

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

№ 2(28)
2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



- АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ
- УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
- ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ
- ФАРМАЦИЯ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ГБОУ ВПО ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL
SEI HPT THE FIRST SECHENOV MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA

№ 2(28) 2017 г.

«Сеченовский вестник»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Выходит 4 раза в год

Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации
The First Sechenov Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of Russian Federation
19991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Почтовый адрес редакции

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон редакции

8 (499) 766-44-28

e-mail: vestnik@mma.ru

Заведующий редакцией: Г.В. Кондрашов

Редактор: Ж.В. Логунова

Корректор: В.В. Прокопенко

Переводчик: канд. полит. наук А.Е. Тарасов

Верстка: Е.В. Комарова, Н.М. Привезенцева

Издатель

Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Телефон: 8 (499) 766-44-28

Издается с 2010 г.

Журнал представлен в Федеральной электронной
медицинской библиотеке <http://www.femb.ru>,
входит в библиографическую базу данных РИНЦ

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» – 29124

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 9,5. Печать цифровая.
Тираж 1 000 экз. Заказ № 170671

Подготовлено к печати в Издательстве Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова: г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и
иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский
вестник» допускается только с письменного разрешения
учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор

П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора

С.Б. Шевченко

Ответственный секретарь

Ю.В. Несвижский

Редакционная коллегия

Н.И. Брико

Н.А. Геппе

С.В. Грачев

В.Т. Ивашкин

А.И. Ищенко

В.Р. Кучма

П.Ф. Литвицкий

В.И. Подзолков

В.П. Сергиев

В.П. Фисенко

А.Ф. Черноусов

В.И. Чиссов

Редакционный совет

О.И. Адмакин

Е.И. Алексеева

Е.И. Аляев

Е.И. Баранов

Г. Барбаги

Ю.Н. Беленков

Л.А. Бокерия

А.И. Вялков

Э.И. Гальперин

С.В. Готье

И.И. Дедов

А.А. Замятнин

М.А. Кинкулькина

И.И. Краснюк

Т.М. Литвинова

Е.Н. Морозов

Н.А. Мухин

Д.А. Напалков

Г.Г. Онищенко

В.И. Покровский

А.В. Решетников

В.А. Решетников

Р. Риенмюллер

Х.Э. Санер

А.А. Свистунов

С.В. Смердин

А.И. Стрижаков

Г.Т. Сухих

А.Л. Сыркин

Й.-М. Танген

С.К. Терновой

В.В. Фомин

И.М. Чиж

Е.В. Ших

Б. Эдвин

Б. Ян

Н.Н. Яхно

Editor-in-Chief

P.V. Glybochko

Deputy Editor-in-Chief

S.B. Shevchenko

Executive Secretary

Yu.V. Nesvizhsky

Editorial Collegium

N.I. Briko (Россия)

N.A. Geppe (Россия)

S.V. Grachev (Россия)

V.T. Ivashkin (Россия)

A.I. Ishenko (Россия)

V.R. Kuchma (Россия)

P.F. Litvitskiy (Россия)

V.I. Podzolkov (Россия)

V.P. Sergiev (Россия)

V.P. Fisenko (Россия)

A.F. Chernousov (Россия)

V.I. Chissov (Россия)

Editorial Board

O.I. Admakin (Россия)

E.I. Alekseeva (Россия)

Yu.G. Alyaev (Россия)

A.A. Baranov (Россия)

G. Barbagli (Италия)

Yu.N. Belenkov (Россия)

L.A. Bokeriya (Россия)

A.I. Vyalkov (Россия)

E.I. Galperin (Россия)

S.V. Gotje (Россия)

I.I. Dedov (Россия)

A.A. Zamyatnin (Россия)

M.A. Kinkulkina (Россия)

I.I. Krasnyuk (Россия)

T.M. Litvinova (Россия)

E.N. Morozov (Россия)

N.A. Mukhin (Россия)

D.A. Napalkov (Россия)

G.G. Onishchenko (Россия)

V.I. Pokrovsky (Россия)

A.V. Reshetnikov (Россия)

V.A. Reshetnikov (Россия)

R. Rienmuller (Австрия)

H.E. Saner (Швейцария)

A.A. Svistunov (Россия)

S.V. Smerdin (Россия)

A.I. Strizhakov (Россия)

G.T. Sukhikh (Россия)

A.L. Syrkin (Россия)

J.-M. Tangen (Норвегия)

S.K. Ternovoi (Россия)

V.V. Fomin (Россия)

I.M. Chizh (Россия)

E.V. Shih (Россия)

B. Edwin (Норвегия)

B. Yan (Китай)

N.N. Yakhno (Россия)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПОДГОТОВКИ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ
CURRENT ISSUES OF MEDICAL TRAINING

Глыбочко П.В., Есауленко И.Э.,
Попов В.И., Петрова Т.Н.

4

*Glybochko P.V., Esaulenko I.E.,
Popov V.I., Petrova T.N.*

Здоровье студентов медицинских вузов
России: проблемы и пути их решения

Health of Russian medical university
students: problems and solutions

Туленков А.М.

12

Tulenkov A.M.

Анализ врачебных кадровых ресурсов
медицинской службы УИС Приволжского
федерального округа и их характеристика

Medical personnel resources
of health service of penal correction
system in Volga Federal District

УСПЕХИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ
CLINICAL MEDICINE

Лопатина И.А., Моисеев С.В., Новиков П.И.,
Руссу Л.И., Исаева Е.И., Мезенцева М.В.

20

*Lopatina I.A., Moiseev S.V., Novikov P.I.,
Russu L.I., Isaeva E.I., Mezentseva M.V.*

Корреляция между клиническими данными
и данными исследования цитокинов у больных
гранулематозом с полиангиитом (Вегенера)

Correlation between clinical data and cytokines
parameters in patients with Granulomatosis
with Polyangiitis (Wegener Granulomatosis)

Мочалова М.Н., Белокрыницкая Т.Е.,
Хавень Т.В., Шифман Е.М.,
Шаповалов К.Г., Костромитин С.В.

28

*Mochalova M.N., Belokrinitskaya T.E.,
Haven T.V., Shifman E.M.,
Shapovalov K.G., Kostromitin S.V.*

Клинический случай тромботической
микроангиопатии в акушерской практике

Clinical case of thrombotic microangiopathy
in obstetric practice

Гурова М.М., Проценко Е.А.

33

Gurova M.M., Procenko E.A.

Функциональные нарушения
желудочно-кишечного тракта у детей
первого года жизни в Белгородской области:
распространенность, предрасполагающие
факторы, проводимая терапия

Gastrointestinal tract functional disorders
in children under 1 year in Belgorod Region:
prevalence, predicting factors and therapy

Куницына М.А., Кашкина Е.И.,
Семикина Т.М., Жукова Е.В.

38

*Kunitsyna M.A., Kashkina E.I.,
Semikina T.M., Zhukova E.V.*

Сочетанное течение сахарного диабета
и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:
факторы риска и динамика формирования

Diabetes mellitus and comorbid
gastroesophageal reflux disease:
risk factors and dynamics

Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Тюрин Е.Б.

42

Lebedenko A.A., Semernik O.E., Tyurina E.B.

Диагностические возможности современных
методов исследования функции внешнего
дыхания у детей с бронхиальной астмой

Diagnostic capabilities of external
respiration function methods in children
with bronchial asthma

ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ ADVANCEMENTS IN FUNDAMENTAL SCIENCE

- | | | |
|--|------------------|---|
| <p><i>Мудров В.А., Ляпунов А.К.,
Мудров А.А., Новикова Ю.К.</i></p> <p>Роль 3D-моделирования в определении объема околоплодных вод</p> | <p>47</p> | <p><i>Mudrov V.A., Lyapunov A.K.,
Mudrov A.A., Novikova Y.K.</i></p> <p>3D-modelling in amniotic fluid evaluation</p> |
| <p><i>Карташова Н.В., Самылина И.А.,
Стреляева А.В., Кузнецов Р.М.</i></p> <p>Сравнительное изучение исследования компонентного состава плодов и семян лимонника китайского (<i>Schisandra chinensis</i> Baill.) с помощью метода хромато-масс-спектрометрии</p> | <p>52</p> | <p><i>Kartashova N.V., Samylina I.A.,
Strelyaeva A.V., Kuznetsov R.M.</i></p> <p>Comparative chromatomassspectrometry research of the component composition of fruits and seeds of Chinese Magnolia Vine (<i>Schisandra chinensis</i> Baill.)</p> |
| <p><i>Леонтьев В.Н., Лукьянчик П.Г.,
Лазовская О.И.</i></p> <p>Спектрофлуориметрическое определение антибиотиков (Обзор)</p> | <p>56</p> | <p><i>Leontiev V.N., Lukyanchyk P.G.,
Lazovskaya O.I.</i></p> <p>Spectrofluorimetric antibiotic detection (Review)</p> |
| <p><i>Апанасенко Г.Л.</i></p> <p>Законы термодинамики и здоровье человека</p> | <p>61</p> | <p><i>Apanasenko G.L.</i></p> <p>Laws of thermodynamics and human health</p> |

ФАРМАЦИЯ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ PHARMACY

- | | | |
|---|------------------|--|
| <p><i>Жукова О.В.</i></p> <p>Имитационное моделирование – наглядный метод оценки клинической и клинико-экономической эффективности лекарственных препаратов (на примере противоастматической терапии у детей в условиях стационара на основании ретроспективных исследований)</p> | <p>67</p> | <p><i>Zhukova O.V.</i></p> <p>Simulation modeling: an illustrative method to estimate drug clinical and economic effectiveness (retrospective meta-analysis of anti-asthmatic therapy in children in a hospital setting)</p> |
|---|------------------|--|

УДК 61-056.22:378

П.В. Глыбочко,

*д-р мед. наук, профессор, академик РАН,
ректор ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)*

И.Э. Есауленко,

*д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России*

В.И. Попов,

*д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей
гигиены ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России*

Т.Н. Петрова,

*д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической
терапии и общей врачебной практики
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России*

P.V. Glybochko,

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences, Rector,
Sechenov University*

I.E. Esaulenko,

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector,
Burdenko Voronezh State Medical University*

V.I. Popov,

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of General Hygiene,
Burdenko Voronezh State Medical University*

T.N. Petrova,

*Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department
of Polyclinic Therapy and General Medical Practice,
Burdenko Voronezh State Medical University*

ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

HEALTH OF RUSSIAN MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS: PROBLEMS AND SOLUTIONS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Петрова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Адрес: 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Тел.: +7 (473) 264-14-40
e-mail: stud.forum@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 18.04.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Tatyana Petrova, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Burdenko Voronezh State Medical University
Address: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394000, Russia
Tel.: +7 (473) 264-14-40
e-mail: stud.forum@mail.ru
The article received: April 18, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. В статье представлены данные о состоянии здоровья современной молодежи и организационные формы оказания лечебно-профилактической помощи студентам медицинских вузов России. Дается общая характеристика состояния здоровья и деятельности студентов по его поддержанию, приводятся источники получения информации о здоровом образе жизни. Рассматриваются субъективные факторы формирования здоровья и здорового образа жизни: режим питания, физкультурно-спортивная деятельность, досуг студентов, наличие или отсутствие вредных привычек. Обобщены результаты многолетней работы по использованию как общих теоретико-методологических подходов, так и практических механизмов организации и управления здоровьесберегающей деятельностью в системе высшего медицинского образования. Выявлены основные недостатки оказания медицинской помощи данному контингенту лиц. Выделены ключевые моменты в оптимизации профилактической и реабилитационной

помощи студентам высших учебных заведений. Решение проблемы требует нового подхода гарантированного обеспечения студенческой молодежи качественной медицинской помощью, поиска инновационных форм ее организации, разработки унифицированной для всех вузов модели управления здоровьем студентов.

Abstract. The article presents data on the state of health of modern youth and organizational forms of rendering medical and preventive assistance for medical university students in Russia. The article provides an overview of student health status and health care activities, the sources of information on healthy lifestyles. The article discusses subjective factors of health and healthy lifestyle: diet, student and sports leisure time activities, bad habits. The article summarizes the long work results on both general theoretical-methodological approaches and practical mechanisms of health care activities organization and management in university students; the basic shortcomings of medical care for this cohort. The article puts forward options for disease prevention and rehabilitation optimization in university students. The problem requires a new approach to guarantee the quality health care for university students, innovative forms of organization, establishment of uniform model of student health management.

Ключевые слова. Заболеваемость, студенты, молодежь, учебная деятельность, лечебно-профилактическая помощь, демографические показатели, здоровье, здоровый образ жизни, профилактика.

Keywords. Incidence, students, youth, educational activity, medical and preventive care, demographics, health, healthy lifestyle, prevention.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В современном образовании существует множество глобальных проблем, но среди них есть жизненно важные вопросы, от решения которых зависит существование не только образовательной системы, но и всего общества. Речь идет о здоровье обучающихся, которое, к огромному сожалению, в последние годы вызывает серьезную озабоченность [1; 2].

Конечно, причин для этого более чем достаточно. Среди факторов, негативно влияющих на здоровье молодых людей, не последнюю роль играют постоянные умственное и психоэмоциональное напряжения, информационный стресс, недостаточная материальная обеспеченность, необходимость совмещать учебу с работой, частые нарушения режима труда, отдыха и питания [3; 4; 2; 5]. Ситуация обостряется в связи с возрастающей популярностью в молодежной среде привлекательности саморазрушительных видов поведения, таких как курение, потребление алкоголя, наркотических и психоактивных веществ.

Социальная защищенность студентов невелика, тогда как специфика возраста и учебного труда требует наличия адекватных социальных гарантий (медицинского обслуживания, полноценного питания, материального, спортивно-оздоровительного обеспечения и др.). В этой связи необходима государственная поддержка программ сохранения и укрепления здоровья молодежи и формирования здорового образа жизни, включая разработку и реализацию системы охраны здоровья студентов [1].

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы основные медико-демографические показатели здоровья молодежи имеют неблагоприятные тенденции: снижение количества

абсолютно здоровых студентов, рост числа хронических заболеваний во всех возрастных группах, изменение структуры хронической патологии, обилие и динамичность факторов риска, негативно влияющих на состояние здоровья молодых людей. Ожидаемые демографические сдвиги задают жесткие требования к будущим тенденциям развития рынка труда. При этом демографическая кривая совпадает со среднесрочным прогнозом численности студентов очного обучения в государственных (муниципальных) учреждениях высшего профессионального образования Российской Федерации. Российская Федерация располагает развитой сетью высших учебных заведений (более 1 000), в которых обучается более 5,9 миллиона студентов. Однако в последнее десятилетие происходит стремительное уменьшение этого контингента в среднем на 10–16%. Уже сегодня ситуация такова, что мы не столько отбираем, сколько ищем людей, которых надо принять в вузы. Это означает, что найти сильных ребят очень сложно. Просто найти ребят сложно, найти сильных и здоровых – задача далеко не из простых!

Проведенные Научным исследовательским институтом гигиены и охраны здоровья детей Российской Федерации исследования показали, что лишь 10% выпускников общеобразовательных учреждений могут быть отнесены к категории здоровых. Из 13,4 миллиона детей школьного возраста более половины – 53% – имеют ослабленное здоровье, а 2/3 детей в возрасте 14 лет имеют хронические заболевания. Критичным является то, что количество детей, не готовых к систематическому обучению, уже сегодня превышает 32%. И эта цифра неуклонно растет! И касается абсолютно всех регионов нашей страны. А в недалеком будущем это тот контингент, который на фоне крайне тревожной демографической ситуации пополнит

ряды абитуриентов, а в последующем сформирует студенческую среду.

В настоящее время в 28% случаев наблюдается несоответствие между результатами профосмотра первокурсников и заключением медицинской комиссии в справке. Результаты медицинских осмотров первокурсников показали, что реальная распространенность функциональных отклонений в 2 раза превышает показатель официальной статистики. С чувством досады мы вынуждены признать, что до настоящего времени существует проблема формального заполнения типовых медицинских справок, которая не позволяет оценить исходное состояние здоровья абитуриентов. Все это в определенной степени затрудняет работу приемной комиссии по профессиональному отбору абитуриентов. Настораживает и тот факт, что неправильное оформление формы справок растет из года в год. Если в 2000 г. они составили 58%, 2010 г. — 60%, то в 2016 г. — уже 69%, что свидетельствует о полной безответственности, халатности и ненаказуемости специалистов при заполнении этого юридического документа.

Разнообразные аспекты здоровья студентов различных образовательных учреждений были и остаются предметом пристального изучения. Однако, несмотря на появление в последние годы многочисленных исследований, посвященных анализируемой проблеме, в большинстве из них отражается только специфика тех регионов, в которых проводятся исследования. И практически нет работ, содержащих комплексное изучение тенденций динамики здоровья студентов высших учебных заведений, нет масштабных исследований, позволяющих объединить и оценить уже имеющийся опыт и наработки в области здоровьесбережения молодежи, не учтена эффективность социальных программ, не разработаны организационные механизмы оказания медицинской и социальной помощи студенческой молодежи.

Цель работы — научно обосновать рекомендации, направленные на сохранение и укрепление здоровья студентов медицинских вузов России на основе изучения их здоровья, заболеваемости, качества и образа жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач были собраны, обработаны, проанализированы и обобщены данные о состоянии здоровья, заболеваемости и образе жизни студентов 37 медицинских вузов России. Исследование проводилось по материалам за 6 лет, с 2010 по 2016 г., в процессе отбора данных использовались методы как сплошного, так и выборочного исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ общей и первичной заболеваемости студентов вузов медицинского профиля показал, что на протяжении анализируемого периода прослеживается стабильный рост уровня заболеваемости по всем возрастным категориям. Так, с 2010 по 2016 г. общая заболеваемость студентов выросла на 37,9%. При этом общая заболеваемость, по данным обращаемости, выросла в 1,6 раза. Причем, как показывают результаты исследований, наблюдается тенденция к росту заболеваемости как в целом, так и по отдельным видам заболеваний. Наиболее часто студенты обращаются с острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), заболеваниями органов пищеварения и мочеполовой системы.

Ежегодно увеличивается число учащихся и студентов, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе. За последние пять лет увеличилось с 10 до 20–25%, в некоторых вузах достигает 40% и, по прогнозам, к 2020 г. приблизится к 50% от общего количества студентов. В структуре функциональных расстройств наибольший удельный вес имеют нарушения органов зрения, системы пищеварения, системы кровообращения, эндокринные и обменные нарушения. Следует отметить, что 22% студентов имеют аномалии рефракции глаз, однако, обращаемость к врачу по этому виду заболевания наименьшая.

В структуре хронической патологии абсолютными лидерами являются болезни органов дыхания, составляя около 18%. На втором месте болезни костно-мышечной системы, на третьем — болезни глаза и его придаточного аппарата, на четвертом — болезни органов пищеварения — 11,7%, на пятом — болезни нервной системы — 11,6%, на шестом — болезни эндокринной системы — 8,8%, на седьмом — болезни крови и кроветворения — 7%. В процессе обучения увеличивается число лиц, имеющих заболевания нервной и сердечно-сосудистой системы.

Временной анализ общей заболеваемости показал, что, с одной стороны, наблюдаются однотипные тенденции в динамике большинства показателей состояния здоровья и нозологических форм (ухудшение общественного здоровья в течение последних 5 лет), а с другой стороны, — сохраняются относительно стабильными зоны высокой и низкой заболеваемости в отдельных вузах, что говорит о наличии региональных особенностей. Заболевания легких за анализируемый период имели волнообразный характер, но с тенденцией к прогрессирующему увеличению практически во всех вузах.

Патологию опорно-двигательного аппарата имеет 1/5 часть студентов. Наибольший удельный вес в структуре принадлежит нарушениям осанки, сколиотическим изменениям позвоночника и

плоскостопию. Показатели выше среднего имеют: Кемеровский, Дальневосточный, Омский, Нижегородский, Иркутский, Ростовский, Алтайский, Оренбургский, Первый Московский и Уральский государственные медицинские университеты.

Рост болезней глаз и их придаточного аппарата связан с высокой интенсификацией учебного процесса, внедрением компьютеризации в учебных аудиториях, увеличением зрительных нагрузок, а возможно, с увеличением контингента студентов, поступающих в вуз с патологией органа зрения; отмечено увеличение болезней этого класса среди молодежи. Абсолютными лидерами в этой группе являются: Читинская государственная медицинская академия, Казанский, Нижегородский, Оренбургский, Уральский, Красноярский государственные медицинские университеты, а также Кыргызско-Российский Славянский университет.

Концентрированным отражением уровня и качества здоровья подрастающего поколения может считаться показатель инвалидности. Отмечено большее число лиц, имеющих инвалидность среди первокурсников, и их число в этом году резко возросло в ряде вузов. В частности, это касается Рязанского, Казанского, Северо-Западного и Ставропольского медицинских университетов.

Обращаем внимание, что отсутствие специальной статистики не позволило нам в полной мере оценить истинный уровень здоровья молодых людей. Это связано с рядом причин. За основной источник изучения здоровья студентов принимаются данные о заболеваемости, основанные на учете обращаемости за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения. Однако использование этих данных имеет серьезные недостатки. Во-первых, при ориентации на данные обращаемости студентов за медицинской помощью исключается возможность персонального изучения здоровья в пределах одного лечебного учреждения, так как в крупных городах амбулаторное обслуживание больного может производиться в разных учреждениях: как по месту жительства, так и по месту учебы. Это создает значительные трудности при сборе медико-статистической информации. Во-вторых, показатели обращаемости студентов за медицинской помощью зависят от ее доступности. Чем дальше от лечебных учреждений проживает данная группа населения, тем меньше обращаемость, а следовательно, и ниже уровень выявленной заболеваемости. Более того, от истинных показателей в данном случае отличаются не только размеры, но и структура выявленной заболеваемости. При существующей системе учета заболеваемости ее низкие уровни свидетельствуют скорее о недостатках и неполноте информационного обеспечения, чем об истинных величинах заболеваемости. Очень часто одному студенту за-

водится несколько амбулаторных карт (в разных поликлиниках, лечебных учреждениях по месту жительства, здравпункте учебного заведения) и по этой причине статистика заболеваемости студенчества не всегда достоверна. В большинстве вузов и вовсе отсутствует система учета показателей здоровья и заболеваемости студентов.

Вместе с тем наряду с негативной динамикой заболеваемости за последнее десятилетие значительно ухудшились показатели физического развития молодых людей. В этом аспекте важную роль играет питание студентов. На нем следует остановиться отдельно, поскольку как количественное, так и качественное ухудшение рациона питания молодых людей нередко приводит к возникновению заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, а также онкологических заболеваний. В списке болезней обмена веществ, провоцируемых неправильным питанием, следует особо выделить ожирение и диабет 2 типа, темпы распространения которых в последнее время приобретают форму неинфекционных эпидемий.

Большинство студентов питаются не регулярно, принимают пищу беспорядочно. Бывают длительные перерывы в еде с последующей массивной пищевой нагрузкой в вечернее время. Причинами неправильного режима и баланса питания студентов являются напряженный учебный график, ограниченность денежных средств, недостаточное внимание к здоровью, которое, как правило, в этом возрасте еще не дает серьезных сбоев. Оказалось, что первое место по объему ежедневного потребления занимают хлебные изделия, крупы и картофель. Оценка питания студентов Самарского государственного медицинского университета показала низкое потребление овощей, фруктов, хлебных и молочных продуктов. Уровень добавленного сахара был порядка 100 г за счет кондитерских изделий. Доля общего жира составила 41% калорийности рациона. Значимые нарушения в соотношении основных питательных веществ выявлены и у студентов Омского и Нижегородского медицинских университетов. Кроме того, по субъективным оценкам студентов Дальневосточного, Северо-Западного, Тюменского, Башкирского, Иркутского, Южно-Уральского, Самарского и Алтайского медицинских университетов питание в период обучения не является рациональным.

