольких лет преподавания спирометрического метода диагностики на нашей кафедре терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька

мы пришли к выводу о том, что врачи проявляют повышенный интерес к этому исследованию. Следует отметить, что более качественному пониманию основ спирометрии помогает повторение анатомо-физиологических особенностей дыхательной системы, расширенное объяснение ключевых параметров респираторного цикла (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ), кривых поток-объем и поток-время, рассмотренные особенности расшифровки полученных данных, в частности значение индекса Генслера, а также возможность непосредственно участвовать в ходе исследования, отработав на практике полученные знания. К педагогическим достоинствам изучаемой темы можно отнести возможность демонстрации всех этапов проведения спирометрии, включая настройку прибора, анализ спирометрических заключений с различными вариантами нарушений вентиляционной способности легких. Занятия по изучению спирометрического метода, как правило, вызывают живой интерес у аудитории с возможностью интерактивного обсуждения как полученных результатов, так и клинических аспектов тактики ведения больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спирометрия – быстро выполняемый и надежный метод диагностики заболеваний легких на ранних стадиях с возможностью проведения исследования у постели больного, что особенно важно для своевременного лечения, предупреждения прогрессирования и профилактики осложнений. Преподавание основ спирометрического метода является необходимым и востребованным элементом подготовки высококвалифицированных специалистов, способствуя повышению качества медицинской помощи, быстрому принятию решений и выработке тактики ведения пациента.

Применение во время учебного процесса различных средств визуального представления (мультимедийное сопровождение, примеры заключений, графиков и кривых, тренировка с использованием аппаратуры и др.) повышает уровень восприятия и усвоения материала, улучшает качество образования слушателей ФИПО. Опыт внедрения основ спирометрии на кафедре терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядька показал, что большинство слушателей проявляют значительный интерес и стремление к восприятию преподаваемой информации, необходимой им в практической деятельности.

*А.А. Калуга, Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, К.Э. Могилевская,
О.А. Приколота, И.С. Маловичко*

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

**ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ СПИРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА
ВРАЧАМ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ ОБУЧЕНИИ**

В статье рассматриваются особенности преподавания спирометрического метода на кафедре терапии факультета интернатуры и последипломного образования им. проф. А.И. Дядька ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО. Кратко описывается история создания спирографии. Подчеркиваются преимущества этого метода диагностики и актуальность его изучения врачами в последипломном обучении. Особое внимание уделяется вопросу преподавания этого метода слушателям, включая обсуждение подготовки к исследованию, технических особенностей аппара-

туры, основных показаний и противопоказаний, этапов проведения исследования и ключевых оцениваемых параметров. Детально освещаются варианты интерпретации результатов, полученных в ходе исследования. Отдельно рассматривается обучение основам проведения бронходилатационного и бронхоконстрикторных тестов.

Ключевые слова: спирометрия, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, функция внешнего дыхания, последипломное образование, обучение спирометрии, педагогика.

*A.A. Kaluga, G.G. Taradin, I.V. Rakitskaya, K.E. Mogilevskaia,
O.A. Prikolota, I.S. Malovichko*

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

**SPECIFICS OF TEACHING OF THE SPIROMETRIC METHOD TO PHYSICIANS
IN POSTGRADUATE EDUCATION**

The article discusses features of teaching of the spirometric method at the Department of Therapy named after prof. A. I. Dyadyk, Division of Internship and Postgraduate Training of the State Educational Organization of Higher Professional Education “M. Gorky Donetsk National Medical University”. The history of spirometry creation is briefly described. The advantages of this method of diagnosis and the relevance of its study by physicians in postgraduate training are emphasized. Special attention is paid to the preparation for the investigation, the study

of technical features of the equipment, main indications and contraindications, the stages of the study and key parameters to be evaluated. Variants of interpretation of results obtained in the course of studies are described in detail. The basics of performing of bronchodilatory and bronchoconstrictor tests are considered additionally.

Key words: spirometry, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory function, postgraduate education, spirometry training, guidance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких: Пособие для врачей: Издание 2-е, доп. Благовещенск; 2013. 44.
2. Steenbruggen I., Mitchell S., Cooper B. ERS European Spirometry Train-the-Trainer programme: good trainers are made, not born. *Breathe*. 2012; 8 (4): 263-266. doi:10.1183/20734735.012912
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WM.V.pdf
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated. 2020. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf
5. Стручков П.В., Дроздов Д.В., Лукина О.Ф. Спирометрия: Руководство для врачей. М.; 2017. 96.
6. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans*. 1846; 29: 137-252.