Конечно, вопрос организации доступного здорового питания студентов не раз обсуждался на высшем уровне, но пока он далек от решения. В 2009 г. в Государственной Думе состоялось расширенное заседание Координационного совета по питанию московских студентов, и был проведен круглый стол на тему «Организация питания студентов в

условиях реализации антикризисной программы Правительства РФ». Выступавшие эксперты выделили проблему качества питания студентов и высокие цены в студенческом общепите. Из этого следует, что за истекшие 10 лет в решении данного вопроса мало что изменилось. Критике подверглась вся система организации питания студентов — от законодательных основ до кадрового обеспечения. Отсутствуют законодательно закрепленные финансовые механизмы, стимулирующие товаропроизводителей к снижению себестоимости. Работу осложняет то, что организатор питания и поставщик продовольственных товаров определяются только на конкурсной основе — «во время конкурса и аукциона главными становятся экономические показатели (цена, стоимость транспортных услуг), а истинные, главные показатели (качество, безопасность, которые, в общем-то, могут обеспечить профессионалы) остаются второстепенными и виртуальными». Отмечалось также, что учебный процесс должен предусматривать время на питание. Сейчас в перерыве между занятиями выстраиваются большие очереди в столовую, не все успевают поесть. Обсуждалась и недостаточная культура питания самих учащихся вузов: полноценному обеду в столовых предпочтение отдают бутербродам. Среди студентов растет популярность продуктов питания быстрого приготовления, содержащих ароматизаторы и модифицированные компоненты (картофель фри, горячие бутерброды, сэндвичи, чипсы, а также газированные, сладкие и энергетические напитки).

Между тем в вузах постоянно идет работа в данном направлении. Например, в Рязанском государственном медицинском университете кроме стандартного меню есть возможность взять комплексный обед или блюда по диетическому меню. Кроме того, в здании бассейна «Аквамед» работает фитнес-буфет, который обеспечивает учащихся спортивным здоровым питанием. В Тверском государственном медицинском университете разработаны системы комплексных обедов по разным дням, в Смоленском — разнообразное семидневное диетическое меню, в Ростовском существует диетическое меню, состоящее из 50 блюд. В Самарском медицинском университете студенты могут получить талоны на льготное питание.

Весомое влияние на здоровье молодых людей оказывает учебная деятельность (ее характер, интенсивность и организация). Неправильно составленное расписание учебных занятий способствует развитию ранней усталости, утомления и переутомления. Студенты-медики в этом отношении занимают особое положение, так как учебная нагрузка в медицинском вузе в среднем в 2 раза выше, чем у студентов, например, технического вуза. Кроме того, для студентов медицинских вузов характерны еще и специфические факторы — зна-

чительные временные затраты на переезд, что приводит к увеличению продолжительности учебного дня, физической и умственной нагрузки; психоэмоциональное напряжение. В процессе обучения на нервно-эмоциональную сферу студентов негативно влияют состояние и переживание больных, их родственников; процесс получения информации в ходе профессиональной подготовки сопряжен с негативными ассоциациями, например, боль, травмы, смерть и т.д. В результате растет тревожность и утомляемость, что закономерно ведет к снижению успеваемости.

На фоне длительно существующего переутомления и сопутствующей тревожности нередко формируется аддиктивное поведение (у лиц с низкой переносимостью трудностей, которые стремятся восстановить психологический комфорт, улучшить настроение путем ухода от реальной действительности). Снижение общего уровня культуры молодежи, в том числе санитарно-гигиенической, способствует распространению саморазрушительных видов поведения, таких как курение, потребление алкоголя, наркотических и психоактивных веществ.

Несмотря на все предпринимаемые меры, курят студенты-медики много. Борьба с курением ведется в студенческой среде на непрерывной основе. Законодательные акты по борьбе с курением принимаются не только на уровне государства, но и непосредственно в вузах. Внутренние нормативные акты направлены на ограничение курения в помещениях и непосредственной близости от учебных заведений ради поддержания безопасности и должного уровня санитарии, сохранения здоровья и культуры быта. Однако, несмотря на серию приказов, ситуация мало где изменилась коренным образом. Каждый шестой респондент 1–2 раза в неделю выкуривает 2–3 сигареты, каждый седьмой курит почти ежедневно по 3–5 сигарет. Свое негативное отношение к курению табачных изделий отметило более половины опрошенных студентов.

Как отклик на потребность студентов в преодолении нервозности в повседневной жизни в вузах разрабатываются лекционные курсы и тренинги, направленные на снижение психоэмоционального стресса учащихся. В частности, на кафедре общественного здоровья и здравоохранения Нижегородского медицинского университета был разработан проект предмета «Основы здорового образа жизни» для студентов старших курсов. Программа включала психологические и медицинские аспекты здорового образа жизни, практические занятия по методикам релаксации (гимнастика, самомассаж, ароматерапия, музыкотерапия), дискуссии, игры. Занятия проходили с добровольцами. В начале и в конце курса среди них и студентов из контрольной группы проводилось анкетирование. По результатам исследования был сделан вывод об

эффективности курса — его слушатели «смогли сохранить здоровье и высокий уровень психологического благополучия, повысить удовлетворенность основных жизненных потребностей, а также избежать депрессии и беспокойства, в том числе из-за финансовых проблем».

Не менее важным, из числа основных факторов риска развития заболеваний, является низкая физическая активность молодых людей. Особенно это значимо у студенческой молодежи, у которой непрерывно увеличивается информационный поток, накапливаются знания, возрастает умственное и нервное перенапряжение. По нашим данным, гиподинамия отмечается у 36% студентов и 70,9% студентов, эпизодически занимающихся физкультурой и спортом. Низкая физическая активность также отмечается у студентов медицинских вузов Нижнего Новгорода, Саратова, Кемерово и Башкирского государственного медицинского университета.

Анализ особенностей мотивации учащихся к физкультурно-оздоровительным занятиям показал гендерные различия. Так, для студенток, отметивших низкую физическую активность, значимыми оказались факторы, связанные с потребностью в физическом совершенствовании: освоить двигательные навыки, улучшить пластику движения, улучшить телосложение. В то же время юноши с низким уровнем двигательной активности в занятиях по физическому воспитанию видят, во-первых, возможность в психической реабилитации; во-вторых, для них значимым аргументом является задача повысить уверенность в себе и повысить уважение к себе со стороны друзей. В 32 из 37 вузов сотрудники принимают участие в разного рода и уровня спортивных соревнованиях, подавая тем самым обучающимся личный пример.

Между тем следует отметить, что в большинстве вузов на сегодняшний день созданы все условия для занятий спортом. Так, собственным стадионом располагают 11 вузов, бассейном 8 вузов, манежем 3 вуза, плоскостными сооружениями 28 вузов, другими спортивными объектами 34 вуза.

Вузами поощряется и инициируется спортивная деятельность. Количество внеучебных физкультурно-спортивных занятий и мероприятий растет из года в год. Конечно, перечислить в данной статье все проводимые мероприятия не представляется возможным. В год их проходит более 200.

Таким образом, анализ состояния здоровья студенческой молодежи показал, что среди студентов наблюдается общая отрицательная динамика здоровья студентов, которая выражается в том, что от первого курса к выпускному — существенно увеличивается количество студентов, имеющих хроническую патологию тех или иных органов и систем. Ежегодный темп подобной динамики, на которую

влияют неблагоприятные психические состояния, проблемы в учебе, во взаимоотношениях с окружающими и трудности самостоятельного решения возникающих проблем, — в среднем по всему контингенту студентов дневной формы обучения достигает 10%.

В отношении условий и образа жизни студенчества следует выделить следующие важные проблемы: недостаточная сформированность в образовательной среде позитивных социальных стереотипов, относящихся к таким понятиям, как ценность здоровья, здоровый человек, здоровый образ жизни, риски в сфере здоровья и жизни; весьма широкая распространенность вредных привычек, главным признаком которых является индивидуальная и массовая лояльность к ним; слабая личная информированность о состоянии здоровья, некритическое восприятие негативных симптомов и ситуаций риска для здоровья, опасно широкое распространение и дальнейшая экспансия вредных привычек и социально обусловленных заболеваний; недостаточная общая активность использования возможностей творческих, развивающих и коллективных форм досуга, создаваемых в университете и в местном сообществе; проявляющиеся в студенческой среде признаки социальной дезадаптации, ослабления ценностного отношения к здоровью, включенности в негативные, асоциальные связи и виды жизнедеятельности. Характеризуя образ жизни и здоровье современных студентов, нужно отметить, что в студенческой среде преобладает удовлетворенность собственным здоровьем. Каждый студент имеет реальную возможность выбора значимых для него форм жизнедеятельности, типов поведения. Анализ фактических материалов о жизнедеятельности студентов свидетельствует о ее неупорядоченности и хаотичной организации. Студенты мало уделяют внимания таким факторам, как медицинская активность населения, общая культура здоровья, несмотря на то, что последний фактор должен быть очень важным и значимым для молодежи. Руководство вузов все чаще обращает внимание на проблему укрепления и сохранения здоровья студентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, одну из важнейших ролей в системе сохранения и укрепления здоровья студентов играют вузы, которые в связи с отсутствием в России единой программы здоровьесбережения учащейся молодежи часто заменяют ее на различные профилактические мероприятия. Главный недостаток существующих на сегодняшний день профилактических программ — использование однотипных методов профилактики — информационной деятельности, различных акций,

средств физической культуры и спорта. А основная проблема в сфере реализации профилактических программ – недостаточное внимание к эмпирической и теоретической основе разработки профилактических программ и последующей оценке их эффективности.

Концептуальные подходы в формировании, сохранении и укреплении здоровья студенческой молодежи применяются в российской системе высшего образования для поддержания и развития здоровья студентов. Но есть некоторые проблемы, связанные с внедрением той или иной теории. Первая из них – нерешенный вопрос о соответствии описанных теоретических моделей социокультурным характеристикам российской молодежи. Вторая – ориентация российских специалистов при разработке и реализации программ на специфику целевого контингента, т.е. студенчества. Авторы программ стремятся учесть особенности студенчества чаще всего на интуитивном уровне. Это приводит к отсутствию определенных целей и задач воздействия и к планированию исходя из доступных методов реализации. Третья – территориальная неоднородность российского студенчества с точки зрения повреждающих здоровье факторов. Она приводит к трудности разработки типовых профилактических программ для реализации во всех российских вузах.

Отечественные модели и стратегии укрепления здоровья студентов характеризуются достаточно детальной разработкой как теоретических основ этого вида социальной деятельности, так и прикладных аспектов обеспечения ее успешности. Однако в плане практического применения изложенного материала возникает ряд проблем, которые не нашли пока удовлетворительного решения. Так, например, авторы реально осуществляемых программ стремятся учесть особенности студенчества как особой социальной группы, но, в основном, на интуитивном уровне. Крайне редко разработке программы предшествует исследовательский этап, позволяющий определить цели и задачи так, чтобы она дала максимальный эффект в отношении сохранения и укрепления здоровья студентов. Отсюда большинство программ планируется исходя, скорее, из доступных методов реализации (акции, физическая активность и т.п.) и в расчете на их общеоздоровительный эффект, а не для достижения конкретно желаемого результата. В ходе изучения некоторых теоретических и концептуальных основ внедрения здоровьесберегающих технологий в вузах выяснилось, что в России отсутствует единая база данных социальных проектов и программ по формированию здорового образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в медицинских вузах накоплен большой опыт по реализации программ оздоровления и пропаганде здорового образа жизни. Однако все они разрознены и носят фрагментарный, узконаправленный характер, что не дает желаемых результатов.

Анализ имеющихся оздоровительных и профилактических программ, разработанных для студентов, не позволил оценить эффективность многих из них. Все программы и формы оздоровления студентов в отдельно взятом вузе представляются авторами как достаточно эффективные. Однако в масштабе страны отдельные здоровьесберегающие усилия как со стороны учреждений образования, так и здравоохранения не показали своей высокой эффективности. Все эти программы учитывают отдельно взятые параметры здоровья и не основываются на комплексном подходе, включающем межведомственное и внутриотраслевое взаимодействие всех участников образовательного процесса. До сих пор не разработаны единые рекомендации для педагогов по проблеме формирования ЗОЖ и профилактики заболеваний. До настоящего времени не определена совместная роль учреждений образования и здравоохранения в решении вопросов сохранения здоровья среди студенческой молодежи в период обучения. Современное здравоохранение пытается отдельно от высшей школы решить проблемы сохранения здоровья студентов, что является в корне неверным решением. Негативные процессы в обществе привели к формальному подходу в реализации профилактической помощи студенческой молодежи.

В связи с этим необходима совместная деятельность вузов, позволяющая вести непрерывный системный процесс формирования культуры здоровья среди студенческой молодежи на уровне страны в целом. Решение проблемы требует нового подхода гарантированного обеспечения студенческой молодежи качественной медицинской помощью, поиска инновационных форм ее организации, разработки унифицированной для всех вузов модели управления здоровьем студентов.

Список литературы

1. Глыбочко П.В., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Здоровьесбережение студенческой молодежи: опыт, инновационные подходы и перспективы развития в системе высшего медицинского образования. Моногр. Воронеж; 2017: 324. [Glybochko. P.V., Esaulenko I.E., Popov V.I., Petrova T.N. Healthsaving students: experience, innovative approaches and prospects of development in the system of higher medical education. Monogr. Voronezh; 2017: 324 (in Russian).]

2. Ушаков И.Б., Соколова Н.В., Корденко А.Н., Попов В.И. и др. Провинция: качество жизни и здоровье студентов. М.; Воронеж: Истоки; 2002: 150.
[Ushakov I.B., Sokolova N.V., Kordenko A.N., Popov V.I. et al. Province: the quality of life and health of students. Moscow; Voronezh: Istoki; 2002: 150 (in Russian).]
3. Есауленко И.Э., Зуйкова А.А., Попов В.И., Петрова Т.Н. Концептуальные основы охраны здоровья и повышения качества жизни учащейся молодежи региона. Моногр. Воронеж; 2013: 810.
[Esaulenko I.E., Zuikova A.A., Popov V.I., Petrova T.N. Conceptual framework health and quality of life of studying youth of the region. Monogr. Voronezh; 2013: 810 (in Russian).]
4. Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Опыт организации здоровьесберегающей образовательной среды в вузе. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2014; 58: 23–29.
[Esaulenko I.E., Popov V.I., Petrova T.N. The experience of organization of health-saving educational environment in the University. *Scientific medical Bulletin of Central Black Earth Region*. 2014; 58: 23–29 (in Russian).]
5. Соколова Н.В., Попов В.И., Алферова С.И. и др. Комплексный подход к гигиенической оценке качества жизни студенческой молодежи. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013; 3-2(91): 130–134.
[Sokolova N.V., Popov V.I., Alferova S.I. et al. The integrated approach to hygienic evaluation of the quality of life of students. *Bulletin of Eastern-Siberian scientific centre of Siberian branch of the Russian Academy of medical Sciences*. 2013; 3–2 (91): 130–134 (in Russian).]

УДК 614.2

А.М. Туленков,
канд. мед. наук, начальник отдела,
ФКУ Научно-исследовательский институт
Федеральной службы исполнения наказаний
Российской Федерации

A.M. Tulenkov,
Candidate of Medical Sciences, Federal State Institution
Research Institute of the Russian Federal
Penitentiary Service

АНАЛИЗ ВРАЧЕБНЫХ КАДРОВЫХ РЕСУРСОВ МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ УИС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

MEDICAL PERSONNEL RESOURCES OF HEALTH SERVICE OF PENAL CORRECTION SYSTEM IN VOLGA FEDERAL DISTRICT

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Туленков Алексей Михайлович, канд. мед. наук, начальник отдела, ФКУ Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации
Адрес: 119991, г. Москва, ГСП-1, ул. Житная, д. 14
Тел.: +7 (341) 263-19-38
e-mail: filialniifsin@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Aleksej Tulenkov, Candidate of Medical Sciences, Federal State Institution Research Institute of the Russian Federal Penitentiary Service
Address: 14, Zhitnaja str., Moscow, 119991, Russia
Tel.: +7 (341) 263-19-38
e-mail: filialniifsin@mail.ru
The article received: May 23, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. В статье представлены результаты комплексного научного анализа врачебных кадровых ресурсов системы пенитенциарного здравоохранения Приволжского федерального округа за период 2006–2016 гг. Показаны численность, структура и обеспеченность заключенных лиц, содержащихся в местах лишения свободы, врачебными кадрами различных специальностей, изучена квалификационная характеристика врачей, выявлены региональные особенности изучаемых показателей. Результаты исследования показывают, что за исследуемый период в Приволжском федеральном округе обеспеченность врачами лиц, содержащихся в местах лишения свободы (на 10 тыс. человек), возросла с 78,6 до 109,3. Структура врачебных кадров свидетельствует о приоритетном направлении медицинского обеспечения непосредственно в пенитенциарных учреждениях по таким специальностям, как терапия, фтизиатрия и психиатрия. Получение медицинской помощи у врачей по другим специальностям, как правило, осуществляется в стационарном звене. Отмечаются негативные тенденции показателей укомплектованности (87,7%) и совместительства (0,95) врачебных кадров. Кроме того, существуют региональные проблемы укомплектованности и обеспеченности врачебными кадрами, а также повышения их квалификации.

Abstract. The article analyzes medical personnel resources of system of penitentiary health care of Volga federal district in 2006–2016. The article dwells upon the strength and structure of the healthcare including regional variations and peculiarities. The study revealed the increase in the number of medical personnel from 78.6 to 109.3 per 10 thousand inmates. The in-situ health care priorities are therapy, phthisiology and psychiatry. Other health care interventions are as a rule provided in hospital setting. The study found negative tendencies in understaffing (87.7%) and part-time employment, as well as regional problems with the personnel continuous training.

Ключевые слова. Пенитенциарная система, осужденные, врачебные кадры.

Keywords. Penal system, inmates, health care personnel.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Медицинские кадры являются наиболее ценным ресурсом системы здравоохранения, определяющим многие параметры эффективности ее деятельности [1; 2; 3].

Существенные изменения структуры пенитенциарного сектора здравоохранения, связанные с реформированием уголовно-исполнительной системы (УИС), определили объективную необходимость анализа состояния кадровых ресурсов и поиска оптимальных путей решения вопросов обеспечения ими учреждений медицинской службы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных ведомственной статистики проведен анализ численности и структуры врачебных кадров медицинской службы УИС Приволжского федерального округа, определена обеспеченность ими обслуживаемого контингента лиц, выявлена региональная дифференциация.

Основными методами исследования явились количественный, структурный и сравнительный анализы, математический метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

По состоянию на конец 2016 г. в медицинской службе УИС Приволжского федерального округа было предусмотрено 1 583,75 штатных врачебных должностей, что на 6,2% ниже показателя 2006 г. (1 688,0 должностей). Как показал анализ структуры врачебных кадров по типам медицинских учреждений, число штатных врачебных должностей в медицинских частях исправительных учреждений оставило 57,6% всех врачебных кадров медицинской службы УИС, а их численность за исследуемый период снизилась на 9,7% (с 1 010,0 в 2006 г. до 912,5 в 2016 г.). В туберкулезных больницах также отмечается снижение численности врачебных кадров на 4,3% (с 336,0 в 2006 г. до 321,5 в 2016 г.), а в многопрофильных больницах отмечается противоположная тенденция — рост на 2,3% (с 342,0 в 2006 г. до 349,75 в 2016 г.).

При этом уровень обеспеченности (на 10 000 обслуживаемого контингента) врачебными кадрами в 2016 г. составил 109,3, что на 39,1% выше показателя 2006 г. (78,6) и в 2,3 раза превышает уровень обеспеченности населения страны (48,5) [4], даже с учетом врачебных кадров государственных и муниципальных больничных учреждений, включая аспирантов, клинических ординаторов и интернов.

Столь высокий уровень обеспеченности врачебным персоналом в медицинских частях обусловлен необходимостью беспрепятственного доступа к амбулаторно-поликлинической, стационарной

и неотложной медицинской помощи в каждом исправительном учреждении на фоне существенного ограничения свободы передвижения обслуживаемого контингента накладывают необходимость развертывания штата, гипертрофированного с точки зрения нормативов общественного здравоохранения.

Также необходимо учесть, что кроме амбулаторного приема в обязанности врачей медицинских частей включается необходимость обеспечения круглосуточной неотложной медицинской помощи, осуществление стационарного лечения заболеваний сроком до 14 дней, обеспечение медицинской помощью производственных зон исправительных учреждений, что также способствует увеличению штата медицинских частей.

Как показал анализ полученных данных, на протяжении всего исследуемого периода изменение штатной численности врачей медицинской службы УИС Приволжского федерального округа как в абсолютных ($r=0,88$; $R^2=0,77$; $p < 0,005$), так и в относительных ($r=-0,99$; $R^2=0,98$; $p < 0,001$) значениях неуклонно следовало за динамикой изменения численности обслуживаемого контингента [5].

Так, до 2008 г., вместе с ростом численности лиц, содержащихся в пенитенциарных учреждениях, наблюдался рост и число врачебных должностей, сохранявшиеся по инерции вплоть до 2009 г. Последовавшее затем снижение численности обслуживаемого контингента определило дальнейшую тенденцию к ежегодному планомерному снижению и штата врачей. Некоторая стабилизация штатной численности врачей медицинских частей на фоне существенного снижения (–14,3%) численности осужденных в период 2011–2012 гг. объясняется проведением организационно-штатных мероприятий, связанных с созданием медико-санитарных частей ФСИН России.

Существенное снижение штатной численности врачей в период 2013–2014 гг. в основном связано с реализацией Указа Президента РФ от 20 апреля 2013 г. № 363 «Об установлении штатной численности работников уголовно-исполнительной системы», предполагающего снижение на 40 тыс. человек (с 265 031 до 225 276 единиц) к 1 января 2014 г. штатной численности сотрудников УИС, содержащихся за счет федерального бюджета. В результате, с одной стороны, это привело к сокращению ряда неэффективно функционирующих исправительных учреждений и, соответственно, медицинских частей в них, а с другой — приоритетному рассмотрению медицинского персонала в качестве цели для сокращения.

С учетом сложной экономической ситуации в стране и наличия общих тенденций к оптимизации существующего бюджета путем сокращения штатной численности сотрудников следует ожидать дальнейшего сокращения штатной численности врачей, объем которой сложно предугадать.

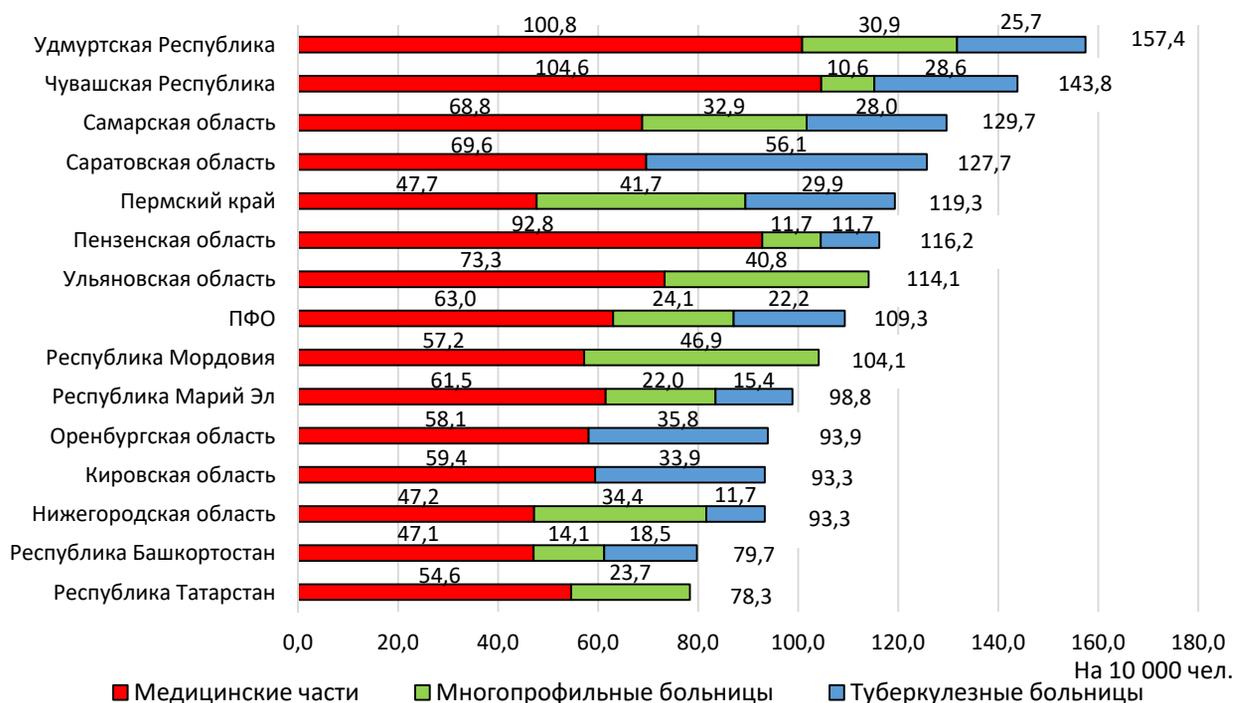


Рис. 1. Региональная структура обеспеченности (на 10 000 человек) врачами медицинской службы УИС Приволжского федерального округа в 2016 г.

Региональная структура обеспеченности врачами медицинской службы УИС Приволжского федерального округа в 2016 г. имеет значительные отличия (рис. 1).

Так, наибольший показатель обеспеченности на 10 000 обслуживаемого контингента отмечается в Удмуртской (157,4) и Чувашской республиках (143,8), при этом в этих же регионах отмечается наибольшая обеспеченность врачами в медицинских частях, представляющих собой звено первичной медицинской помощи, дислоцированных непосредственно в исправительных учреждениях (100,8 и 104,6 соответственно). Наименьшие значения уровня обеспеченности отмечаются в республиках Татарстан (78,3) и Башкортостан (79,7).

Значительное расхождение параметров обеспеченности может зависеть от ряда факторов, осуществить статистический учет которых представляется крайне проблематичным. В качестве примера можно рассмотреть влияние на показатель обеспеченности врачам персоналом как типа пенитенциарных учреждений, так и особенностей организации амбулаторно-поликлинической и стационарной помощи в том или ином регионе:

1. Наличие пенитенциарных учреждений с небольшим лимитом наполнения, ввиду указанных выше особенностей их деятельности, все равно потребует размещения в них полноценных медицинских частей, а значит, и повысит показатель обеспеченности врачам персоналом.

2. Особенности ведения хозяйственной деятельности исправительных учреждений некоторых регионов диктует необходимость географического размещения нескольких типов исправительных учреждений (например, исправительная колония и колония-поселение) в одном месте, что позволяет обслуживать их силами одной медицинской части, а это способствует уменьшению показателя обеспеченности врачам персоналом.

3. Некоторые специализированные больницы и лечебные исправительные учреждения (психиатрические, наркологические, женские и др.) могут обслуживать несколько регионов, что уменьшает показатель обеспеченности врачам персоналом в обслуживаемых ими регионах и увеличивает данный показатель в регионе дислокации данной больницы.

4. В ряде случаев, полное или частичное обслуживание лиц, содержащихся в исправительных учреждениях, осуществляется в ближайшей государственной или муниципальной организации здравоохранения, что ведет к снижению численности врачам персоналом в лечебных учреждениях данного региона.

5. Во многих исправительных учреждениях, на территории которых располагаются ведомственные больницы (многопрофильные, туберкулезные), численность врачам персоналом медицинских частей, как правило, сведена к минимуму, а осуществление амбулаторного приема частично или

полностью возлагается на врачебный персонал этой больницы.

6. Необходимо помнить и о менее значимых факторах, в частности, возможности изменять штатную структуру в пределах выделенного лимита должностей непосредственно руководством медико-санитарной части территориального органа ФСИН России, исходя из текущих потребностей.

Представляет интерес структура штата врачебного персонала по различным специальностям. При этом целесообразно структуру врачебных кадров медицинских частей и больниц рассмотреть отдельно, так как они представляют отдельные звенья медицинской службы уголовно-исполнительной системы.

Так, врачебный персонал медицинских частей исправительных учреждений, представляющий управление медицинской частью (ОЗиЗ), в 2016 г. составил 19,5%, при этом 90,2% врачебного персонала данной группы – аттестованные сотрудники (табл. 1).

Врачебный персонал, осуществляющий непосредственно амбулаторный прием, составил 66,2%. Наибольший долевым вклад в структуру врачебных кадров данной группы внесли врачи таких специальностей, как терапевты (23,6%), психиатры (включая психиатров-наркологов 15,8%) и фтизиатры (8,8%).

Врачебный персонал диагностических и вспомогательных специальностей в совокупности составляет 14,4%, а доля аттестованного персонала в данной группе составила всего 10,4%. Наибольший

вклад в структуру врачебных кадров данной группы внесли врачи-рентгенологи (8,8%) и врачи-лаборанты (1,8%).

Следует отметить, что за исследуемый период численность штатных врачебных должностей по первой пятёрке специальностей, имеющих наибольшую долю в структуре численности врачебного персонала, имела тенденцию к снижению, с достижением наименьших значений по врачам-терапевтам (–4,0%), а наибольших – по врачам-фтизиатрам (–17,6%).

Обеспеченность врачами отдельных специальностей следует общей тенденции к росту, обусловленному снижением численности обслуживаемого контингента. Единственной специальностью, по которой наблюдается снижение как общей численности (–37,5%), так и обеспеченности (–6,6%), являются врачи-офтальмологи.

Необходимо отметить появление в штатной структуре медицинских частей исправительных учреждений врачей по специальности «Врач общей практики», что обусловлено общей тенденцией в системе здравоохранения, предполагающей через внедрение врачей общей практики предоставление более широкого спектра медицинской помощи по сравнению с терапевтом, и даже частичное сокращение врачей по некоторым узким специальностям на этапе оказания первичной медицинской помощи.

Вместе с тем массового внедрения врачей по специальности «Врач общей практики» и замены

Таблица 1

Динамика обеспеченности врачами по отдельным специальностям в медицинских частях Приволжского федерального округа в 2016 г.

Наименование специальности	Численность врачей		Обеспеченность	
	Абс.	Темп прироста, %*	На 10 тыс. чел.	Темп прироста, %*
Терапевт	216,25	–4,0	14,9	+43,5
ОЗиЗ	178,5	–14,8	12,3	+27,3
Психиатр	96,25	–10,0	6,6	+34,4
Фтизиатр	80,75	–17,6	5,6	+23,1
Психиатр-нарколог	48,25	–16,1	3,3	+25,4
Дерматовенеролог	21,0	–20,0	1,4	+19,5
Акушер-гинеколог	20,0	0	13,5**	+32,9
Инфекционист	13,25	–7,0	0,9	+38,9
Хирург	11,5	–19,3	0,8	+20,6
Врач общей практики	7,5	+100,0	0,5	+100,0
Травматолог-ортопед	4,75	+280,0	0,3	+467,8
Невролог	3,75	+7,1	0,3	+60,1
Офтальмолог	3,25	+62,5	0,2	+142,8
Отоларинголог	1,25	–37,5	0,1	–6,6
Педиатр	1,5	–62,4	37,9**	+50,4
Кардиолог	0,5	+100,0	0,04	+100,0

Примечание: * Темп прироста (убыли) в 2016 г. по сравнению с 2006 г.

** Обеспеченность на 10 000 соответствующего контингента (женщин, несовершеннолетних).

ими как врачей узких специальностей, так и врачей-терапевтов в медицинских частях не наблюдается, что связано с рядом факторов. В частности, наиболее значимым, на наш взгляд, являются более повышенные требования как к оснащению, так и к планированию кабинетов врачей общей практики. С одной стороны, это ведет к трудностям при лицензировании данного вида медицинской деятельности, так как требуются значительные

средства для приведения имеющегося оснащения и набора помещений в соответствие с требованиями. С другой стороны, отсутствие возможности полноценно развернуть и оснастить необходимый набор кабинетов врачей общей практики ведет к сужению спектра оказываемой ими медицинской помощи и, соответственно, отсутствию какого-либо преимущества перед возможностями врачей-терапевтов.

Таблица 2

Динамика обеспеченности врачами по отдельным специальностям в больницах Приволжского федерального округа в 2016 г.

Наименование специальности	Численность врачей больниц				Обеспеченность, всего	
	Многопрофильные		Туберкулезные		На 10 тыс. чел.	Темп прироста, %*
	Абс.	Темп прироста, %*	Абс.	Темп прироста, %*		
Хирург	42,5	-21,30	17,0	-27,66	4,0	+12,08
Терапевт	42,0	-27,90	21,0	+23,53	4,3	+22,22
ОЗиЗ	33,0	-2,94	34,0	-5,56	4,6	+39,72
Анестезиолог-реаниматолог	24,0	+11,63	11,0	+4,76	2,4	+59,67
Фтизиатр	17,5	-32,69	105,0	-19,85	8,3	+13,90
Психиатр	15,5	+3,33	4,0	0,00	1,3	+49,82
Инфекционист	11,5	+12,20	11,5	+109,09	1,6	+113,18
Невролог	12,0	+20,00	3,5	+27,27	1,1	+77,47
Дерматовенеролог	9,0	-18,18	5,0	+33,33	1,0	+38,56
Офтальмолог	6,0	-25,00	4,0	-33,33	0,7	+4,27
Отоларинголог	6,0	-27,27	4,0	-11,11	0,7	+14,49
Психиатр-нарколог	2,5	+66,67	1,0	0,00	0,2	+104,37

Примечание: * Темп прироста (убыли) в 2016 г. по сравнению с 2006 г.

Руководящий состав составляет 9,4% в структуре многопрофильных и 10,4% в структуре туберкулезных больниц (табл. 2).

На фоне изменения численности и обеспеченности врачебным персоналом представляет собой интерес изменение показателя укомплектованности штатов с учетом занятых должностей, а также коэффициента совместительства врачей, которые в целом имеют отрицательную динамику (табл. 3).

Так, за исследуемый период показатель укомплектованности с учетом занятых ставок по всем врачебным должностям снизился с 93,2% в 2006 г. до 87,7% в 2016 г., а коэффициент совместительства снизился с 1,03 в 2006 г. до 0,95 в 2016 г.

В региональном разрезе укомплектованность с учетом занятых ставок по всем врачебным должностям в большинстве регионов также снизилась. Единственный регион, в котором отмечается рост укомплектованности штатов по сравнению с 2006 г., – Удмуртская Республика (+1,9%), а в Республике Марий Эл он остался на прежнем уровне.

Информационное наполнение существующих ведомственных форм не позволяет провести анализ укомплектованности по отдельным специальностям

не только в масштабах УИС, но и даже в разрезе отдельных регионов. Проведенный выборочный анализ позволяет утверждать о наличии наибольшего дефицита врачебных кадров среди врачей-психиатров (включая психиатров-наркологов) – около 20,0%, врачей-фтизиатров – около 13,0% и врачей-терапевтов – около 8,0%.

Во многих регионах укомплектованность врачебными кадрами достигается за счет внешнего и внутреннего совместительства. Так, в 2016 г. по всем врачебным должностям коэффициент совместительства врачей составил 0,95, что ниже показателя 2006 г. (1,03) (табл. 3). При этом проведенный анализ коэффициента совместительства показал наличие существенных региональных особенностей. В частности, можно выделить регионы с высоким показателем коэффициента совместительства в медицинских частях, которые, на фоне низкой укомплектованности, могут свидетельствовать о высокой нагрузке на врачебный персонал: Нижегородская область (1,42), Республика Чувашия (1,38) и Татарстан (1,35). При этом обращает внимание, что в данных регионах высокий показатель коэффициента совместительства был высок на протяжении всего изучаемого периода.

Таблица 3

Укомплектованность врачебным персоналом и уровень их совместительства в медицинских частях и больницах Приволжского федерального округа в 2016 г., %

Годы	Медицинские части		Больницы				Всего	
			Многопрофильные		Туберкулезные			
	Укомплектованность, %	Коэффициент совместительства						
2006	95,1	1,02	91,8	1,03	95,0	1,03	93,2	1,03
2007	93,1	1,02	93,2	1,02	93,9	0,99	93,2	1,02
2008	94,2	1,03	94,4	1,01	96,1	0,98	95,3	1,01
2009	95,1	1,04	96,6	1,11	97,5	1,01	95,8	1,05
2010	93,8	1,03	95,6	1,07	96,9	0,99	94,8	1,03
2011	93,4	0,99	94,9	1,05	92,6	1,02	93,6	1,01
2012	90,1	0,97	93,2	0,98	89,3	0,96	90,6	0,97
2013	89,7	0,98	90,4	0,99	90,2	1,02	90,0	0,99
2014	86,5	0,94	89,5	1,02	86,8	0,98	87,3	0,97
2015	85,3	0,91	91,2	1,07	91,7	1,00	87,9	0,96
2016	85,1	0,91	90,8	1,06	91,6	1,00	87,7	0,95

Вторую группу представляют все остальные регионы, имеющие коэффициент совместительства ниже единицы, который был максимально приближен к единице в Пензенской области (0,98) и достиг наименьших показателей в Ульяновской области (0,76) и Республике Мордовия (0,81). Практически во всех перечисленных регионах, по сравнению с 2006 г., отмечается снижение значений коэффициента совместительства, единственным исключением является Республика Марий Эл – рост с 0,79 в 2006 г. до 0,84 в 2016 г.

Проведенный анализ причин как изменения показателей укомплектованности и коэффициента совместительства, так и их региональных отличий позволил выделить наиболее значимые факторы. В частности, можно утверждать, что изменения уровня укомплектованности ($r=0,92$; $R^2=0,86$; $p<0,001$) и коэффициента совместительства ($r=0,93$; $R^2=0,87$; $p<0,001$) неуклонно следуют за изменением численности обслуживаемого контингента и связанным с этим изменением численности штатных врачебных должностей.

Дополнительные данные, полученные при опросе врачей, показали, что проводимое в последние годы сокращение врачебного штата медицинских частей сделало работу врача в пенитенциарной системе непривлекательной ввиду ее нестабильности – «в любой момент могут сократить», что является наиболее часто указываемой причиной (43,4%), особенно у аттестованных сотрудников (56,4%). Другой отмеченной респондентами причиной является снижение привлекательности для прихода

молодых специалистов за счет уменьшения числа аттестованных должностей (21,6%). Она рассматривается как инструмент социальной защищенности (более ранний выход на пенсию, относительно более высокий уровень оплаты труда и др.).

Среди других факторов, влияющих на укомплектованность, респондентами отмечено отсутствие у аттестованных сотрудников права на подработку в других муниципальных и государственных медицинских учреждениях (17,0%). В результате даже врач без большого опыта работы за счет совмещения в гражданском секторе здравоохранения имеет возможность заработать в 1,3–1,5 раза больше, чем в медицинских частях УИС.

Данную тенденцию усугубляет и проводимая оптимизация уровня заработной платы, приведшая к снижению разницы между средней заработной платой врачей пенитенциарной системы и врачей муниципальных и государственных организаций здравоохранения. Это послужило, с точки зрения респондентов, с одной стороны, низкой привлекательности работы в медицинских частях для выпускающихся из вузов молодых специалистов (12,4%), а с другой, уходу аттестованных сотрудников, имеющих пенсионную выслугу, в систему муниципального здравоохранения (11,7%).

Снижение показателя коэффициента совместительства на фоне уменьшения укомплектованности врачебным штатом, отмечаемое в большинстве регионов, свидетельствует о попытках компенсировать отток кадров путем привлечения внешних совместителей для работы на неполную ставку.



Рис. 2. Региональные особенности долевого распределения врачебных кадров по уровню квалификации в 2016 г., %

Характеристика кадров медицинской службы УИС требует и оценки квалификационных характеристик врачебного персонала [6]. Так, за исследуемый период существенно улучшилась ситуация со своевременностью прохождения врачебным персоналом курсов повышения квалификации. В частности, удельный вес врачей, не прошедших в установленные сроки (5 лет) курсы повышения квалификации, снизился с 7,8% в 2006 г. до 1,0% в 2016 г.

Кроме того, проведенный анализ показателей аттестации, оцениваемый долей врачей, имеющих квалификационные категории, показал, что уровень квалификации врачей и его структура за исследуемый период существенно изменились. Так, за 2016 г. доля врачей, имеющих квалификационную категорию, составила 39,8%, что практически аналогично показателю 2006 г. (39,9%). При этом за исследуемый период значительно вырос удельный вес врачей, имеющих высшую квалификационную категорию (с 9,7% в 2006 г. до 18,8% в 2016 г.), в основном за счет снижения доли специалистов, имеющих вторую (с 7,8% в 2006 г. до 5,2% в 2016 г.) и первую (с 22,4% в 2006 г. до 15,8% в 2016 г.) квалификационные категории.

Региональные показатели квалификационного уровня врачебных кадров имели существенные различия (рис. 2).

Как видно из представленных данных, Чувашская Республика является регионом с наибольшим

числом врачей, имеющих ту или иную квалификационную категорию (93,3%), кроме того, в данном регионе наибольший показатель долевого вклада в структуру уровня квалификации вносят врачи, имеющие высшую квалификационную категорию (60,0%).

Наименее благополучная ситуация по уровню квалификации врачебного состава наблюдается в медицинской службе Республики Марий Эл, не имеющей в своем составе аттестованных на квалификационную категорию врачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели деятельности пенитенциарного сектора здравоохранения во многом зависят от эффективности использования кадрового ресурса, рациональной организации их труда. Результаты проведенных исследований отражают наличие ряда проблем, которые могут негативно сказаться на результативности медицинской службы УИС. В частности, отмечается существенное снижение показателей укомплектованности и совместительства врачебными кадрами, в первую очередь медицинских частей исправительных учреждений.

Существенный разрыв региональных показателей, с одной стороны, объясняется ведомственными особенностями организации медицинского обеспечения лиц, содержащихся в местах лишения свободы

и, с другой – недостатками в определении потребности и планировании кадрового обеспечения.

Структура врачебных кадров свидетельствует о приоритетном направлении медицинского обеспечения непосредственно в пенитенциарных учреждениях по таким специальностям, как терапия, фтизиатрия и психиатрия. Получение медицинской помощи у врачей по остальным специальностям, как правило, осуществляется в стационарном звене.

Исходя из результатов проведенного анализа стратегическое планирование развития медицинской службы УИС потребует:

- внедрения системы планирования потребности в кадровых ресурсах на основании определения потребности во врачебных кадрах с учетом проводимых организационно-штатных мероприятий и существующих региональных особенностей организации медицинского обеспечения лиц, содержащихся в местах лишения свободы;

- организацию мониторинга и систематического анализа кадрового состава учреждений пенитенциарной системы здравоохранения с целью осуществления контроля за рациональным использованием врачебных кадров;

- разработки мер по привлечению молодых специалистов и их закрепление на местах;

- оптимального планирования мероприятий по повышению профессионального уровня;

- разработки эффективной системы экономического стимулирования и социальных гарантий для специалистов.

Список литературы

1. Шепин В.О. Обеспеченность населения Российской Федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 6: 24–28.

[Schepin V.O. The provision of Russian population with basic health care personnel resource. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2013; 6: 24–28 (in Russian).]

2. Плутницкий А.Н. Совершенствование кадрового обеспечения муниципальных больничных учреждений. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 1: 38–42.

[Plutnitskiy A.N. The improvement of manpower support of municipal hospitals. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2013; 1: 38–42 (in Russian).]

3. Тимербулатов В.М. Приоритетный национальный проект «Здоровье»: роль и место медицинских кадров в его реализации. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2006; 1: 9–12.

[Timerbulatov V.M. Summary national priority project “Health”: the role and status of medical staff for its realization. *Medical bulletin of Bashkortostan*. 2006; 1: 9–12 (in Russian).]

4. Здравоохранение в России. 2015: стат. сб. Росстат. М.; 2015: 174.

[Health care in Russia. 2015: Statistical collection. Federal state statistics service. Moscow; 2015: 174 (in Russian).]

5. Туленков А.М., Дюжева Е.В., Романов К.А. Медико-демографическая ситуация в пенитенциарных учреждениях Приволжского федерального округа в период реформирования уголовно-исполнительной системы. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(1): 124–130. DOI: 10.17750/КМЖ2016-124.

[Tulenkov A.M., Dyuzheva E.V., Romanov K.A. Medico-demographic situation in prisons of Volga federal district in the period of the penal system reforming. *Kazan. Med. J.* 2016; 97(1): 124–130. DOI:10.17750/КМЖ2016-124 (in Russian).]

6. Бурьшкова Н.Н., Кораблев В.Н. Анализ литературы по аттестации и деловой оценке медицинских кадров в России и за рубежом. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2012; 1: 1–21.

[Buryshkova N.N., Korablev V.N. Analysis of literature on certification and business assessment of medical personnel in Russia and abroad. *Messenger of public health and health care of the Far East of Russia*. 2012; 1: 1–21 (in Russian).]