REFERENCES

1. Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G. Spirograficheskaya diagnostika narushenii ventilyatsionnoi funktsii legkikh: Posobie dlya vrachei: Izdanie 2-e, dop. Blagoveshchensk; 2013. 44 (in Russian).
2. Steenbruggen I., Mitchell S., Cooper B. ERS European Spirometry Train-the-Trainer programme: good trainers are made, not born. *Breathe*. 2012; 8 (4): 263-266. doi:10.1183/20734735.012912
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2020. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WM.V.pdf
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated. 2020. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf
5. Struchkov P.V., Drozdov D.V., Lukina O.F. Spirometriya: Rukovodstvo dlya vrachei. M.; 2017. 96 (in Russian).
6. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Med Chir Trans*. 1846; 29: 137-252.

7. Fleisch A. Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 1925; 209: 713-722. doi: 10.1007/bf01730956
8. Dayman H. Mechanics of airflow in health and in emphysema. J Clin Invest. 1951; 30 (11): 1175-1190. doi: 10.1172/JCI102537
9. Wright B.M., McKerrow C.B. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity: with a description of a new portable instrument for measuring it. Br Med J. 1959; 2 (5159): 1041-1046. doi: 10.1136/bmj.2.5159.1041
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрия. Пульмонология. 2014; 6: 11-24. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
11. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005; 26 (1): 153-161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505
12. Cooper B.G. An update on contraindications for lung function testing. Thorax. 2011; 66: 714-723. doi: 10.1136/thx.2010.139881
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26 (2): 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
14. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26 (5): 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
15. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Котегов Ю.М., Тер-Погасян П.А. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.; 1986. 79.
16. Савельев Б.П., Ширяева И.С. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков. М.: 2001. 232.
17. Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J., Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983; 127 (6): 725-734. doi: 10.1164/arrd.1983.127.6.725
18. Руководство по клинической физиологии дыхания. Под ред. Шика Л.Л., Канаева Н.Н. М.; 1980. 374.
19. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г. Современные доставочные устройства при лечении хронических обструктивных заболеваний легких. Пульмонология. 2015; 25 (4): 477-482. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-477-482
7. Fleisch A. Der Pneumotachograph; ein Apparat zur Geschwindigkeitsregistrierung der Atemluft. Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 1925; 209: 713-722. doi: 10.1007/bf01730956
8. Dayman H. Mechanics of airflow in health and in emphysema. J Clin Invest. 1951; 30 (11): 1175-1190. doi: 10.1172/JCI102537
9. Wright B.M., McKerrow C.B. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity: with a description of a new portable instrument for measuring it. Br Med J. 1959; 2 (5159): 1041-1046. doi: 10.1136/bmj.2.5159.1041
10. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po ispol'zovaniyu metoda spirometriya. Pul'monologiya. 2014; 6: 11-24 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
11. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005; 26 (1): 153-161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505
12. Cooper B.G. An update on contraindications for lung function testing. Thorax. 2011; 66: 714-723. doi: 10.1136/thx.2010.139881
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005; 26 (2): 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
14. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26 (5): 948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
15. Klement R.F., Lavrushin A.A., Kotegov Yu.M., Ter-Pogasyan P.A. Instruksiya po primeneniyu formul i tablits dolzhnykh velichin osnovnykh spirograficheskikh pokazatelei. L.; 1986. 79 (in Russian).
16. Savel'ev B.P., Shiryayeva I.S. Funktsional'nye parametry sistemy dykhaniya u detei i podrostkov. M.: 2001. 232 (in Russian).
17. Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J., Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983; 127 (6): 725-734. doi: 10.1164/arrd.1983.127.6.725
18. Rukovodstvo po klinicheskoi fiziologii dykhaniya. Pod red. Shika L.L., Kanaeva N.N. M.; 1980. 374 (in Russian).
19. Vatutin N.T., Smirnova A.S., Taradin G.G. Sovremennye dostavochnye ustroystva pri lechenii khronicheskikh obstruktivnykh zabolevaniy legkikh. Pul'monologiya. 2015; 25 (4): 477-482 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-477-482.