УДК 616-002.2

И.А. Лопатина,
аспирант кафедры внутренних, профессиональных
болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

С.В. Моисеев,
д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних,
профессиональных болезней и пульмонологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

П.И. Новиков,
канд. мед. наук, заведующий отделением
ревматологии Клиники нефрологии, внутренних
и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Л.И. Руссу,
научный сотрудник лаборатории культур тканей
ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии имени
почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России

Е.И. Исаева,
канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории иммунологии ФГБУ «Федеральный
научно-исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика
Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

М.В. Мезенцева,
д-р биол. наук, заведующая лабораторией культур
тканей ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии имени
почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России

I.A. Lopatina,
Postgraduate student, the Department of Internal,
Occupational Diseases and Pulmonology,
Sechenov University

S.V. Moiseev,
Doctor of Medical Science, Professor, the Department
of Internal, Occupational Diseases and Pulmonology,
Sechenov University

P.I. Novikov,
Candidate of Medical Science, the Head of Rheumatology
Department, Tareev Clinic of Nephrology, Internal
and Occupational Diseases, Sechenov University

L.I. Russu,
Researcher, the Tissue Culture Laboratory,
Ivanovsky Institute of Virology, Gamaleya Federal
Research Center of Epidemiology and Microbiology

E.I. Isaeva,
Candidate of Medical Science, Leading
Researcher, the Immunology Laboratory, Ivanovsky
Institute of Virology, Gamaleya Federal Research
Center of Epidemiology and Microbiology

M.V. Mezentseva,
Doctor of Biological Sciences, Head of the Tissue Culture
Laboratory, Ivanovsky Institute of Virology, Gamaleya
Federal Research Center of Epidemiology
and Microbiology

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ И ДАННЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ГРАНУЛЕМАТОЗОМ С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА) CORRELATION BETWEEN CLINICAL DATA AND CYTOKINES PARAMETERS IN PATIENTS WITH GRANULOMATOSIS WITH POILYANGIITIS (WEGENER GRANULOMATOSIS)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Лопатина Ирина Александровна, аспирант кафедры
внутренних, профессиональных болезней и пульмоно-
логии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сече-
нова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5
Тел.: +7 (962) 932-52-77
e-mail: ira.lopatina@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 10.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Irina Lopatina, Postgraduate student, the Department of Internal,
Occupational Diseases and Pulmonology, Sechenov University
Address: 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russia
Tel.: +7 (962) 932-52-77
e-mail: ira.lopatina@mail.ru
The article received: May 10, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. *Цель исследования.* Изучить корреляционные взаимосвязи между изменением синтеза цитокинов и поражением различных органов и тканей у больных ГПА. *Материалы и методы.* Клинически обследовано 60 больных с диагнозом ГПА, установленным в соответствии с классификационными критериями АСР и определением конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. Экспрессию мРНК 11 цитокинов: интерферонов (ИФН)- α , ИФН- γ , интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, фактора некроза опухоли (ФНО)- α в мононуклеарах периферической крови (МПК) определяли методом ОТ-ПЦР у 57 больных ГПА. У 40 больных определяли содержание ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α в сыворотке крови методом ИФА. *Результаты.* Критерии васкулита установлены у 23 (38,3%) больных ГПА, критерии гранулематозного воспаления – у 45 (75,0%) пациентов. У 57 (95,0%) пациентов выявлено поражение носа и придаточных пазух носа, у 29 (48,3%) – органа слуха, у 33 (55,0%) – поражение органа зрения. Поражение легких определялось у 35 (58,3%) обследованных больных, поражение почек – у 28 (46,7%) человек. Полные прямые корреляционные взаимосвязи выявлены между поражением органа зрения и экспрессией мРНК ИЛ-4, ИЛ-12 в МПК ($r=1,00$). Обратное полное корреляционное взаимодействие установлено между поражением органа слуха и экспрессией мРНК ИЛ-12; между наличием снижения скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% и сывороточным уровнем ИФН- α ($r=-1,00$). *Заключение.* Цитокины могут регулировать определенный тип иммунного ответа при поражении различных органов у больных ГПА. При наличии признаков гранулематозного воспаления выявляется корреляционная зависимость с цитокинами, указывающими на подавление Th2-типа типа иммунного ответа, и преобладание Th1-типа иммунного ответа у больных ГПА. Исследование корреляционных взаимосвязей при наличии признаков васкулита продемонстрировало, что ИФН- α , ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 принимают участие в повреждении стенки сосудов у больных ГПА.

Abstract. *Study Objective.* To evaluate the correlation between cytokine synthesis and organ involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Methods.* The study involved 60 patients with GPA diagnosed following the ACR criteria and the CHCC-2012 definition. Cytokines genes expression was studied in blood samples from 57 patients with reverse transcription polymerase chain reaction. We evaluated mRNA for the following cytokines: interferon (IFN)- α , IFN- γ , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, tumor necrosis factor (TNF)- α production. Also, we investigated the serum concentration of IFN- α , IL-1 β , IL-8 IL-18 and TNF- α by ELISA in 40 patients with GPA. *Results.* Markers for granulomatous disease were detected in 45 (75,0%) GPA patients, markers for vasculitis – in 23 (38,3%) patients. GPA affected eyes in 33 patients (55,0%), ears in 29 (48,3%), nose and sinuses in 57 (95,0%), lungs in 35 (58,3%) and kidneys in 28 (46,7%). There was total positive correlation between eye disease and IL4 and IL12 genes expression ($r=1,00$). Total negative correlations were between ear disease and IL-12 gene expression; glomerular filtration rate reduction more than 50% and serum IFN- α ($r=-1,00$). *Conclusion.* Cytokines may upregulate the direct immune response in organ damage in GPA patients. Markers for granulomatous disease correlated with cytokines, that suppressed Th2 type immune response and promoted Th1 type immune response. Correlation between vasculitis markers and cytokines showed that IFN- α , TNF- α , IL-1 β and IL-6 participated in vascular damage in GPA patients.

Ключевые слова. Гранулематоз с полиангиитом, Вегенер, цитокины, корреляция.

Keywords. Granulomatosis with polyangiitis, Wegener, cytokine, correlation.

ВВЕДЕНИЕ

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) представляет собой некротизирующее гранулематозное воспаление, обычно с поражением верхних и нижних дыхательных путей, и некротизирующий васкулит, с поражением мелких и средних сосудов [1].

Клиническими эквивалентами гранулематозного воспаления являются: стойкие (более 1 месяца) инфильтраты и узлы в легких с участками деструкции и образованием полостей, стенозирующий эндобронхит; подскладочная гранулема гортани и трахеи, язвенно-некротический ринит с формированием перфорации носовой перегородки, деструктивный синусит или пансинусит с полиповидным утолщением слизистой оболочки придаточных пазух носа, длительно текущий мастоидит (длительностью не менее 3 месяцев), псевдотумор орбиты.

В свою очередь, с развитием некротизирующего васкулита связывают кожные геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания, эписклерит, множественный мононеврит, гломерулонефрит, протека-

ющий с гематурией, чаще в сочетании с умеренной протеинурией и нередко с нарушением азотовыделительной функции почек, вплоть до развития быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) [2].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов [3]. Патогенез ГПА включает в себя различные механизмы, ведущие к адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, пенетрации сосудистой стенки и высвобождению цитокинов и хемокинов.

ОБОСНОВАНИЕ

Исследование участия цитокинов в развитии иммунопатологического процесса у больных гранулематозом с полиангиитом представляет особый интерес в связи с возможностью применения биологических препаратов у данной группы больных [4].

Цель исследования – изучить корреляционные взаимосвязи между изменением синтеза цитокинов и поражением различных органов и тканей у больных ГПА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с подтвержденным диагнозом гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), которые наблюдались в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева. Диагноз ставился на основании уточненных критериев, принятых в 2012 г. в Чапел-Хилл. Для оценки органных поражений у больных ГПА применялась шкала VDI.

У 57 из 60 больных после забора крови было выполнено исследование профиля экспрессии мРНК следующих цитокинов: ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α . Экспрессия мРНК указанных цитокинов также проводилась у 40 здоровых добровольцев.

Определение активности мРНК 11 цитокинов в мононуклеарах периферической крови (МПК) проводили с использованием методов обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Выделение РНК проводили по методике Р. Chomczynsky, N. Sacchi, методом кислой гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформ экстракции. Обратная транскрипция и ПЦР-амплификация были выполнены в соответствии с методикой, предложенной Gelder. В качестве положительного контроля использовали β -актин. Регистрацию результатов ПЦР осуществляли электрофоретически в 1%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Для идентификации нуклеотидных последовательностей использовали маркер для электрофореза фирмы Promega (G 1758) [5].

У 40 из 60 больных ГПА проводилось исследование содержания 5 цитокинов (ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18 и ФНО- α) в сыворотке крови с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). Количественное определение цитокинов проводилось с использованием тест-систем ООО «Вектор-Бест Европа» (Москва, согласно производственному протоколу).

СТАТИСТИКА

Статистический анализ проводили с использованием статистической программы Statistica версии 10.0. Оценку значимости различий в группах проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Исследование корреляционной связи проводили с использованием непараметрического метода статистического анализа – гамма-корреляции. Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 60 больных, в том числе 21 мужчина и 39 женщин в возрасте от 18 до 80 лет (медиана – 50,5 лет) с диагнозом ГПА. Гистологически диагноз подтвержден у 40 (66,7%) из 60 обследованных больных. Индекс VDI составил $11,35 \pm 5,06$. У 57 пациентов было выявлено поражение носа и придаточных пазух носа (ППН), у 29 диагностировано поражение органа слуха, у 33 – поражение органа зрения. Поражение легких определялось у 35 обследованных больных, поражение почек – у 28 человек, при этом у 25 пациентов скорость клубочковой фильтрации была снижена более чем на 50%. Из 28 больных с поражением почек у 23 из них была выявлена протеинурия, при этом протеинурия более 0,5 г/сут определялась у 10 пациентов, гематурия – у 14. Биопсия почки обследованному больному не проводилась. У всех пациентов определялось наличие клинических эквивалентов васкулита и гранулематозного воспаления. Признаки васкулита были выявлены у 23 пациентов, признаки гранулематозного воспаления – у 45 больных.

Экспрессию мРНК цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови определяли методом ОТ-ПЦР у 57 больных ГПА и 40 здоровых доноров. У больных ГПА выявили статистически значимую ($p < 0,05$) активацию синтеза мРНК ИФН- α , ИЛ-8 и подавление синтеза на уровне транскрипции ИЛ-12 и ФНО- α . Частота выявления мРНК цитокинов у больных ГПА и здоровых добровольцев представлена в таблице 1.

Проводилось исследование корреляционной зависимости экспрессии мРНК ИФН- α , ИФН- γ ,

Таблица 1

Частота выявления мРНК цитокинов у больных ГПА ($n=57$) и здоровых добровольцев ($n=40$)

	ИФН- α	ИФН- γ	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИЛ-12	ИЛ-18	ФНО- α
Больные ГПА, N (%)	23 (40,4)*	10 (17,5)	27 (47,4)	8 (14,0)	3 (5,3)	17 (29,8)	25 (43,9)*	14 (24,6)	3 (5,3)*	30 (52,6)	17 (29,8)*
Здоровые добровольцы, N (%)	1 (2,5)	12 (30,0)	14 (35,0)	0	0	8 (20,0)	4 (10,0)	8 (20,0)	28 (70,0)	12 (30,0)	30 (75,0)

Примечание: * $p < 0,05$ (критерии Манна – Уитни).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции (R) между клинико-лабораторными данными с одной стороны и уровнем экспрессии мРНК цитокинов в МПК и содержанием цитокинов в сыворотке с другой стороны у больных ГПА

	Клинико-лабораторные проявления у больных ГПА, n (%)							Скорость клубочковой фильтрации менее 50 25 (41,7)
	Клинические признаки васкулита 23 (38,3)	Клинические признаки гранулематозного воспаления 45 (75,0)	Поражение носа и придаточных пазух носа 57 (95,0)	Поражение органа слуха 29 (48,3)	Поражение глаз 33 (55,0)	Поражение легких 35 (58,3)	Поражение почки 28 (46,7)	
Транскрипция цитокинов								
ИФН- α	0,17	0,01	0,16	-0,33	-0,08	0,30	-0,36*	0,33
ИФН- γ	0,28	-0,37	1,00	0,02	0,38	0,57*	0,11	0,41
ИЛ-1 β	0,23	0,02	-0,40	0,24	0,05	0,12	0,10	-0,33
ИЛ-2	0,27	0,04	-0,54	0,31	-0,10	0,45	0,38	0,45
ИЛ-4	0,55	-0,73*	-0,86*	-0,33	1,00*	0,23	0,43	0,49
ИЛ-6	0,40*	-0,11	-0,09	0,11	0,13	0,41*	0,36	0,12
ИЛ-8	0,20	-0,08	0,23	-0,32	0,20	-0,01	-0,20	0,35
ИЛ-10	-0,08	-0,48*	1,00	0,39	-0,30	-0,16	-0,07	-0,18
ИЛ-12	-0,12	-0,17	-0,86*	-1,00*	1,00*	-0,46	-0,27	0,49
ИЛ-18	0,35	0,63*	0,40	0,17	-0,19	0,16	0,05	0,33
ФНО- α	0,25	-0,31	1,00	-0,06	-0,04	0,41*	0,04	0,45*
Продукция цитокинов								
ИФН- α	0,67*	1,00	-0,68*	-0,05	0,13	0,11	0,10	-1,00*
ИЛ-1 β	0,33*	0,02	-0,11	-0,07	0,05	-0,01	0,05	-0,01
ИЛ-8	0,23	-0,11	0,01	-0,14	0,19	0,07	0,24	0,38*
ИЛ-18	0,25	-0,29	-0,03	-0,34*	0,40*	0,32*	0,17	0,41*
ФНО- α	0,81*	1,00	1,00	0,00	0,11	0,43	0,29	0,08

Примечание: * $p < 0,05$ (метод гамма-корреляции).

ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , определяемых методом ПЦР, и ИФН- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-18 и ФНО- α , определяемых методом ИФА с наличием критериев васкулита, наличием критериев гранулематозного воспаления, клиническими проявлениями болезни: поражением органа зрения, органа слуха, носа и придаточных пазух носа, легких и почек. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Проведенное обследование показало, что наличие критериев васкулита достоверно коррелирует с уровнем экспрессии мРНК ИЛ-6, продукцией ИФН- α , ИЛ-1 β , ФНО- α ; наличие критериев гранулематозного воспаления имеет достоверную обратную корреляционную зависимость с уровнем экспрессии мРНК ИЛ-4, ИЛ-10 и прямую корреляционную связь с экспрессией мРНК ИЛ-18. Достоверная обратная корреляция определялась между экспрессией мРНК ИЛ-4, ИЛ-12, продукцией ИФН- α и поражением носа и ППН; экспрессией мРНК ИЛ-12, продукцией ИЛ-18 и поражением органа слуха; экспрессией мРНК ИФН- α и поражением почки; продукцией ИФН- α и снижением скорости клубочковой фильтрации менее 50%. Прямая корреляционная связь выявлена между экспрессией мРНК ИЛ-4, ИЛ-12, продукцией ИЛ-18 и поражением органа зрения; экспрессией мРНК ИФН- γ ,

ИЛ-6, ФНО- α , продукцией ИЛ-18 и поражением легких; экспрессией мРНК ФНО- α , продукцией ИЛ-8, ИЛ-18 и снижением скорости клубочковой фильтрации менее 50%.

Анализ результатов исследования определил наличие полных корреляционных взаимосвязей ($r=1,00$). Поражение органа зрения и экспрессия мРНК ИЛ-4, ИЛ-12 в периферических мононуклеарах имели полную прямую корреляционную связь ($r=1,00$). Обратное полное корреляционное взаимодействие выявлено между поражением органа слуха и экспрессией мРНК ИЛ-12, а также между наличием снижения скорости клубочковой фильтрации более чем на 50% и сывороточным уровнем ИФН- α ($r=-1,00$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хорошо известно, что ключевое значение в некротизирующем повреждении сосудистой стенки у больных ГПА имеют АНЦА, напрямую воздействующие на нейтрофилы и моноциты посредством связывания с антигенами (ПРЗ, МПО), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. АНЦА вызывают активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с высвобождением кислородных радикалов, протеолитических ферментов,

хемокинов, увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов [2]. Кроме того, стимуляция АТ к протеиназе 3 приводит к значительному выбросу ФНО- α и ИЛ-1 β моноцитами у больных ГПА [6].

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных ГПА, имеющих признаки васкулита, определяется достоверная прямая корреляционная зависимость с сывороточными уровнями ФНО- α (0,82), ИЛ-1 β (0,33), ИФН- α (0,67), наличием экспрессии гена ИЛ-6 (0,4) в МПК.

ФНО- α способен индуцировать экспрессию протеиназы 3 на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов у больных ГПА [6], что приводит к взаимодействию АНЦА с протеиназой 3 и стимуляции нейтрофилов к выбросу активированных радикалов кислорода, перекиси водорода и ферментов, разрушающих стенки сосудов [8]. ИЛ-1 β способствует развитию местной воспалительной реакции: он активирует клетки, участвующие в формировании локального воспаления, регулирует функцию эндотелия и системы свертывания крови, индуцирует прокоагулянтную активность [7], усиливает функцию нейтрофилов и НК [8]. ИФН- α в сочетании с АТ к протеиназе 3 способны приводить к нарушению функционирования Т-регуляторных лимфоцитов у данной группы больных [9]. ИЛ-6 и ФНО- α принимают участие в инициации экспериментального легочного васкулита, сходного как при ГПА [10].

Таким образом, обнаружение достоверных корреляционных связей между уровнями цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- α , ИЛ-6) и наличием критериев васкулита может указывать на участие данных цитокинов в повреждении сосудистой стенки у больных ГПА.

Гранулематозное воспаление при ГПА содержит в себе клетки, которые дифференцируются из моноцитарно-макрофагальной клеточной линии, а именно макрофаги, дендритные клетки, эпителиоидные клетки и многоядерные гигантские клетки (моноцитарного ряда дифференцировки). Гранулема является источником провоспалительных цитокинов и аутоантител. Т-клетки, обнаруженные в гранулемах, в основном демонстрируют развитие Th1-тип продукции цитокинов, с секрецией ИФН- γ и ФНО- α . Последние сообщения показывают, что протеиназа 3 вызывает сильный Th1-тип иммунный ответ. Гранулемы создают необходимое микроокружение, которое поддерживает воспаление, способствует изменению иммунологической толерантности и постоянной выработки антител, а заодно и Т-клеточно обусловленное воспаление [11].

У больных с признаками гранулематозного воспаления выявлена достоверная обратная корреляционная зависимость с уровнем экспрессии мРНК

ИЛ-4 (-0,73) и ИЛ-10 (-0,48), а также достоверная прямая корреляционная зависимость с уровнем экспрессии мРНК ИЛ-18 (0,63) в МПК больных ГПА. Данная корреляционная взаимосвязь указывает на изменение соотношения Th1/Th2 с подавлением Th2-типа иммунного ответа (наличие обратной корреляционной зависимости с экспрессией мРНК ИЛ-4, преобладание Th1-типа иммунного ответа при формировании гранулематозного воспаления (наличие прямой корреляционной зависимости с экспрессией мРНК ИЛ-18, который является мощным индуктором ИФН- γ [12]). Наличие обратной корреляционной зависимости с ИЛ-10 говорит о том, что создаются условия для подавления противовоспалительного эффекта ИЛ-10 при обнаружении критериев гранулематозного воспаления у больных ГПА.

Поражение носа у больных ГПА характеризуется язвенно-некротическим ринитом, который может приводить к перфорации носовой перегородки вследствие разрушения носового хряща. Гистологическое исследование биопсии носа выявляет наличие васкулита мелких сосудов, гранулемы и экстравазальный некроз [3].

В результате проведенного исследования выявлено, что у больных ГПА, имеющих поражение носа и придаточных пазух, отмечается достоверная обратная корреляционная зависимость с наличием экспрессии мРНК ИЛ-4 (-0,86) и ИЛ-12 (-0,86) в МПК, уровнем сывороточного ИФН- α (-0,68). ИЛ-4 обеспечивает развитие Th2-типа иммунного ответа и выработку антител, обеспечивающих развитие васкулита [7]. ИЛ-12 является своеобразным антагонистом ИЛ-4, так как обеспечивает развитие Th1-типа иммунного ответа [8], участвующего в формировании гранулемы [10]. Обнаружение достоверной обратной корреляционной зависимости между экспрессией ИЛ-4, ИЛ-12 в МПК и поражением носа и придаточных пазух дает основание предполагать, что МПК не участвуют в развитии Th1- и Th2-типа иммунного ответа при поражении носа и придаточных пазух у больных ГПА. Таким образом, при поражении носа и придаточных пазух у больных ГПА оправдано изучение экспрессии цитокинов в тканевом микроокружении, т.е. локально.

ИФН- α , циркулирующий в системном кровотоке, является фактором неспецифической противовирусной защиты, индуктором выработки ИФН- γ [5]. Однако при поражении носа и придаточных пазух носа у больных ГПА отмечается достоверная обратная корреляционная зависимость с продукцией ИФН- α , что говорит об изменении противовирусной защиты у больных ГПА.

Поражение орбиты — наиболее частое офтальмологическое проявление при различных клинических формах гранулематоза Вегенера. Поражение глазницы характеризуется развитием гранулем,

дакриoadенита с выраженной воспалительной инфильтрацией окружающих тканей, в том числе глазодвигательных мышц, деструкцией костных стенок глазницы. Нередко встречаются неспецифические конъюнктивиты, эписклериты, наблюдается вторичное повреждение зрительного нерва вследствие васкулитов сосудов сетчатки в 10–18% случаев больных с вовлечением органа зрения [13].

Исследование демонстрирует, что мононуклеары периферической крови больных ГПА с поражением органа зрения экспрессируют цитокины, которые способствуют развитию как васкулита (ИЛ-4 стимулирует синтез АТ В-лимфоцитами) [8], так и гранулематозного воспаления (ИЛ-12 стимулирует рост и дифференцировку Th0 в Th1) [7]. ИЛ-18, циркулирующий в системном кровотоке, способен поддерживать как Th1-, так и Th2-тип иммунного ответа (с преобладанием Th1-типа иммунного ответа). ИЛ-18 участвует в макрофагальном иммунитете [12]. Плейотропность действия ИЛ-18 способствует развитию как васкулита, так и гранулематозного воспаления у больных ГПА с поражением зрения.

Поражение органа слуха встречается приблизительно у 40% больных. У большинства пациентов с ГПА с поражением органа слуха диагностируется экссудативный средний отит, который развивается вследствие непосредственного поражения среднего уха и полости сосцевидного отростка некротизирующей гранулемой, которая сочетается с экссудативным процессом, мастоидитом и параличом лицевого нерва [14]. Выявление достоверной обратной корреляционной зависимости между экспрессией ИЛ-12 в МПК и поражением органа слуха позволяет предположить, что мононуклеары периферической крови не способствуют развитию Th1-типа иммунного при поражении органа слуха у больных ГПА. Наличие обратной корреляционной зависимости с продукцией ИЛ-18, который является мощным индуктором ИФН- γ в системном кровотоке, дает основание заподозрить наличие нарушения механизмов развития клеточного иммунитета при поражении органа слуха у больных ГПА.

При изучении патоморфологии поражения легких у больных с васкулитами описаны основные гистологические особенности, характеризующие поражение легких у больных ГПА: наличие некроза, гранулематозного воспаления и васкулита. Гранулемы могут быть нескольких видов, включая наличие рассеянных или в виде «рыхлых гроздей» гигантских клеток, окруженных гистиоцитами, или гигантских клеток, выстилающих географический некроз или микроабсцессы, и окружающих микрогранулемы [15].

Обнаружение достоверной прямой корреляционной зависимости между поражением легких

и экспрессией генов ИФН- γ , ИЛ-6 и ФНО- α в МПК у больных ГПА дает основание предполагать, что МПК являются активными участниками развития легочного поражения у данной группы больных. Экспрессия ИФН- γ обеспечивает развитие Th1-типа иммунного ответа и формирование гранулемы [7], ФНО- α обеспечивает презентацию протеиназы 3 на поверхности нейтрофила и, как следствие, развитие васкулита сосудов легких [6]. ИЛ-6 обладает свойствами как про-, так и противовоспалительного цитокина, который способен обеспечить развитие как острого, так и хронического воспаления [7] в легких у больных ГПА. Наличие прямой достоверной корреляционной зависимости между продукцией ИЛ-18 и поражением легких у больных ГПА указывает, что данный цитокин является участником развития поражения легких у данной группы больных, способствуя формированию гранулемы (Th1-тип иммунный ответ), васкулита (Th2-тип иммунный ответ), а также активации макрофагального звена иммунитета.

Поражение почек представляет собой некротизирующий процесс мелких и средних артерий с быстроразвивающимся фибриноидным некрозом, деструкцией и массивными полиморфно-клеточными инфильтратами. Слабоиммунный некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями является морфологическим отличительным критерием АНЦА-ассоциированных васкулитов. Тяжесть и распространенность повреждения может значительно варьироваться: от некроза почечного клубочка до массивных (циркулярных, круговых, периферических) полулуний и частых перигломерулярных гранулематозных реакций. Диффузная или выраженная интерстициальная инфильтрация Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами представляет собой другую частую морфологическую особенность тубулита [3].

В результате проведенного исследования выявлена достоверная обратная корреляционная зависимости между поражением почек у больных ГПА и уровнем экспрессии гена ИФН- α ($-0,36$), что может указывать на изменение функционирования ЦТЛ, НК-клеток и Т-клеток у больных ГПА с поражением почек. Данное предположение подтверждается работой Tognarelli S. и соавт., в которой было показано, что помимо воспалительных процессов при ГПА, почечные микрососудистые эндотелиальные клетки могут способствовать накоплению и активации НК-клеток в стенках сосудов почек, которое может привести к формированию некротизирующего васкулита в почках при ГПА [16].

Выполненное исследование корреляционных взаимосвязей определило наличие достоверной прямой корреляционной зависимости между экспрессией мРНК ФНО- α в МПК; сывороточными ИЛ-8 (0,37) и ИЛ-18 (0,41) и наличием скорости

клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² у больных ГПА. Кроме того, достоверная обратная корреляционная зависимость была обнаружена между наличием скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² у больных ГПА и уровнем сывороточного ИФН-α (-1,0).

Снижение СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² даже при полном отсутствии признаков почечного повреждения и независимо от возраста свидетельствует о наличии продвинутых стадий (3–5) ХБП [17].

ФНО-α обеспечивает презентацию протеиназы 3 на поверхности нейтрофила [6] и, как следствие, может способствовать развитию васкулита сосудов почек. ИЛ-8 способен повышать адгезивность нейтрофилов, вызвать повышение экспрессии молекулы адгезии-1, а также стимулирует транслокацию протеиназы 3 на поверхность нейтрофилов, тем самым обеспечивая большую вероятность связывания протеиназы 3 с АНЦА [2]. Таким образом, ФНО-α в МПК, уровень сывороточного ИЛ-8 у больных ГПА могут способствовать презентации протеиназы 3 на поверхности нейтрофилов и последующему повреждению сосудов почки.

Наличие прямой достоверной корреляционной зависимости между уровнем сывороточного ИЛ-18 и снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² у больных ГПА указывает, что данный цитокин является участником развития ХБП 3 и более продвинутой стадии у данной группы больных, способствуя формированию гранулематозного воспаления (Th1-тип иммунный ответ), развитию васкулита (Th2-тип иммунный ответ), а также активации макрофагального звена иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе патогенеза ГПА лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета [3], которые опосредованы развитием определенного типа иммунного ответа. Изучение цитокинового профиля позволяет приблизиться к пониманию механизмов развития иммуновоспалительного процесса данного заболевания, а также влияния цитокинов на формирование органных поражений при гранулематозе с полиангиитом. Исследование корреляционных взаимосвязей между изменением экспрессии мРНК цитокинов в периферических мононуклеарах, продукции цитокинов и поражением различных органов и тканей у больных ГПА дает возможность определения участия отдельных цитокинов в развитии органных поражений, а также дальнейшего применения антицитокиновых препаратов.

Список литературы

1. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013; 22(1): 70–74. [Novikov P.I., Semenкова E.N., Moiseev S.V. Modern nomenclature of systemic vasculitides. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 22(1): 70–74 (in Russian).]
2. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50(6): 19–28. [Beketova T.V. Granulomatosis with polyangiitis, which is pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: clinical features. *Rheumatology Science and Practice*. 2012; 50(6): 19–28 (in Russian).]
3. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач; 2001: 48. [Semenkova E.N. Systemic necrotizing vasculitis. Moscow: Russian doctor; 2001: 48 (in Russian).]
4. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. и др. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями (проспективное неконтролируемое исследование). *Клиническая фармакология и терапия*. 2012; 21(5): 25–32. [Mukhin N.A., Novikov P.I., Moiseev S.V. et al. Efficacy and safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 21(5): 25–32 (in Russian).]
5. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н. и др. Методические указания по проведению доклинических исследований цитокин-индуцирующей активности антивирусных препаратов. *Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств*. 2002; 1(9): 26–29. [Ershov F.I., Mezentseva M.V., Vasiliev A.N. et al. Methodical guidelines for preclinical studies applying of cytokine-induced activity of antiviral drugs. *Scientific Center for expert evaluation of medicine products bulletin*. 2002; 1(9): 26–29 (in Russian).]
6. Hattar K., Bickenbach A., Csernok E. et al. Wegener's granulomatosis: antiproteinase 3 antibodies induce monocyte cytokine and prostanoid release-role of autocrine cell activation. *J. Leukoc. Biol.* 2002; Jun; 71(6): 996–1004.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Издательство Фолиант; 2008: 552. [Kettlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint Petersburg: Publishing house Foliant; 2008: 552 (in Russian).]
8. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. Цветной атлас. М.: Практическая медицина; 2006: 287. [Vorobiev A.A., Bikov A.S., Karaulov A.V. Immunology and allergology. Colored atlas. Moscow: Practice medicine; 2006: 287 (in Russian).]

9. Klapa S., Mueller A., Csernok E. et al. Lower numbers of FoxP3 and CCR4 co-expressing cells in an elevated subpopulation of CD4+CD25 high regulatory T cells from Wegener's granulomatosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010; 28(1): 72–80.
10. Tomer Y., Barak V., Gilburd B., Shoenfeld Y. Cytokines in experimental autoimmune vasculitis: evidence for a Th2 type response. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1999; 17(5): 521–526.
11. Lamprecht P., Wieczorek S., Epplen J.T. et al. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *Suppl. APMIS.* 117(127): 32–36.
12. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе. *Медицинская иммунология.* 2005; 7(4): 355–364. [Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Medical Immunology.* 2005; 7(4): 355–364 (in Russian).]
13. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). *Терапевтический архив.* 2015; 87(12): 111–116. [Grusha Ya.O., Ismailova D.S., Novikov P.I., Abramova Yu.V. Ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Therapeutic archive.* 2015; 87(12): 111–116 (in Russian).]
14. Maniu AA., Harabagiu O., Damian L.O. et al. Mastoiditis and facial paralysis as initial manifestations of temporal bone systemic diseases – the significance of the histopathological examination. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2016; 57(1): 243–248.
15. Travis W.D. Pathology of pulmonary vasculitis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 25(5): 475–82.
16. Tognarelli S., Gayet J., Lambert M. et al. Tissue-specific microvascular endothelial cells show distinct capacity to activate NK cells: implications for the pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis. *J. Immunol.* 2014; 192(7): 3399–3408.
17. Шилов Е.М. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. М.; 2012: 83. [Shilov E.M. Chronic renal disease and nephroprotective therapy. Methodological guidelines for doctors. Moscow; 2012: 83 (in Russian).]

УДК 618.3-06

М.Н. Мочалова,

канд. мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Т.Е. Белокриницкая,

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Т.В. Хавень,

заведующая отделениями, исполняющими функцию перинатального центра, ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

Е.М. Шифман,

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов

К.Г. Шаповалов,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

С.В. Костромитин,

заведующий отделением общей реанимации ГУЗ «Краевая клиническая больница», г. Чита

M.N. Mochalova,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy

T.E. Belokrinitskaya,

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Pediatric Faculty, the Faculty of Advanced Studies and Continuous Training, Chita State Medical Academy

T.V. Haven,

Head of Departments Performing the Function of Perinatal Centers, Chita State Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital"

E.M. Shifman,

Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Vladimirovsky MONIKI, President of the Association of Obstetric Anesthesiologists-Reanimatologists

K.G. Shapovalov,

Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy

S.V. Kostromitin,

Head of the Department of General Reanimation, Chita State Clinical Hospital "Regional Clinical Hospital"

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

CLINICAL CASE OF THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN OBSTETRIC PRACTICE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мочалова Марина Николаевна, канд. мед. наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а
Тел.: +7 (924) 360-28-90
e-mail: manimo@me.com
Статья поступила в редакцию: 17.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Marina Mochalova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy
Address: 39a, Gorky's str., Chita, 672090, Russia
Tel.: +7 (924) 360-28-90
e-mail: manimo@me.com
The article received: May 17, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Тромботическая микроангиопатия является гетерогенной группой заболеваний, объединенных общностью гистологической картины и клинических проявлений при различии патогенетических механизмов, представляет собой клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла. В настоящее время к тромботической микроангиопатии относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), гепарин-индуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров возникновения тромботической микроангиопатии является беременность. В статье приводится клиническое наблюдение аГУС в акушерской практике.

Abstract. Thrombotic microangiopathy is heterogeneous group of the diseases united by a community of a histological and clinical implications at difference of pathogenetic mechanisms, presents clinical-morphological syndrome characterizing a lesion of vessels of a microcirculatory channel. Currently thrombotic microangiopathy include thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), heparin-induced thrombocytopenia, HELLP-syndrome. One of the most important triggers of emergence of a thrombotic microangiopathy is pregnancy. The article describes the clinical observation of atypical hemolytic uremic syndrome in obstetric practice.

Ключевые слова. Тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический синдром, преэклампсия, HELLP-синдром.

Keywords. Thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, atypical hemolytic uremic syndrome, preeclampsia, HELLP-syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время к тромботической микроангиопатии (ТМА) относят тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), гепарин-индуцированную тромбоцитопению, HELLP-синдром. Одним из важнейших триггеров возникновения ТМА является беременность. ТМА является одной из основных причин острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза [1; 2]. «Акушерская» ОПН, в свою очередь, является одной из основных причин материнской и перинатальной смертности (20% и 39% соответственно) [1; 2; 3].

ТМА морфологически проявляется утолщением стенок сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол), отеком и слущиванием эндотелиальных клеток от базальной мембраны, образованием тромбоцитарных сгустков и частичной или полной обструкцией просвета пораженного сосуда, при этом периваскулярное воспаление не характерно, а тромбы состоят почти исключительно из тромбоцитов [3]. Обструкция просвета сосудов приводит к развитию ишемии и инфарктов органов. Характерным признаком ТМА является тромбоцитопения и гемолитическая анемия, что связано с потреблением и разрушением тромбоцитов и эритроцитов в микроциркуляторном русле [3; 4; 5; 6]. Клинические проявления ТМА зависят от локализации повреждения микрососудов и, следовательно, от вовлечения в патологический процесс различных органов.

ТТП возникает вследствие выраженного снижения активности фермента металлопротеиназы ADAMTS-13 ($\leq 5\%$), при этом угнетается расщепление гигантских мультимеров фактора фон Виллебранда, что приводит к избыточной агрегации тромбоцитов. ТТП характеризуется пентадой сим-

птомов: тромбоцитопения, микроангиопатическая анемия, лихорадка, поражение почек и неврологическая симптоматика. Неврологические проявления ТТП крайне разнообразны и варьируют от небольших нарушений поведения и сознания до выраженных сенсорно-моторных нарушений, афазии, судорог и комы [3].

Причиной аГУС являются генетические дефекты в системе комплемента, что приводит к нарушению регуляции и неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента с последующим повреждением эндотелия. Для аГУС также характерна тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия, но с преимущественным поражением почек. Около 75% больных, перенесших «акушерский» аГУС, в течение года достигают терминальной почечной недостаточности и нуждаются в гемодиализе [7; 8]. Таким образом, при ТТП преобладают признаки поражения головного мозга, тогда как при аГУС в патологический процесс в основном вовлекаются почки. Кроме того, при ТТП могут наблюдаться боли в животе, панкреатит, гематурия, нарушения сердечного ритма, нарушения зрения. Все эти симптомы обусловлены нарушением микроциркуляции в различных тканях и органах, включая коронарные сосуды, сетчатку, сосуды желудочно-кишечного тракта и пр. [3].

Специфическим вариантом «акушерской» ТМА является преэклампсия, морфологическую основу которой составляет гломерулярный эндотелиоз. HELLP-синдром представляет собой преимущественно «печеночный» вариант ТМА у беременных женщин. Отмечается нечастое развитие «акушерской» ТМА во время беременности, регистрируется 1 случай на 25 тыс. беременностей [1; 2; 3], распространенность HELLP-синдрома при беременности колеблется от 0,2 до 0,8%, в случае развития преэклампсии повышается до 10–20% [4; 9; 10]. Вместе с тем высокий удельный вес тяжелых осложнений

и исходов этого патологического процесса требует эффективной дифференциальной диагностики и лечения. Детальное изучение случаев ТМА в акушерской практике позволит своевременно предупредить развитие таких терминальных осложнений, как острая почечная недостаточность, и избежать высокого уровня материнской и перинатальной смертности в этой группе больных [1; 2; 3].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка М., 21 год, в течение беременности наблюдалась в условиях ЦРБ Забайкальского края. Указаний на семейную тромбопатию не отмечалось. Родилась с врожденным пороком сердца (ВПС), дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), оперативная коррекция произведена в 2004 г. У пациентки имел место умеренный стеноз легочной артерии, митральная недостаточность 2 степени, относительная трикуспидальная недостаточность 2 степени, ХСН 1 степени, 2 ФК. В детстве больная развивалась соответственно возрасту, от сверстников в физическом и социальном развитии не отставала. Данная беременность первая, желанная, но в официальном браке женщина не состояла. Аллергологический и гемотрансфузионный анамнезы не отягощены. Гинекологических заболеваний в анамнезе не выявлено. Тип телосложения пациентки – астеник.

На сроке 30–31 неделя беременности пациентка поступила в ЦРБ с жалобами на нарастающую слабость, одышку, головокружение, ощущение онемения в правой руке, нарушение памяти. Переведена на 3 уровень оказания акушерской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы. При поступлении в ГУЗ «Краевая клиническая больница» состояние расценено как тяжелое, обследована в полном объеме. В общем анализе крови обнаружены следующие изменения: лейкоциты – $4,0 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $1,28 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 43 г/л, тромбоциты – $85 \times 10^3/\text{мкл}$, гематокрит – 12%. Выполнена эхокардиография, получено заключение: ВПС; ДМПП, оперированный в 2004 г., дефект закрыт герметично, шунтов не зарегистрировано. Признаки умеренного стеноза легочной артерии. Умеренное ускорение аортального кровотока. Митральная недостаточность 1 степени. Трикуспидальная недостаточность 2 степени. По данным ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия, ЧСС составляла 100 ударов в минуту. Диагноз при поступлении: анемия беременной тяжелой степени.

План обследования включал: определение пробы Кумбса, обследования на ВИЧ, сифилис, маркеры вирусных гепатитов, развернутый анализ крови гематологический, биохимический (глюкоза, билирубин: общий и прямой, мочевины, креа-

тинин, АСТ, АЛТ, СРБ, определение антинуклеарных антител (АТ), АТ к ДНК, ассоциированных с СКВ, АТ к кардиолипину, сывороточного железа, ОЖСС, белковых фракций), клеточный состав мочи, проба Нечипоренко, суточная протеинурия, УЗИ маточно-плацентарного кровотока, консультация уролога.

План лечения на момент поступления включал: препараты железа, фолиевой кислоты, трансфузию эритроцитарной массы.

На 2-е сутки госпитализации с целью верификации диагноза проводилась дифференциальная диагностика с анемией Минковского – Шоффара, пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), аГУС, HELLP-синдромом. Проведено МРТ головного мозга, исключено острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Осмотрена неврологом (заключение: перенесенная транзиторно-ишемическая атака). Для исключения сепсиса и бактериального эндокардита выполнен прокальцитонинный тест – отрицательный. Выполнены анализы на LE-клетки с учетом симптомов, данных за СКВ не выявлено. Проведено обследование на АТ к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт (отрицательные). На данном этапе проводилось лечение: глюкокортикостероиды (90 мг/сутки), трансфузия эритроцитарной массы, альбумина (200 мл/сутки). На фоне проводимой терапии отмечалось однократное повышение температуры тела до 39 °С.

На 3-и сутки, учитывая снижение уровня тромбоцитов до $17 \times 10^3/\text{мкл}$ в общем анализе крови, гемоглобина до 53 г/л, нарастание билирубина до 90 мкмоль/л, на фоне проводимой терапии проведен повторный совместный многопрофильный консилиум и консультация по телефону с профессором Е.М. Шифманом, профессором Н.В. Козловской. Выставлен диагноз: тромбоцитическая микроангиопатия. Не исключается атипичный гемолитико-уремический синдром. Принято решение о подготовке беременной к оперативному родоразрешению. Перед родоразрешением выполнена трансфузия тромбоконтрата в объеме 300 мл.

На 4-е сутки выполнено оперативное родоразрешение: лапаротомия по Пфанненштилю, корпоральное кесарево сечение, дренирование брюшной полости. Извлечен живой недоношенный мальчик массой 1 850 г, с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Во время операции использован аппарат Cell Saver. Гемостаз был достаточный. Через 50 минут после окончания операции появились признаки коагулопатического кровотечения из послеоперационного шва и дренажа. Пациентка взята на релапаротомию. Выполнена экстирпация матки без придатков, перевязка внутренних подвздошных артерий. Общий объем кровопотери за 2 операции составил 2,3 л, с помощью аппарата Cell Saver

выполнена аутогемотрансфузия – в объеме 1,2 л. В послеоперационном периоде также проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы в объеме 1,9 л, эритроцитарной массы в объеме 560 мл. Общая инфузия составила 4,5 л. Интраоперационно внутривенно введены: протромплекс 1200 МЕ, коагил 4,8 мг. В раннем послеоперационном периоде дополнительно введено: 1 гемакон эритроцитарной массы (230 мл), эритропоэтин (Мирцера), препараты железа («Венофер»).

На 6-е сутки отмечалось ухудшение состояния больной, появилась клиника пареза кишечника, кожные покровы бледно-желтушные, снижение сатурации без подачи кислорода до 80%, появился «ржавый» цвет мочи (на фоне повышения уровня креатинина до 116 мкмоль/л, повышения ЛДГ до 730 ед/л). Получены результаты дополнительного исследования: 1% эритроцитов – минорный клон (ПНГ – клон не выявлено), ADAMTS-13 – 53%. Учитывая результаты исследования, не исключался аГУС, катастрофический антифосфолипидный синдром. Предполагая наиболее вероятный диагноз аГУС на фоне ТМА, решено после проведения двух сеансов плазмообмена провести патогенетическую терапию экулизумабом.

Начаты сеансы плазмообмена (в объеме 1,5 л) с одновременной терапией глюкокортикостероидами (250 мг/сутки преднизолона в течение 10 дней). На фоне проведения плазмообмена отмечалось появление положительной клинической и лабораторной динамики в состоянии больной: снижение уровня билирубина (до 86 мкмоль/л), креатинина (до 53,7 мкмоль/л), купирование пареза кишечника.

В состоянии средней степени тяжести на 12-е сутки пациентка была переведена в отделение ревматологии, где продолжила получать терапию глюкокортикостероидами, антианемическую терапию, низкомолекулярные гепарины, альбумин, антибактериальную, противогрибковую терапию.

На 14-е сутки появились жалобы на боли в правом подреберье. Осмотрена гинекологом, хирургом, ревматологом, исключен диагноз острого живота. С целью купирования болевого синдрома использовались спазмолитики, анальгетики. Проводимая терапия эффекта не приносила, пациентка была возбуждена, боли нарастали, кожные покровы стали бледные, влажные, артериальное давление 140/80 мм рт. ст., отмечалась тахикардия до 100–110 ударов в минуту, живот при пальпации мягкий, в левом подреберье пальпируется увеличенная селезенка, болезненная, мочеиспускание не нарушено. Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Выполнено УЗИ: селезенка 168×55 мм, площадь сечения составляет 99 см². В общем анализе крови лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, гемоглобин – 103 г/л, тромбоциты – 159×10^3 /мкл, СОЭ – 3 мм/ч. В биохимическом анализе билиру-

бин составил 22,6 мкмоль/л, общий белок – 47 г/л. Тропониновый тест отрицательный. Выполнено КТ грудной, брюшной полостей, выявлены камни холедоха, камни мочеточника, уретеролитиаз справа. Осмотрена урологом, выставлен диагноз: «МКБ. Удвоение лоханки правой почки. Уретеролитиаз справа. Почечная колика». После проведения полного объема симптоматического и патогенетического лечения болевой синдром купировался.

На 15-е сутки вновь отмечается ухудшение состояния пациентки, появились жалобы на слабость, умеренная болезненность в области оперативного вмешательства, левом подреберье, вздутие живота. В общем анализе крови отмечается снижение гемоглобина до 45 г/л, лейкоцитоз до $10,6 \times 10^9$, тромбоцитопения до 86×10^3 /мкл, СОЭ до 2 мм/ч. Проведена повторно КТ брюшной полости (заключение: забрюшинный инфильтрат слева, камни холедоха, желчного пузыря). После проведения консилиума выставлен диагноз: «спонтанный разрыв селезенки, забрюшинная гематома». Пациентка в экстренном порядке взята в операционную, выполнена средне-срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, спленэктомия, вскрытие и ревизия забрюшинной гематомы, тампонада полости, редренирование брюшной полости, наложена лапаростома. В брюшной полости обнаружено около 1 л гемолизированной крови в виде сгустков, определялась обширная забрюшинная гематома, исходящая из ворот селезенки. Интраоперационно проводилась трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, реинфузия с помощью аппарата Cell Saver. Общая кровопотеря составила 1,4 л. В ходе операции явный источник кровотечения не обнаружен. Рекомендовано введение свежезамороженной плазмы в объеме 1,5 л, эритроцитарной массы – 1,25 л; введение препарата экулизумаб; продолжить терапию глюкокортикостероидами; введение тромбоконтрата (4 дозы). Послеоперационный период протекал относительно стабильно.

Через неделю после повторного оперативного вмешательства (22-е сутки с момента поступления) выполнены релапаротомия, ревизия, санация, удаление тампонирующих материалов, редренирование брюшной полости, закрытие лапаростомы. Последующий послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень гемоглобина в общем анализе крови составил 77 г/л, лейкоцитов – $11,3 \times 10^9$ /л, эритроцитов – $2,6 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов – 312×10^3 мкл.

На 29-е сутки пациентка в состоянии средней степени тяжести переведена в отделение общей хирургии, где продолжена плановая терапия согласно составленному плану.

На 52-е сутки пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, триггером для развития ТМА у пациентки безусловно послужила беременность. Данный случай иллюстрирует мозаичность клинической картины ввиду развития полисиндромного комплекса и сложности диагностики ТМА в акушерской практике. Показательным является тот факт, что при своевременном выявлении, родоразрешении и проведении адекватной терапии ТМА (плазмообмен, введение препарата экулизумаб), удалось избежать перинатальных потерь и существенного снижения качества жизни для женщины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время критерии установления диагноза ТМА значительно расширены [3]. Данную патологию следует исключать у всех пациентов, у которых выявляется сочетание тромбоцитопении и анемии. Своевременная диагностика ТМА определяет специфическую тактику лечения, радикально отличающуюся от подходов терапии тяжелых форм преэклампсии и HELLP-синдрома [3; 8]. Обследование пациенток группы высокого риска на дефицит ADAMTS-13 и определение уровней ингибитора этого фермента позволит провести специфическую профилактику ожидаемых осложнений во время последующих беременностей, а также определить показания для досрочного родоразрешения при развитии начальных симптомов данного осложнения во время гестации. Этот факт открывает широкие перспективы для изучения ТМА в контексте как физиологических изменений гемостаза во время беременности, так и плацентарных акушерских осложнений. Введение глюкокортикоидов не предотвращает полностью развитие патологического процесса, а лишь кратковременно улучшает клиническую картину, создавая условия для более успешного родоразрешения [3]. Терапией выбора при ТМА является применение плазмообмена, который наряду с рекомбинантными гуманизированными моноклональными антителами класса IgG к C5 компоненту комплемента (препарат экулизумаб) снижает риск развития терминальной почечной недостаточности и материнской смертности [11; 12; 13].

Список литературы

1. Fakhouri F, Vercel C., Fremieux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 2100–2106. DOI: 10.2215/CJN.13121211.
2. Fakhouri F, Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN.* 2010; 21(5): 859–867.
3. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Гадаева З.К., Макацария А.Д. Значение тромботической микроангиопатии в патогенезе акушерских осложнений. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9(1): 62–71. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71. [Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Gadaeva Z.K., Makatsaria A.D. The significance of thrombotic microangiopathy in the pathogenesis of obstetric complications. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2015; 9(1): 62–71. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.062-71 (in Russian).]
4. Kentouche K., Voigt A., Schleussner E. et al. Pregnancy in Upshaw-Schulman syndrome. *Hamostaseologie.* 2013; May 29; 33(2): 144–8.
5. Gaudet L., Ferraro Z.M., Wen S.W., Walker M. Maternal Obesity and Occurrence of Fetal Macrosomia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 640291. DOI: 10.1155/2014/640291.
6. Torok T.J., Holman R.C., Chorba T.L. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States—analysis of national mortality data, 1968–1991. *Am. J. Hematol.* 1995; 50: 84–90.
7. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016; 20(2): 68–80. [Kozlovskaya N.L., Korotchayeva Yu.V., Bobrova L.A., Shilov E.M. Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome: the first Russian experience in diagnosis and treatment. *Nephrology.* 2016; 20(2): 68–80 (in Russian).]
8. Батюшин М.М. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности и HELLP-синдром. Вопросы дифференциальной диагностики. *Клиническая нефрология.* 2015; 2-3: 46–51. [Batyushin M.M. Atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy and HELLP-syndrome. Questions of differential diagnosis. *Clinical nephrology.* 2015; 2-3: 46–51 (in Russian).]
9. Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome). *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2001; 184: 1332–9.
10. Katz V.L., Farmer R., Kuler J.A. Preeclampsia into eclampsia: Towards a new paradigm. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 2000; 182: 1389–94.
11. Figueroa J.E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991; 4(3): 359–395.
12. Walport M.J. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(14): 1058–66. DOI: 10.1056/NEJM200104053441406.
13. Rother R.P., Rollins S.A., Mojciak C.F. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature Biotech.* 2007; 25(11): 1256–64. DOI: 10.1038/nbt1344.

УДК 616.34

М.М. Гурова,

*д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии
с курсом детских хирургических болезней
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»*

Е.А. Проценко,

*студентка Медицинского института
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»*

M.M. Gurova,

*Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department
of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgical Diseases,
Belgorod National Research University*

E.A. Procenko,

*Student, the Medical Institute, Belgorod National
Research University*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ, ПРОВОДИМАЯ ТЕРАПИЯ

GASTROINTESTINAL TRACT FUNCTIONAL DISORDERS IN CHILDREN UNDER 1 YEAR IN BELGOROD REGION: PREVALENCE, PREDICTING FACTORS AND THERAPY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Гурова Маргарита Михайловна, д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 308036, г. Белгород, ул. Губкина, д. 44

Тел.: +7 (910) 217-51-34

e-mail: itely@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 17.05.2017

Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Margarita Gurova, Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgical Diseases, Belgorod National Research University

Address: 44, Gubkina str., Belgorod, 308036, Russia

Tel.: +7 (910) 217-51-34

e-mail: itely@mail.ru

The article received: May 17, 2017

The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Проводилась оценка распространенности и predisposing факторов возникновения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей первого года жизни в Белгородской области на основании анкетирования 348 женщин, имеющих детей в возрасте от 1 года до 4 лет. Основные разделы анкеты касались особенностей течения беременности, родов, характера вскармливания, назначения антибиотиков на первом году жизни, характера гастроэнтерологических жалоб, рекомендованной терапии. По данным анкетирования гастроэнтерологические жалобы присутствовали у 82,8% (288) детей. Среди функциональных нарушений у детей первого года жизни наиболее часто выявлялись синдром срыгивания (18,3%), младенческие кишечные колики (74,4%) и запоры (33%). Среди predisposing факторов были выявлены отягощенное течение беременности и родов (31,3% и 25,3% соответственно), особенности вскармливания (позднее прикладывание к груди и раннее прекращение грудного вскармливания до 3 месяцев жизни у 44% и 29,8% соответственно), назначение антибиотикотерапии в первые месяцы жизни – 23,6%.

Abstract. We analyzed estimated the prevalence and predisposing factors of gastrointestinal tract functional diseases in children under 1 year in Belgorod Region. The survey involved 348 women with children aged 1 to 4 years. The main sections of the questionnaire dealt with the pregnancy, delivery and feeding details, antibiotics prescription in 1st year, the gastroenterological complaints and therapy. The functional disorders in children included regurgitation syndrome (18.3%), infant intestinal colic (74.4%) and constipation (33%). Predisposing factors were problematic pregnancy and delivery (31.3% and 25.3%, respectively), feeding (late breastfeeding and early termination of breastfeeding up to 3 months of life in 44% and 29.8%, respectively), antibiotic therapy in the first months of life – 23.6%.

Ключевые слова. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, анкетирование, кишечные колики, синдром срыгивания, запоры.

Keywords. Functional diseases of the gastrointestinal tract, questioning, intestinal colic, regurgitation syndrome, constipation.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ФЗ ЖКТ) являются наиболее распространенными патологическими состояниями у детей раннего возраста, которые диагностируются, по данным различных авторов, в 75–90% случаев [1; 2; 3; 4]. Такая высокая встречаемость во многом обусловлена анатомо-физиологическими особенностями, процессами адаптации нервной и пищеварительной систем к быстро меняющимся потребностям растущего организма [5]. Согласно Римским критериям IV (раздел G) к функциональным нарушениям ЖКТ у детей раннего возраста относятся срыгивания у младенцев, синдром руминации у младенцев, синдром циклической рвоты, колики новорожденных, функциональная диарея, дисхезия у младенцев, функциональные запоры. Среди перечисленных состояний наиболее часто диагностируются срыгивания у младенцев, колики и функциональные запоры [6; 7].

Несмотря на то что ФЗ ЖКТ являются возраст-зависимыми и в большинстве случаев проходят к 12 месяцам жизни ребенка, показана взаимосвязь ФЗ ЖКТ в раннем возрасте и хронических заболеваний в более старшем возрасте. Так Gold B.D. (2006) и Orenstein S.R. (2006) отметили, что дети со срыгиваниями в анамнезе составляют группу риска по развитию хронического гастродуоденита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также пищевода Барретта в более старшем возрасте [8]. Сходные данные приводят Canivet C. (2000) и Savino F. (2005), наблюдавшие в течение 10 лет детей, которым был поставлен диагноз младенческих колик на первом году жизни. В этой группе пациентов чаще выявлялись аллергические заболевания и абдоминальный болевой синдром, который, несмотря на функциональный характер, в $\frac{2}{3}$ случаев требовал стационарного лечения [9; 10].

Приведенные данные подчеркивают значимость проблемы, в связи с чем изучение частоты распространения ФЗ ЖКТ и предрасполагающих факторов позволяют определить основные направления профилактических мероприятий. Значительную помощь в изучении проблемы ФЗ ЖКТ оказывает применение метода анкетирования, который дает следующие преимущества: 1) вовлечение в исследование значительного числа респондентов; 2) включение в анкету широкого круга обсуждаемых вопросов; 3) возможность оценить отношение родителей к проблеме ФЗ ЖКТ и их готовность к выполнению рекомендаций врача [11].

Цель исследования – изучить по данным анкетирования распространенность функциональных заболеваний ЖКТ у детей первого года жизни Белгородской области, предрасполагающие факторы развития и наиболее частые рекомендации врачей-педиатров детям с данной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено анкетирование 348 женщин, имеющих детей в возрасте от 1 года до 4 лет. Основные разделы анкеты включали вопросы, касающиеся особенностей течения беременности, родов, характера вскармливания и сроков введения прикормов, применения антибактериальных препаратов на первом году жизни, характера гастроэнтерологических жалоб и медикаментозных и немедикаментозных методов их коррекции.

Критерии включения в исследование: женщины, имеющие детей раннего возраста, родившихся на сроке 38–41 недели гестации, давшие добровольное согласие на обработку полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования соотношение мальчиков и девочек в исследуемой группе составило 1:1 47,7% (166) мальчиков и 52,3% (82) девочек. Было показано, что гастроэнтерологические жалобы у детей выявлялись в 82,8% (288) случаев.

При оценке возможных неблагоприятных антенатальных факторов, предрасполагающих к развитию ФЗ ЖКТ (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, нерациональное питание беременной, а в последующем и кормящей женщины, характер родов), были получены следующие данные. Согласно результатам анкетирования, 64,1% (213) женщинам были даны рекомендации по рациональному питанию во время беременности и после родов, 35,9% (135) респонденток отрицали свою информированность по данному вопросу. Несмотря на полученные рекомендации, 24,7% (55) женщин признались, что они их проигнорировали. В то же время 91,7% (319) респонденток принимали витаминно-минеральные комплексы во время беременности.

По данным акушерско-гинекологического анамнеза выяснено, что у 31,3% (109) женщин наблюдались различные патологические состояния во время беременности. Наиболее часто выявлялись гестозы – у 21,1% женщин, более чем в половине случаев (51,3%) у будущих матерей диагностирована железодефицитная анемия, внутриутробная гипоксия плода документирована в 38,5% случаев. При оценке характера течения родов показано, что каждый четвертый ребенок (88 (25,3%) рожден путем кесарева сечения, из них 12% (42) – по экстренным показаниям. Оперативный характер родов негативно влияет на адаптивные возможности организма в раннем неонатальном периоде и приводит к нарушению процессов колонизации кишечника и формированию кишечного микробиома [4].

Большое значение для становления функционирования пищеварительного тракта и кишечного



Рис. 1. Время первого прикладывания ребенка к груди по данным анкетирования

микробиома имеет раннее, в течение 30 минут после рождения, прикладывание ребенка к груди. По результатам анкетирования только 56% (195) детей получили грудное молоко в первые 30 минут жизни (рис. 1). Наиболее частой причиной позднего прикладывания ребенка к груди являлось нахождение роженицы в отделении реанимации после оперативного родоразрешения.

При оценке продолжительности грудного вскармливания (рис. 2) было показано, что наряду с тем, что 50,6% (176) женщин продолжали грудное вскармливание до 12 месяцев и дольше, сохранялся относительно высокий процент раннего прекращения грудного вскармливания (до 3 месяцев жизни ребенка) – 29,8% (104) матерей.

- До 3 мес.
- До 6 мес.
- ▨ До 12 мес.
- После 12 мес.
- ▨ Не получал грудное молоко

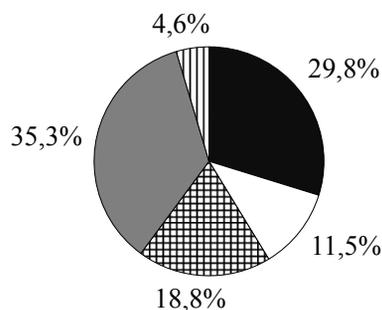


Рис. 2. Продолжительность грудного вскармливания



Рис. 3. Назначение антибактериальной терапии детям в зависимости от возраста

Среди причин раннего отказа от грудного вскармливания женщины отмечали следующие: гипогалактию, полную потерю молока на фоне стрессовых ситуаций и отказ от грудного вскармливания с целью сохранения эстетической красоты молочных желез.

К факторам, негативно влияющим на состояние формирующегося кишечного микробиома и функционирование ЖКТ, относится применение

антибиотиков [12; 13]. Как показали результаты анкетирования, уже на первом месяце жизни антибактериальные препараты были назначены 12,9% (28) детей. В дальнейшем число детей, получавших эту группу препаратов, неуклонно увеличивалось: в 2 раза во втором полугодии жизни (23,6%) и в 5 раз к трем годам жизни (55,5%) (рис. 3).

Среди функциональных нарушений у детей первого года жизни наиболее часто выявлялись синдром срыгивания, младенческие кишечные колики и запоры.

Синдром срыгивания, характеризующийся обильными срыгиваниями, вызывающими беспокойство у родителей, встречался у 18,3% (64) детей, что сопоставимо с результатами других авторов [14]. За медицинской помощью для уменьшения частоты и выраженности срыгиваний были вынуждены обратиться 56,25% (36) родителей. В то же время значительный процент респондентов искали помощи среди родных – 32,8% (21), в Интернете – 4,7% (3) и среди знакомых, чьи дети имели сходную проблему – 6,25% (4). Медицинская помощь в лечении срыгиваний наиболее часто включала назначение постуральной терапии – в 42,2% случаев и лечебного питания (антирефлюксные смеси) – 57,8% случаев.

Кишечные колики, по мнению матерей, встречались у 74,4% (259) детей, характеризовались кратковременностью клинических проявлений с исчезновением жалоб после 3 месяцев жизни. За медицинской помощью обращались 67,2% (174) семей, 21,6% (56) родителей воспользовались советами старшего поколения, друзей и знакомых, ответы в сети Интернет искали 211,2% (29) случаев. В 31,7% (82) положительный эффект был получен на фоне коррекции питания (замена базовой смеси на кисломолочную проводилась в 8,5% (22) случаев, на смеси с высокой степенью гидролиза сывороточного белка – в 4,2% (11) случаев). В качестве лекарственной терапии наиболее часто назначались препараты симетикона и другие

пеногасители – 69,1% (179) детей, препараты лактазы – 8,1% (21), в 6,2% (16) случаев родители самостоятельно применяли укропную воду.

Функциональные запоры выявлялись у 33% (115) детей. За медицинской помощью обращались 57,4% (66) родителей. В 328,7% (33) случаев советы были получены от родственников, друзей и знакомых, в 13,9% (16) случаев источником информации послужил Интернет. Положительный эффект на диетотерапию был показан у 41,7% (48) детей, в 27,8% (32) случаев женщины давали детям препараты лактулозы, 3,5% (4) ребенка получали препараты лактазы. У детей на искусственном вскармливании в 10/8,7% случаев эффективным оказался перевод на адаптированные кисло-молочные смеси. В 9,6% (11) случаев родители использовали симптоматическую терапию в виде клизм.

ВЫВОДЫ

На основании анкетного опроса 384 матерей детей от 1 года до 4 лет была показана высокая частота выявления гастроэнтерологических жалоб – в 82,8% случаев. Среди функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта наиболее часто встречались срыгивания у младенцев (18,3%), кишечные колики (74,4%) и функциональные запоры (33%).

Среди факторов, предрасполагающих к развитию функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта, были выявлены: отягощенное течение беременности (31,3%) и родов (оперативное родоразрешение – 25,3%), особенности вскармливания (позднее прикладывание к груди и раннее прекращение грудного вскармливания до 3 месяцев жизни у 44% и 29,8% соответственно), назначение антибиотикотерапии в первые месяцы жизни.

За медицинской помощью в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта обращались 2/3 пациентов, тогда как 1/3 родителей прислушивалась к мнению родственников или искала советов в Интернете. В лечении функциональной патологии у детей раннего возраста применение диетотерапии оказалось наиболее эффективной у пациентов с синдромом срыгиваний (57%) и запорами (41,7%), тогда как в случае кишечной колики – только в 31,7% случаев.

Список литературы

1. Рыбкина Н.Л. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей первого года жизни: причины, клинические проявления, современные подходы к коррекции. *Вестник современной клинической медицины*. 2016; 9(2): 70–76.
2. [Rybikina N.L. Functional disorders of the digestive system in children of the first year of life: causes, clinical manifestations, modern approaches to correction. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2016; 9(2): 70–76 (in Russian).]
3. Козловский А.А. Функциональные нарушения пищеварения у детей раннего возраста. *Проблемы здоровья и экологии*. 2014; 4(42): 7–13.
[Kozlovskij A.A. Functional digestive disorders in young children. *Problems of health and ecology*. 2014; 4(42): 7–13 (in Russian).]
4. Григорьев К.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей первых месяцев жизни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 1(101): 74–79.
[Grigoriev K.I. Functional disorders of the gastrointestinal tract in children of the first months of life. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014; 1(101): 74–79 (in Russian).]
5. Vandenas Y., Abkari A., Bellaiche M., Benninga M. etc. Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015; 61(5): 531–537.
6. Rajindrajith S., Devanarayana N.M. Functional gastrointestinal diseases in children: Stepping out of the box. *Sri Lanka J. of Child Health*. 2013; 42: 65–69.
7. Кильдиярова Р.Р. Диетологическая профилактика заболеваний и функциональных расстройств пищеварения у детей Дома ребенка г. Ижевска. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10(5): 29–35.
[Kildijarova R.R. Dietary prevention of diseases and functional disorders of digestion in children at the orphanage in Izhevsk. *Questions of practical pediatrics*. 2015; 10(5): 29–35 (in Russian).]
8. Новикова В.П., Власова Т.М., Уразгалиева И.А., Бурцева Т.И. Эффективность лечения запоров у детей первого года жизни. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2012; 1: 24–26.
[Novikova V.P., Vlasova T.M., Urazgalieva I.A., Burtseva T.I. The effectiveness of treatment of constipation in children of the first year of life. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2012; 1: 24–26 (in Russian).]
9. Gold B.D. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? *Am. J. Gastroenterol*. 2006; 101(3): 641–644.
10. Canivet C., Jakobsson I., Hagander B. Infantile colic. Follow-up at four years of age: still more «emotional». *Acta Paediatr*. 2000; 89(1): 13–17.
11. Savino F. Prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94(449): 129–132.
12. Жихарева Н.С. Комплаенс при детских кишечных коликах. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2013; 2: 15–19.
[Zhikhareva N.S. Compliance with children's intestinal colic. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2013; 2: 15–19 (in Russian).]

12. Пырьева Е.А., Дронова В.И. Современные подходы к оптимизации вскармливания детей первого года жизни. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10(5): 130–132.
[Pyrieva E.A., Dronova V.I. Modern approaches to optimizing the feeding of children of the first year of life. *Questions of modern pediatrics*. 2011; 10(5): 130–132 (in Russian).]
13. Saps M. Ecology of Functional Gastrointestinal Disorders. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 47(5): 684–687.
14. Богданова Н.М. Функциональные нарушения пищеварения у младенцев: причины возникновения, отдаленные последствия и возможности диетотерапии. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2013; 2: 7–10.
[Bogdanova N.M. Functional disturbances in digestion in infants: the causes of the onset, long-term consequences and the possibilities of diet therapy. *Consilium Medicum. Pediatrics*. 2013; 2: 7–10 (in Russian).]
15. Benninga M.A., Nurko S., Faure C., Hyman P.E. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1443–1455.
16. Баранова А.А., Тутельян В.А. (ред.). Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России; 2010: 68.
[Baranova A.A., Tuteliyan V.A. (eds). The National Program for the Optimization of the Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2010: 68 (in Russian).]
17. Di Lorenzo C. Impact of early life events on pediatric functional gastrointestinal disorders. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 57(1): 15–18.
18. Hyman P.E., Fleisher D.R. Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1997; 25(1): 11–12.
19. Nurko S., Di Lorenzo C. Functional Abdominal Pain: Time to Get Together and Move Forward. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 47(5): 679–680.
20. Shalaby T.M., Kelsey S.F., Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101(3): 628–640.
21. Van Tilburg M., Rouster A., Silver D., Pellegrini G. et al. Development and validation of a Rome III Functional Gastrointestinal Disorders Questionnaire for Infants and Toddlers. *J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016; 62(3): 384–386.

УДК 616.329-002.2-02:616.33-008.17:616.379-008.64]-
031.14-092(045)

М.А. Куницына,
д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной
терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Е.И. Кашкина,
д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной
терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Т.М. Семикина,
соискатель кафедры госпитальной терапии лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
имени В.И. Разумовского» Минздрава России

Е.В. Жукова,
соискатель кафедры госпитальной терапии лечебного
факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
имени В.И. Разумовского» Минздрава России

M.A. Kunitsyna,
Doctor of Medicine Sciences, Professor, Department
of Hospital Treatment of the Faculty of General Medicine,
Razumovsky Saratov State Medical University

E.I. Kashkina,
Doctor of Medicine Sciences, Professor, Department
of Hospital Treatment of the Faculty of General Medicine,
Razumovsky Saratov State Medical University

T.M. Semikina,
Doctoral Candidate, Department of Hospital Treatment
of the Faculty of General Medicine, Razumovsky
Saratov State Medical University

E.V. Zhukova,
Doctoral Candidate, Department of Hospital Treatment
of the Faculty of General Medicine, Razumovsky
Saratov State Medical University

СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ФАКТОРЫ РИСКА И ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ

DIABETES MELLITUS AND COMORBID GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: RISK FACTORS AND DYNAMICS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Семикина Татьяна Михайловна, соискатель кафе-
дры госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разу-
мовского» Минздрава России
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
Тел.: +7 (917) 317-31-16
e-mail: pelagia83@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 23.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Tatiana Semikina, Doctoral Candidate, Department of Hospital
Treatment of the Faculty of General Medicine, Razumovsky Saratov
State Medical University
Address: 112, Bolshaya Kazachia str., Saratov, 410012, Russia
Tel.: +7 (917) 317-31-16
e-mail: pelagia83@mail.ru
The article received: May 23, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Анализировалась динамика формирования сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и сахарного диабета 2 типа. Обследовано 216 человек с официально установленным диагнозом сахарного диабета 2 типа в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Установлено, что при сочетанном течении заболеваний развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в 57,8% случаев предшествовало наличие сахарного диабета 2 типа, у 31,0% больных сахарный диабет 2 типа дебютировал на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и в 11,2% случаев оба заболевания возникали одновременно в течение года. Показано, что сроки манифестации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у конкретного больного сахарным диабетом 2 типа определяются выраженностью синдрома вегетативной дистонии и количеством факторов риска, способствующих развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Abstract. We analyzed the dynamics of comorbid gastroesophageal reflux disease and type 2 diabetes mellitus. The study involved 216 patients with diagnosed type 2 diabetes mellitus combined with gastroesophageal reflux disease. We found that in 57.8% of the cases type 2 diabetes mellitus preceded gastroesophageal reflux disease, in 31.0%

of the cases, type 2 diabetes mellitus debuted following gastroesophageal reflux disease and in 11.2% of the cases both diseases were diagnosed concurrently within a year. We showed that the time of gastroesophageal reflux disease manifestation for any particular type 2 diabetes mellitus patient are determined by the severity of vegetative dystonia syndrome and the number of risk factors provoking gastroesophageal reflux disease.

Ключевые слова. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет, сочетанное течение.

Keywords. Gastroesophageal reflux, diabetes mellitus, comorbidity.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения. В мире 6,6% взрослого населения страдает СД2, и с каждым годом растет число заболевших [1–3]. В настоящее время установлено, что СД2 входит в число факторов риска развития различных патологических состояний и заболеваний. В частности, имеются данные, что функциональные изменения со стороны пищевода и гастродуоденальной зоны у больных СД2 встречаются в 70–80% случаев, а органическая патология – у 40% [4–8]. Однако если частота сочетанного течения СД2 и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) достаточно полно отражена в научной литературе, то динамика формирования данного полиморбидного состояния изучена недостаточно. Требуется детальный анализ факторов, способствующих быстрому развитию ГЭРБ на фоне СД2 с целью разработки профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития данного сочетания заболеваний.

Цель исследования – проанализировать динамику формирования ГЭРБ у больных СД2 и выявить факторы риска, способствующие быстрому развитию данного сочетания заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализировались анамнестические, клинические данные у 216 человек с официально установленным диагнозом СД2 в сочетании с ГЭРБ. Диагноз СД2 формировался согласно критериям, рекомендуемым ВОЗ (1999–2011) [9–10]. Показатели углеводного обмена: гликемический про-

филь, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) оценивали на анализаторе IMX фирмы Abbot (США) стандартизированными наборами. Диагностика ГЭРБ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (2014) [11]. Средняя длительность сочетанного течения заболеваний составила от 1 года до 10 лет, возраст обследованных $48,6 \pm 5,4$ года. Наличие синдрома вегетативной дистонии оценивалось с помощью опросника А.М. Вейна (2003) [12]. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа программы Microsoft Excel. Признаки, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$, для проверки нулевой гипотезы применяли t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе тщательно собранного анамнеза, изучения амбулаторных карт, выписок из историй болезни были выявлены соотношения в динамике формирования сочетанного течения СД2 и ГЭРБ (табл. 1). Анализируя представленные в таблице данные, в целом можно отметить, что развитие ГЭРБ на фоне СД2 встречалось значительно чаще и составило 57,8%, в то время как СД2 у больных ГЭРБ формировался в 31,0% случаев. У 11,2% пациентов симптомы ГЭРБ и СД2 в течение года появлялись одновременно. При детальном рассмотрении полученных результатов наблюдаются определенные закономерности в развитии ГЭРБ у больных СД2. Так, в первые два года после постановки диагноза СД2 симптомы ГЭРБ отмечали 28,8% обследованных, в течение последующих 2–4 лет болезни – 34,4%, в период существования СД2 от 4 до 6 лет – 16,0%.

Таблица 1

Динамика формирования сочетанного течения сахарного диабета 2 типа и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Группы обследованных	n	Сроки постановки диагноза, лет				
		2 года абс. (%)	2–4 года абс. (%)	4–6 лет абс. (%)	6–8 лет абс. (%)	8–10 лет абс. (%)
Развитие ГЭРБ на фоне СД2	125	36 (28,8)	43 (34,4)	20 (16,0)	16 (12,8)	10 (8,0)
Развитие СД2 на фоне ГЭРБ	67	7 (10,4)*	13 (19,4)	10 (14,9)	17 (25,3)*	20 (29,8)*
Одновременное развитие СД2 и ГЭРБ	24	24 (11,1)				

Примечание: * Достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

**Динамика формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
с учетом факторов риска у больных сахарным диабетом 2 типа**

Группы обследованных	n	Сроки развития, m				
		2 года	2–4 года	4–6 лет	6–8 лет	8–10 лет
Развитие ГЭРБ на фоне СД	125	6,3±0,8	6,0±1,2	4,2±1,8	3,1±1,1*	2,8±1,4*
Одновременное развитие СД2 и ГЭРБ (в течение года)	24	m=7,1±1,3*				

Примечание: * Достоверность различий с первыми 2 годами болезни.

При длительности СД2 более 6 лет частота развития ГЭРБ составляла 8–12%.

Таким образом, согласно полученным данным наиболее неблагоприятным периодом для развития ГЭРБ у больных СД2 являются первые четыре года болезни. По нашим данным, в эти сроки риск развития ГЭРБ составляет 63,2%. При развитии СД2 на фоне ГЭРБ наблюдается обратная тенденция. С увеличением длительности ГЭРБ возрастает и риск появления СД2. Так, на фоне диагностированной ГЭРБ в первые два года болезни СД2 был выявлен в 10,4% случаев, после 10 лет болезни – у 29,8% обследованных. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить не влиянием ГЭРБ на риск развития СД2, а увеличением возраста больных.

Рассматривая СД2 как фактор риска развития на его фоне ГЭРБ, закономерно встает вопрос, почему у 28,8% обследованных данная патология формируется в первые два года болезни, в то время как в 8–12% случаев после существования СД2 более 6 лет. Можно предположить, что сроки манифестации ГЭРБ у больных СД2 определяются не только его наличием, но и влиянием уже имеющихся у больных факторов риска развития ГЭРБ. К факторам риска развития данной патологии в настоящее время относят: грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ожирение, психоэмоциональный стресс, курение, злоупотребление алкоголем и кофе, прием медикаментов, подавляющих перистальтику пищевода и снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС). К факторам риска также относят причины, повышающие внутрибрюшное давление: беременность, ожирение, ношение тугих одежды, метеоризм, запоры, подъем тяжестей [13–15].

Наличие перечисленных факторов устанавливалось у наших пациентов в ходе тщательно собранного анамнеза, а полученные данные были сведены в таблицу 2.

В данной таблице *m* указывает на среднее количество факторов риска. Как следует из таблицы, максимальное количество факторов риска развития ГЭРБ регистрировалось при одновременной манифестации заболеваний и составило 7,1±1,3. При развитии ГЭРБ в первые два года существования СД2 регистрировалось 6,3±0,8 факторов риска, на фоне манифестации ГЭРБ у больных с длительностью СД2 2–4 года отмечалось 6,0±1,2 факторов и при развитии ГЭРБ у больных СД2 длительностью более 8 лет обнаруживалось не более 2,8±1,4 факторов.

Суммируя полученные данные, можно констатировать, что наличие СД2 способствует развитию ГЭРБ, а конкретные сроки манифестации данной патологии зависят от количества факторов риска, способствующих ее развитию.

Не менее важным результатом, установленным в ходе настоящего исследования, является наличие выраженного синдрома вегетативной дистонии (СВД) при развитии ГЭРБ у больных СД2 в первые годы его существования или при одновременном развитии коморбидного состояния (табл. 3).

Согласно опроснику А.М. Вейна у здоровых лиц сумма баллов не должна превышать 15 усл. ед. Однако, как следует из таблицы, независимо от сроков манифестации ГЭРБ, у больных СД2 имеются признаки синдрома вегетативной дистонии различной степени выраженности. Можно также отметить следующую закономерность. Чем раньше манифестирует ГЭРБ у больных СД2, тем более выражен СВД.

Таблица 3

Выраженность синдрома вегетативной дистонии в зависимости от сроков формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне сахарного диабета 2 типа

Группы обследованных	n	Сроки формирования, усл. ед.				
		2 года	2–4 года	4–6 лет	6–8 лет	8–10 лет
Развитие ГЭРБ на фоне СД2	125	47,2±2,8	30,4±1,6	27,2±1,8	25,4±1,6	21,3±1,7
Одновременное развитие СД2 и ГЭРБ (в течение года)	24	СВД=54,2±2,6				

Максимальные его значения регистрировались у больных при одновременной манифестации ГЭРБ и СД2 и составили $54,2 \pm 2,6$ усл. ед. из 76 возможных по опроснику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При сочетанном течении заболеваний развитию ГЭРБ в 57,8% случаев предшествовало наличие СД2, у 31,0% больных СД2 дебютировал на фоне ГЭРБ и в 11,2% случаев оба заболевания возникали одновременно в течение года.

2. Сроки манифестации ГЭРБ у конкретного больного СД2 определяются выраженностью синдрома вегетативной дистонии и количеством факторов риска, способствующих развитию ГЭРБ.

Список литературы

1. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр сахарного диабета – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. *Сахарный диабет*. 2005; 2: 2–5.
[Suntsov Yu.I., Dedov I.I. State diabetes registry – the main information system to calculate the economic costs of the state diabetes and their prediction. *Diabetes*. 2005; 2: 2–5 (in Russian).]
2. Болотская Л.Л., Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011; (1): 15–19.
[Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Suntsov Yu.I., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes*. 2011; (1): 15–19 (in Russian).]
3. Inzucchi S.E., Bergstral R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(1): 140–149. DOI: 10.2337/dc14-2441.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Медицинское информационное агентство; 2011: (1): 3–24.
[Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes mellitus: acute and chronic complications. Moscow: Medical information Agency; 2011: (1): 3–24 (in Russian).]
5. Корнеева Н.В., Федорченко Ю.Л. Факторы риска возникновения ГЭРБ при сахарном диабете. Проблемы и перспективы современной науки. Том 3. № 1. Межвузовский сборник научных работ с материалами трудов участников 4-й международной телеконференции «Фундаментальные науки и практика». Томск: Крокос; 2011: 39.
[Korneeva N.V., Fedorchenko Yu.L. Risk Factors for GERD in diabetes mellitus. Problems and prospects of modern science. Volume 3. No. 1. Interuniversity collection of scientific works, materials of works of participants of 4-th international teleconference on “Fundamental science and practice”. Tomsk: Crocus; 2011: 39 (in Russian).]
6. Nasseri-Moghaddam S. et al. Epidemiological study of gastro-oesophageal reflux disease: reflux in spouse as a risk factor. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 144–153.
7. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocr. Pract.* 2009; 15(6): 541–559.
8. Кахраманова Д.А. Сочетание ГЭРБ с сахарным диабетом 2 типа: особенности течения и возможности раннего выявления осложнений. М.; 2012: 23.
[Kahramanova D.A. Combination of GERD with diabetes mellitus type 2: peculiarities and possibilities of early detection of complications. Moscow; 2012: 23 (in Russian).]
9. World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of diabetes. Mellitus and Its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes Mellitus. Geneva. World Health Organization. 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
10. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization. 2011 (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).
11. Ивашкин В.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М.; 2014: 23.
[Ivashkin V.T. Gastroesophageal reflux disease. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. Russian gastroenterological Association. M.; 2014: 23 (in Russian).]
12. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА; 2003: 752.
[Wayne A.M. Autonomic disorders: clinical picture, diagnosis and treatment. Moscow: MIA; 2003: 752 (in Russian).]
13. Турукин С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: медико-социальные и психовегетативные аспекты поддерживающей терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2004.
[Turukin S.V. Gastroesophageal reflux disease: medical, social and psycho-vegetative aspects of maintenance therapy. Abstract. Diss. PhD. Saratov; 2004 (in Russian).]
14. Чернин В.В., Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: состояние и перспективы решения проблемы. Методические рекомендации для врачей. Тверь; М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010: 48.
[Chernin V.V., July G.S., Sekareva E.V. Gastroesophageal reflux disease: current state and prospects of solving the problem. Guidelines for doctors. Tver; Moscow; MEDPRAKTIKA-M; 2010: 48 (in Russian).]
15. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108: 308–328.

УДК 616-71.248

А.А. Лебеденко,
д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
детских болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

О.Е. Семерник,
канд. мед. наук, ассистент кафедры детских болезней
№ 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Е.Б. Тюрина,
врач-педиатр педиатрического отделения клиники
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава России

A.A. Lebedenko,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Children's
Diseases Department № 2, Rostov State
Medical University

O.E. Semernik,
Candidate of Medical Sciences, Assistant at Children's
Diseases Department № 2, Rostov State
Medical University

E.B. Tyurina,
Pediatrician, Pediatric Department, the Clinic,
Rostov State Medical University

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF EXTERNAL RESPIRATION FUNCTION METHODS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Семерник Ольга Евгеньевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры детских болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 176
Тел.: +7 (918) 569-26-81
e-mail: semernick@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 12.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Olga Semernik, Candidate of Medical Sciences, Assistant at Children's Diseases Department № 2, Rostov State Medical University
Address: 176, Pushkinskay str., Rostov-on-Don, 344022, Russia
Tel.: + 7 (918) 569-26-81
e-mail: semernick@mail.ru
The article received: May 12, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. В статье проводится сравнение возможностей современных методов исследования функции внешнего дыхания, таких как пикфлоуметрия, спирометрия и бодиплетизмография, в диагностике синдрома бронхиальной обструкции у детей с бронхиальной астмой.

Abstract. The article compares the capabilities of modern external respiration function tests, such as peakflowmetry, spirometry and bodipletizomography, in diagnosing bronchial obstruction syndrome in children with bronchial asthma.

Ключевые слова. Диагностика, бронхиальная астма, дети.

Keywords. Diagnostics, bronchial asthma, children.

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие медицинской науки и практики обуславливает насущную потребность в проведении клинических исследований, направленных на поиск наиболее действенных, но в то же время экономичных методов диагностики и лече-

ния заболеваний. В особенности это относится к такому широко распространенному заболеванию, как бронхиальная астма (БА). По данным Российского респираторного общества распространенность этого заболевания среди детей в нашей стране составляет от 5,6 до 12,1% [1]. Ранняя диагностика БА является весьма актуальной проблемой, так как

эффективность проводимого лечения на поздних стадиях заболевания при появлении выраженных симптомов болезни существенно снижается. Однако диагностика БА нередко вызывает определенные трудности у практикующих врачей в связи с многообразием клинических проявлений, особенностями течения у разных пациентов, нередким сочетанием с другой соматической патологией [2]. Наиболее часто встречается гиподиагностика БА у детей, приводящая к несвоевременному назначению базисной терапии, прогрессированию заболевания и ранней инвалидизации пациентов.

При этом в диагностике данного заболевания используется целый ряд методов: оценка анамнеза и клинических симптомов; функциональные методы исследования (пикфлоуметрия, спирография, бодиплетизмография и др.), позволяющие оценить степень нарушения функции внешнего дыхания; а также аллергологические методы для определения факторов риска и триггеров [3].

Скрининговым методом выявления нарушений функции внешнего дыхания является пикфлоуметрия (англ. Peak Flow) – это метод функциональной диагностики для определения пиковой объемной скорости форсированного выдоха. Пикфлоуметрия – это важный метод диагностики и контроля БА, позволяющий мониторировать состояние бронхов, определять обратимость бронхиальной обструкции, оценивать тяжесть течения заболевания, наличие гиперреактивности бронхов, прогнозировать обострения и оценивать эффективность проводимой терапии [3]. Кроме того, это наиболее доступный метод исследования, выполнение которого возможно не только в кабинете врача, но и в домашних условиях, что позволяет осуществлять самостоятельный контроль над заболеванием пациентом. Однако диагностические возможности этого метода несколько ограничены, так как с помощью пикфлоуметрии нельзя оценить такие важные характеристики респираторной функции, как бронхиальная проходимость, воздухонаполненность, изменение эластических свойств легочной ткани.

Еще одним информативным методом для оценки функции внешнего дыхания у детей является спирометрия, на сегодняшний день это наиболее распространенный метод оценки вентиляционной функции легких. Данный метод исследования является объективным методом выявления обструкции бронхов и признан золотым стандартом диагностики и мониторинга респираторных нарушений. Однако определяемые по спирограмме потокообъемные величины не всегда объективно характеризуют состояние дыхательных путей, недооценивают или не выявляют начальные стадии бронхообструкции [4]. Поэтому необходимо проведение дополнительных методов обследования пациентов, страдающих бронхиальной астмой [5].

Более современным методом исследования функционального состояния органов дыхания, позволяющим выявить изменения даже на ранних стадиях заболевания, является бодиплетизмография (БПГ). При БПГ можно оценить все основные объемы и емкости легких, в том числе те, которые не определяются при рутинной спирографии. Данная методика позволяет выявить изменения в дистальных отделах бронхов и установить наличие изменений воздухоносных путей диаметром менее 2 мм. Поэтому использование данного метода в сочетании с клинико-лабораторными данными позволяет диагностировать начальные проявления БА у детей.

Многообразие современных методов исследования функции внешнего дыхания у больных, страдающих БА, ставит перед врачом задачу выбора из них наиболее оптимального и информативного. Поэтому в данной работе предпринята попытка оценить их диагностические возможности при обострении заболевания у детей.

Цель исследования – оценить диагностические возможности современных методов исследования функции внешнего дыхания у детей с обострением БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена на базе детского отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону. В соответствии с задачами исследования было обследовано 132 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет (106 мальчиков и 26 девочек) с БА разной степени тяжести. Диагноз был верифицирован в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2014). Пациенты обследованы в периоде обострения заболевания.

Критерии включения больных были следующие: пациенты с диагнозом БА, установленным не менее чем за 6 месяцев до начала исследования, наличие симптомов бронхиальной обструкции в виде одышки, приступообразного кашля, отсутствие предшествующей обследованию ингаляции бронхолитических препаратов.

Критерии невключения: тяжелое обострение БА, наличие сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы, возраст младше 5 и старше 18 лет.

Степень тяжести приступа БА определяли согласно критериям, приведенным в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2014).

Сбор анамнеза и жалоб осуществляли с использованием анкеты-опросника, специально разработанной для проведения данного исследования. Физикальное обследование включало в себя перкуссию, аускультацию сердца и легких, измерение

систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания.

Также всем детям было проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее пикфлоуметрию, спирографию и бодиплетизмографию. Пикфлоуметрия проводилась с помощью прибора Omron PFM-20 перед приемом ингаляционных препаратов (и не менее чем через 3–4 часа после использования бронходилататора). Форсированный выдох выполнялся трижды, и максимальное значение выбиралось в качестве исходного. Спирографическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Minispig Light, MIR (Италия) согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии» (2013) [6]. БПГ проводилась на бодиплетизмографе PowerCube Body (GANSORN) с ультразвуковым датчиком потока. Процедура обследования соответствовала стандартам бодиплетизмографического исследования.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Исследование проводили с соблюдением этических норм, изложенных в WAME (The World Association of Medical Editors). От всех родителей детей и подростков старше 15 лет было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью набора прикладных программ Microsoft Office 2000 Pro for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997), для статистического анализа применялась компьютерная программа Statistica 6.0. Анализ включал в себя определение средних арифметических величин, коэффициентов корреляции. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции определялась по t-критерию Стьюдента. Достоверным считался результат при $t > 2$, при котором $p < 0,05$ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения больных по степени тяжести БА показал, что у подавляющего числа обследованных отмечалось легкое течение БА (86,37%) и у 18 человек (13,63%) среднетяжелое. При этом средний возраст манифестации заболевания составил $5,47 \pm 0,40$ лет. Подавляющее большинство обследованных пациентов получали базисную терапию (74,25%) и лишь четверть больных (25,75%)

не использовали противовоспалительные препараты. Наиболее часто применялись ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) (74,24%), второе место по частоте использования занимают комбинированные препараты ИГКС и длительно действующих β_2 -адреномиметиков (24,65%); антилейкотриеновые препараты получали 56,06% детей и лишь 2 человека – кромоны (1,51%). Средняя продолжительность базисной терапии составила $2,97 \pm 0,45$ месяцев.

Установлено, что большинство детей имели сопутствующие аллергические заболевания. Аллергический ринит (АР) диагностирован у 91,67% больных. У половины обследованных пациентов имеется указание в анамнезе на атопический дерматит (48,12%), пищевую аллергию (56,18%), менее часто встречались лекарственная аллергия (35,91%) и крапивница (29,58%).

Полученные результаты пикфлоуметрии варьировали у обследованных нами пациентов. Средние значения пиковой скорости выдоха составили $60,76 \pm 4,28$ л/мин. При этом у 76,19% детей ее значения были ниже 80% от физиологических показателей, а у четверти больных (23,81%) оказались в пределах нормы. В то время как у всех обследованных пациентов имелись клинические признаки обострения заболевания (все дети жаловались на затрудненное дыхание, сухой кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку, чувство стеснения в груди, приступы удушья; при перкуссии у всех обследованных отмечался коробочный оттенок легочного звука, а при аускультации – сухие свистящие хрипы с обеих сторон). При этом у пациентов, получающих базисную терапию, средние показатели ПСВ были несколько выше ($67,89 \pm 7,58$ л/мин), чем у детей, не принимающих противовоспалительные препараты ($55,41 \pm 4,56$ л/мин).

По данным спирографического исследования у большинства детей в периоде обострения заболевания зарегистрировано снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), средние значения составили $83,06 \pm 9,38\%$. Это может свидетельствовать о снижении функциональных возможностей бронхолегочной системы ребенка в периоде обострения заболевания, вызванной бронхиальной обструкцией. Однако, как известно, причинами снижения ЖЕЛ у детей могут быть и другие заболевания, которые необходимо дифференцировать с помощью современных методов обследования. При этом значения форсированной ЖЕЛ, напротив, превышали возрастные показатели и составили $122,63 \pm 18,37\%$.

Также у обследованных нами пациентов отмечено снижение скоростных показателей, что подтверждает диагноз БА. Средние значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) составили $81,86 \pm 8,32\%$, а индекс Тиффно был равен $78,25 \pm 32,13$, однако его значения сильно

варьировали. Индекс Генслара составил $65,75 \pm 6,24$. Необходимо отметить, что у 13,64% больных значения ОФВ1 соответствовали возрастным критериям (превышали 80% от нормы) на фоне клинической картины БА. Возможно, это связано с физиологическими особенностями организма данных пациентов или нарушениями в технике проведения дыхательного маневра.

По результатам спирографического исследования также зарегистрировано снижение максимальной объемной скорости потока (МОС), наиболее значимые изменения отмечались в точке 25 и 50% (МОС 25% – $75,00 \pm 5,77\%$, МОС 50% – $76,33 \pm 7,38\%$, МОС 75% – $89,00 \pm 7,92\%$), что указывает на обструкцию в крупных и средних бронхах (до 10 генерации). Интересно отметить, что чем больше стаж заболевания у ребенка, тем ниже значения МОС 75%, т.е. более выражены нарушения скоростных параметров на уровне малых дыхательных путей. При этом установлена достоверная обратная корреляционная зависимость между продолжительностью использования препаратов базисной терапии и изменением скоростных показателей ($r = -0,78$), т.е. чем меньше времени пациент принимал препараты, тем меньше значения максимальной объемной скорости потока у него были зарегистрированы по результатам спирометрического исследования.

Также нами было отмечено, что у детей с БА, имеющих сопутствующую аллергопатологию, наблюдаются более значительные изменения скоростных показателей: так у детей с атопическим дерматитом объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) равен $56,14 \pm 0,12\%$, с крапивницей – $54,10 \pm 0,42\%$, с аллергическим ринитом – $37,33 \pm 5,22\%$, тогда как у пациентов, страдающих только бронхиальной астмой, ОФВ1 равен $64,15 \pm 5,40\%$.

Анализ результатов БПГ показал, что бронхиальное сопротивление ($R_{\text{дпобш}}$) у большинства обследованных детей превышало норму и средние его значения составили $108,05 \pm 8,51\%$. При этом умеренное повышение значений $R_{\text{дпобш}}$ отмечалось у половины больных, значительное – у 24 (18,18%) и резкое у 18 (13,64%) пациентов (табл.). У 10 (7,57%) больных показатели бронхиального сопротивления превышали 1 кПа*с/л, что свидетельствует о значи-

тельных нарушениях бронхиальной проводимости, требующих назначения интенсивной бронхолитической терапии.

Общая емкость легких (TLC) соответствовала нормальным показателям у 81,82% обследованных пациентов и составила $93,67 \pm 3,39\%$.

Средние значения остаточного объема легких (RV) превышали границы нормы ($196,43 \pm 15,46\%$), причем у большинства больных отмечались значительные изменения данного параметра (63,64%). У 118 (89,39%) пациентов отмечалось повышение отношения RV к TLC выше нормальных значений. Увеличение RV по отношению к его нормальному значению и соотношения RV к TLC свидетельствуют о наличии обструктивного типа вентиляционной недостаточности и указывают на снижение эластических свойств легких, которые могут являться начальными проявлениями эмфизематозного изменения легочных тканей. Важно отметить, что у пациентов, не получающих базисную терапию, показатели отношения RV/TLC ($213,89 \pm 11,78\%$) достоверно значимо превышали значения больных, использующих противовоспалительные препараты ($163,08 \pm 15,85$) ($p = 0,026$).

Также нами проведен анализ показателей БПГ у детей с БА, имеющих показатели ОФВ1 в пределах возрастных значений по данным спирографического исследования. Оказалось, что у большинства больных, имеющих ОФВ1 более 80% от нормы, по данным спирографии (83,33%) отмечалось повышение значений не только бронхиального сопротивления (более 0,61 кПа*с/л), но и остаточного объема (более 150% от нормы). Это может свидетельствовать о большей чувствительности БПГ по сравнению со спирографическим исследованием. Однако следует отметить, что по результатам проведенных нами исследований 6 (4,54%) пациентов с обострением БА не имели отклонений от нормы по заключению БПГ.

По результатам проведенных исследований было установлено, что использование по отдельности только пикфлоуметрии, спирографии или БПГ не всегда позволяет выявить синдром бронхиальной обструкции. Возможно это связано с дефектами проведения функционального исследования детьми разных возрастных групп, так как не все они

Таблица

Показатели бодиплетизмографии у детей с обострением бронхиальной астмы

Показатель	Норма	Умеренное увеличение	Значительное увеличение	Резкое увеличение
Остаточный объем (RV)	36 (27,27%)	30 (22,73%)	36 (27,27%)	18 (13,64%)
Внутригрудной объем (TGV)	84 (63,64%)	30 (22,73%)	–	–
Общая емкость легких (TLC)	108 (81,82%)	–	–	–
Бронхиальное сопротивление ($R_{\text{дпобш}}$)	18 (13,64%)	66 (50,00%)	24 (18,18%)	18 (13,64%)

могут выполнить полноценный дыхательный маневр по указанию врача функциональной диагностики. А также имеются данные ряда исследований, указывающие на то, что показатели функции дыхания у детей значительно выше, чем у взрослых, и не всегда коррелируют с частотой обострения и тяжестью течения астмы [8]. Поэтому для выявления нарушений функции внешнего дыхания у таких пациентов требуется комплексное обследование с применением нескольких методов исследования одновременно. При этом проведение более углубленного обследования больных дает возможность не только вовремя назначить адекватную терапию, прогнозировать течение заболевания, но и профилировать развитие осложнений в будущем. В настоящее время ведутся многочисленные работы по созданию новых приборов для диагностики БА (бронхофонограф, электроимпедансный томограф или др.) [9; 10; 11] и разработка новых методов диагностики нарушений в бронхолегочной системе продолжает оставаться весьма актуальной задачей современной медицинской науки.

ВЫВОДЫ

1. Использование по отдельности только пикфлоуметрии, спирографии или БПГ не всегда позволяет установить наличие синдрома бронхиальной обструкции у детей с БА.

2. БПГ по сравнению с другими методами является более чувствительным методом диагностики БА.

3. При нормальных показателях пикфлоуметрии и спирографии, но при наличии жалоб у пациента, ему требуется проведение БПГ для полноценной оценки состояния функции внешнего дыхания.

Статья подготовлена по итогам исследования, проведенного в рамках научного проекта при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований № 16-38-00263 мол_а.

Список литературы

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (4-е изд.). М.: Оригинал-макет; 2014: 184.
[The national program "Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention" (fourth ed.). Moscow: Original-maket; 2014: 184 (in Russian).]
2. Озерская И.В. и др. Особенности мукоцилиарной системы респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Сеченовский вестник*. 2014; 1 (15): 70–74.
[Ozerskaya I.V. et al. The mucociliary system of the respiratory tract in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Sechenovskiy vestnik*. 2014; 1(15): 70–74 (in Russian).]
3. Ильин А.В. Современные методы диагностики бронхиальной астмы (обзор литературы). *Бюллетень*. 2012; 43: 116–123.
[Ilyin A.V. Modern methods of diagnosing bronchial asthma (review of literature). *The Bulletin*. 2012; 43: 116–123 (in Russian).]
4. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Медицинское информационное агентство; 1995: 333.
[Fedoseev G.B. Mechanisms of bronchial obstruction. SPb.: Medical information agency; 1995: 333 (in Russian).]
5. Малаева В.В. и др. Спирографический и акустический скрининг бронхиальной обструкции у работающих лиц среднего возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011; 2: 53–55.
[Malaeva V.V. et al. Spirographic and acoustic screening of bronchial obstruction in working people of middle age. *Pacific Medical J*. 2011; 2: 53–55 (in Russian).]
6. Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. 2013: 12.
[Chuchalin A.G. et al. Federal clinical recommendations on the use of spirometry. 2013: 12 (in Russian).]
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2003: 312.
[Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow: Media Sphere; 2003: 312 (in Russian).]
8. Куличенко Т.В., Торшхойева Р.М., Намазова Л.С. Опыт лечения омализумабом подростков с atopической бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5(6): 30–34.
[Kulichenko T.V., Torshkhoyeva R.M., Namazova L.S. Omalizumab in adolescents with atopic bronchial asthma. *Pediatric Pharmacology*. 2008; 5(6): 30–34 (in Russian).]
9. Аваева С.Д. Сравнительная характеристика методов оценки функции внешнего дыхания у детей. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2016; 6(5): 812–813.
[Avaeva S.D. Comparison of external respiration function tests of in children. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2016; 6(5): 812–813 (in Russian).]
10. Sanchez B., Vandersteen G., Martin I. et al. In vivo electrical bioimpedance characterization of human lung tissue during the bronchoscopy procedure. A feasibility study. *Medical Engineering & Physics*. 2013; 35: 949–957.
11. Семерник О.Е. и др. Радиочастотное сканирование грудной клетки как метод диагностики бронхиальной астмы у детей. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2015; 58(8-2): 328–330.
[Semernik O.E. et al. Radio frequency scanning of the chest as a method of diagnosing bronchial asthma in children. *News of higher educational institutions. Physics*. 2015; 58(8-2): 328–330 (in Russian).]

УДК 618.346-008.8

В.А. Мудров,

ассистент кафедры акушерства и гинекологии
лечебного и стоматологического факультетов
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России

А.К. Ляпунов,

студент 6 курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России

А.А. Мудров,

студент 4 курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России

Ю.К. Новикова,

студентка 5 курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава России

V.A. Mudrov,

Assistant Professor, the Department of Obstetrics
and Gynecology, the Faculty of General Medicine
and Dentistry, Chita State Medical Academy

A.K. Lyapunov,

Sixth-year student, the Faculty of General Medicine,
Chita State Medical Academy

A.A. Mudrov,

Fourth-year student, the Faculty of General Medicine,
Chita State Medical Academy

Y.K. Novikova,

Fifth-year student, the Faculty of General Medicine,
Chita State Medical Academy

РОЛЬ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ОБЪЕМА ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

3D-MODELLING IN AMNIOTIC FLUID EVALUATION

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Мудров Виктор Андреевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а
Тел.: +7 (914) 513-53-46
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 17.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Victor Mudrov, Assistant Professor, the Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of General Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy
Address: 39a, Gorky's str., Chita, 672090, Russia
Tel.: +7 (914) 513-53-46
e-mail: mudrov_viktor@mail.ru
The article received: May 17, 2017

The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Выбор оптимальной тактики ведения беременности и родов существенно зависит от точного определения объема околоплодных вод. Количество околоплодных вод отражает состояние плода и изменяется при патологических состояниях как плода, так и маточно-плацентарного комплекса. Целью исследования явилась модификация ультразвуковых способов определения объема околоплодных вод. Средняя величина относительной ошибки качественной оценки объема околоплодных вод методами Chamberlain и Phelan превышает 10%, что определило необходимость создания количественного метода. На основании 3D-моделирования зависимости объема околоплодных вод от ультразвуковых параметров и массы тела плода определена закономерность, выражающаяся формулой: $V_{\text{опв}} = 200 \times \text{ИОВ} + 0,08 \times M - 1\ 500$, где ИОВ – индекс околоплодных вод (мм); M – предполагаемая масса плода (г). Индекс околоплодных вод определяется как сумма следующих карманов: K_1 – перпендикуляр от свода черепа плода к предлежащей стенке матки; K_2 – перпендикуляр от тазового конца плода к предлежащей стенке матки; K_3, K_4, K_5, K_6 – перпендикуляры от передней, задней и боковых поверхностей живота плода на уровне желудка к предлежащим стенкам матки. Средняя погрешность разработанной ультразвуковой формулы составляет 5,3%.

Abstract. Selection of the optimal tactics of pregnancy and childbirth significantly depends on the expected volume of amniotic fluid. The amount of amniotic fluid reflects a condition of a fetus and changes at pathological conditions of both a fetus, and an uteroplacental complex. The aim of the study was a modification of ultrasound's methods for determining the expected volume of amniotic fluid. The error in determining volume of amniotic fluid by the Chamberlain's and Phelan's methods exceeds 10%. On the basis of 3D-modeling of the volume of amniotic fluid and fetal weight determined pattern change, which is expressed by the formula: $V_{\text{AF}} = 200 \times \text{IAF} + 0,08 \times M - 1\ 500$, where IAF – index of amniotic fluid (mm), M – fetal weight (g). The index of amniotic fluid is defined as the sum of the following

pockets: K_1 – the perpendicular from the calvarium of the fetus to the prevailing wall of the uterus; K_2 – the perpendicular from the pelvis of the fetus to the prevailing wall of the uterus; K_3, K_4, K_5, K_6 – perpendiculars from the anterior, posterior and lateral surfaces of the abdomen fetus at the level of the stomach to the prevailing walls of the uterus. In calculating volume of amniotic fluid according to the proposed ultrasonic formula error does not exceed 5,3%.

Ключевые слова. Объем околоплодных вод, индекс амниотической жидкости, маловодие, многоводие, ультразвуковая диагностика.

Keywords. Volume of amniotic fluid, index of amniotic fluid, oligohydramnion, polyhydramnion, ultrasound diagnostics.

ВВЕДЕНИЕ

Выбор оптимальной тактики ведения беременности и родов существенно зависит от точного определения объема околоплодных вод [1]. Количество околоплодных вод отражает состояние плода и изменяется при патологических состояниях как плода, так и маточно-плацентарного комплекса. Многоводие часто сопровождается аномалиями развития желудочно-кишечного тракта, внутриутробную инфекцию, а маловодие – пороки мочевыделительной системы. Сочетание маловодия с гипотрофией плода, а также многоводие являются неблагоприятными в отношении перинатального исхода. У беременных с мало- и многоводием частота акушерских пособий и оперативных вмешательств во время беременности и в родах составляет 21,5–57,7% [2]. Методы Chamberlain и Phelan носят приблизительный характер, не предполагают оценку количества околоплодных вод [2; 3; 4]. В связи с этим практический интерес представляет модификация способов определения объема околоплодных вод [5].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тактика ведения беременности и родов существенно зависит от количества околоплодных вод. Мало- и многоводие являются маркерами патологии во время беременности, часто приводят к осложнениям интранатального периода. Погрешность определения объема околоплодных вод стандартными ультразвуковыми методами превышает 10%, что определило необходимость их модификации путем комплексного анализа эффективности ультразвуковых критериев, математического и 3D-моделирования.

ОБОСНОВАНИЕ

Точное определение объема околоплодных вод позволяет определить показания для экстренного родоразрешения при абсолютном маловодии, а также своевременно выполнить амниотомию в интранатальном периоде при мало- или многоводии, что предупреждает развитие аномалий родовой деятельности, выпадение петель пуповины

при излитии околоплодных вод и ряд других осложнений [5].

Цель работы – модификация ультразвуковых способов определения объема околоплодных вод.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

I этап исследования включал про- и ретроспективный анализ 150 историй родов на базе родовспомогательных учреждений Забайкальского края за 2016–2017 гг., которые были разделены на 3 равные группы: 1-я группа – беременные с маловодием, 2-я группа – беременные с нормальным количеством околоплодных вод, 3-я группа – беременные с многоводием. Группы сопоставимы по возрасту, паритету родов и сроку гестации. Перед проведением комплекса необходимых исследований получено информированное добровольное согласие пациенток.

Для качественного определения количества околоплодных вод (ОПВ) накануне родов использовались способы Chamberlain и Phelan. Увеличение погрешности отмечается при таких патологических состояниях, как задержка роста, макросомия плода, многоводие и маловодие. II этап исследования включал создание 3D-модели полости матки и плода, основанной на данных ультразвуковой амнио- и фетометрии. С помощью локальных систем изменения положений точек, линий и полигонов, примитивам программы 3D Max была задана форма реальных объектов: плода и амниотической полости. Объекты представлены совокупностью виртуальной оболочки и САТ-скелета. На основе полученных данных написана программа MAXScript для пакета трехмерного моделирования Autodesk 3ds Max. При запуске программы открывается диалоговое окно, в котором имеются строки для ввода данных амнио- и фетометрии. Окно ввода и окно проекции взаимодействуют между собой посредством привязки переменных окна ввода с полигональными участками модели и отдельными частями САТ-скелета [6]. На основе данного взаимодействия воспроизводится виртуальная картина взаимоотношения амниотической полости и тела плода. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics V20.0.

Таблица 1

Относительная ошибка качественной оценки объема околоплодных вод, %

Ультразвуковые методы оценки объема околоплодных вод	Исследуемые группы		
	1-я	2-я	3-я
	Маловодие	Норма	Многоводие
Измерение вертикального размера наибольшего водного кармана (по Chamberlain P.F.)	9,3	16,4	15,8
Измерение индекса амниотической жидкости (по Phelan J.R.)	5,8	6,6	10,4

Таблица 2

Зависимость относительной ошибки качественной оценки объема околоплодных вод в зависимости от группы веса плода, %

Ультразвуковые методы оценки объема околоплодных вод	Группа веса плода	Исследуемые группы		
		1-я	2-я	3-я
Измерение вертикального размера наибольшего водного кармана (по Chamberlain P.F.)	Задержка роста плода	7,6	8,9	10,7
	Нормосомия плода	10,5	12,1	14,3
	Макросомия плода	16,2	16,3	17,5
Измерение индекса амниотической жидкости (по Phelan J.R.)	Задержка роста плода	5,9	7,9	8,5
	Нормосомия плода	6,7	8,2	9,3
	Макросомия плода	8,6	9,4	10,4

Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (5-й и 95-й процентиля), средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни, три – с помощью рангового анализа вариаций по критерию Краскела – Уоллиса с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p .

Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали t-критерий Стьюдента, критический уровень значимости (p) принимался меньшим или равным 0,05. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. В последующем рассчитывали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-й группе роды произошли на сроке 39–40 недель в 78% случаев, во 2-й группе – в 81%, в 3-й группе – в 76%. Число первородящих женщин составило 53%, повторнородящих – 47% женщин. Средняя масса плодов при рождении в 1-й группе составила 3145 ± 354 г, во 2-й группе – 3312 ± 293 г ($p < 0,05$), в 3-й группе – 3582 ± 315 г ($p > 0,05$). Эффективность существующих способов определения объема ОПВ оценивалась на основании анализа средней величины относительной ошибки качественной оценки содержания околоплодных вод. Стандартные ультразвуковые методы оцен-

ки объема околоплодных вод предполагают лишь качественное определение: дают оценку наличия мало- или многоводия у беременной. При этом нормативных значений объема околоплодных вод на разных сроках гестации не существует [4; 5]. Наименьшая величина относительной ошибки стандартных способов качественного определения ОПВ наблюдается у женщин с маловодием, у женщин с нормальным количеством ОПВ и многоводием величина ошибки увеличивается (табл. 1).

Наименьшая величина относительной ошибки определения количества околоплодных вод наблюдалась у женщин с задержкой роста плода. При нормосомии и макросомии плода отмечалось увеличение ошибки качественной оценки объема околоплодных вод (табл. 2).

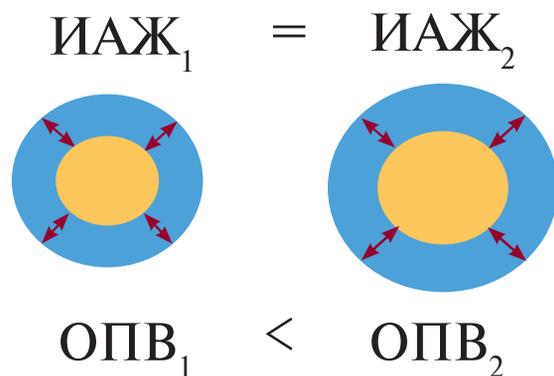


Рис 1. Зависимость объема околоплодных вод от массы плода и индекса амниотической жидкости

С целью определения диапазона колебаний объема околоплодных вод на разных сроках гестации

Таблица 3

Объем околоплодных вод на различных сроках гестации

Срок беременности, недели	Объем околоплодных вод, мл		
	Процентиль		
	2,5	50	97,5
32	425	790	1475
33	435	840	1600
34	445	875	1690
35	460	915	1825
36	455	925	1865
37	450	920	1875
38	445	905	1850
39	440	870	1750
40	425	830	1625
41	410	760	1410
42	400	705	1250

гравиметрическим методом измерялось количество ОПВ после родоразрешения (табл. 3).

На основании уравнения линейной регрессии, в которое были включены параметры полученной 3D-модели, определена закономерность, выражающаяся формулой: $V_{\text{опв}} = 200 \times \text{ИОВ} + 0,08 \times M - 1500$, где ИОВ – индекс околоплодных вод (мм), M – масса плода (г). Индекс околоплодных вод определяется как сумма следующих карманов: K_1 – перпендикуляр от свода черепа плода к предлежащей стенке матки; K_2 – перпендикуляр от тазового конца плода к предлежащей стенке матки; K_3, K_4, K_5, K_6 – перпендикуляры от передней, задней и боковых поверхностей живота плода на уровне желудка к предлежащим стенкам матки.

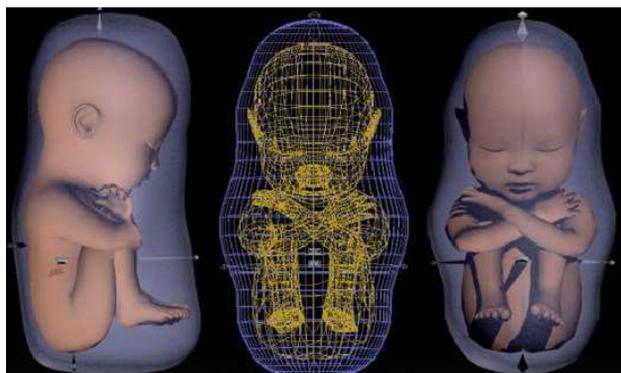


Рис. 2. Построение полости амниона в программе 3D Max

Путем использования разработанного способа определения объема околоплодных вод выполнен проспективный анализ 60 историй родов на базе перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» в 2017 г., которые также были разделе-

ны на 3 равные группы: 1-я группа – беременные с маловодием, 2-я группа – беременные с нормальным количеством околоплодных вод, 3-я группа – беременные с многоводием. Группы сопоставимы по возрасту, паритету родов и сроку гестации. Для контроля эффективности определения объема околоплодных вод использовался гравиметрический метод. Средняя погрешность разработанной ультразвуковой формулы определения количества околоплодных вод составила 5,3% (менее 60 мл на доношенном сроке гестации).

На основании полученных данных была создана программа в среде разработки Delphi, которая анализирует данные амнио- и фетометрии и рассчитывает предполагаемый объем околоплодных вод при помощи предложенной формулы, что позволяет врачу – акушеру-гинекологу определить правильную тактику ведения беременности и родов. Delphi – императивный, структурированный, объектно-ориентированный язык программирования, диалект ObjectPascal. Программа на языке Delphi состоит из заголовка программы (program NewApplication), поля используемых модулей Uses (к примеру, UsesWindows, Messages, SysUtils и т.д.), который может не входить в саму структуру, а также блоков описания и исполнения (начинаются составным оператором begin и заканчиваются end). Блоками описания являются данные амнио- и фетометрии, блоками исполнения – заключение о предполагаемом объеме околоплодных вод [8].

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартные ультразвуковые методы оценки объема околоплодных вод предполагают лишь качественное определение количества ОПВ: дают оценку наличия мало- или многоводия. При этом нормативных значений объема ОПВ на разных сроках гестации не существует. Показательным является количественное определение объема ОПВ. Предложенный способ за счет 3D-моделирования полости амниона имеет меньшую погрешность в сравнении со стандартными и может быть использован для определения объема околоплодных вод у беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие методы ультразвукового и антропометрического исследования в акушерской практике не позволяют достоверно судить об объеме околоплодных вод. Комплексный анализ данных ультразвукового исследования беременной, 3D- и математического моделирования позволяет достоверно оценить объем околоплодных вод во II и III триместрах беременности, что определяет дальнейшую тактику ведения беременности и родов.

Список литературы

1. *Медведев М.В. (ред.)*. Пренатальная эхография М.: Реальное Время; 2005: 480.
[*Medvedev M.V. (ed.)*. Prenatal echography. Moscow: Real Time; 2005: 480 (in Russian).]
2. *Chamberlain P.F., Manning F.A., Morrison I. et al.* Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 150(3): 250–254.
3. *Phelan J.R., Ahn M.O., Smith C.V.* Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J. Reprod. Med.* 1987; (32): 601–602.
4. *Мерц Э., Гус А.И. (ред.)*. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Перевод с англ. В 2 т. М.: МЕДпресс-информ; 2011: 720.
[*Mertz E., Hus A.I. (ed.)*. Ultrasonic diagnostics in obstetrics and gynecology. In 2 Vol. Vol. 1. Obstetrics. Transl. from English. Moscow: MEDpress-inform; 2011: 720 (in Russian).]
5. *Серов В.Н., Сухих Г.Т.* Акушерство и гинекология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 1024.
[*Serov V.N., Sukhikh G.T.* Obstetrics and gynecology: Clinical references. Moscow: GEOTAR-media; 2014: 1024 (in Russian).]
6. Autodesk коллектив. Официальный курс обучения пакета 3ds МАХНТ. Пресс; 2007: 1072.
[Autodesk team. The official training course for the package 3ds МАХНТ. Press; 2007: 1072 (in Russian).]
7. *Левин И.А., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н., Шуметов В.Г.* Методология и практика анализа данных в медицине. Моногр. М.; Тель-Авив: АПЛИТ; 2010: 168.
[*Levin I.A., Manukhin I.B., Ponomareva Yu.N., Shumetov V.G.* Methodology and practice of data analysis in medicine. Monogr. Moscow; Tel-Aviv: APLIT; 2010: 168 (in Russian).]
8. *Флеман М.* Библия Delphi. СПб.: БХВ-Петербург; 2011.
[*Fleman M.* Bible Delphi. Saint Petersburg: BHV-Petersburg; 2011 (in Russian).]

УДК 615.214.2

Н.В. Карташова,
аспирант кафедры фармакогнозии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

И.А. Самылина,
д-р фармацевт. наук, чл.-корр. РАН, профессор,
заведующий кафедрой фармакогнозии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

А.В. Стреляева,
д-р фармацевт. наук, профессор кафедры
фармакогнозии ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Р.М. Кузнецов,
ведущий научный сотрудник лаборатории
фармакокинетики и метаболомного анализа
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

N.V. Kartashova,
Postgraduate Student, the Department of Pharmacognosy,
Sechenov University

I.A. Samylina,
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences,
Professor, Head of the Department of Pharmacognosy,
Sechenov University

A.V. Strelyayeva,
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor
of the Department of Pharmacognosy,
Sechenov University

R.M. Kuznetsov,
Senior Researcher, the Laboratory of Pharmacokinetics
and Metabolomics Analysis, the Department
of Pharmacognosy, Sechenov University

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ПЛОДОВ И СЕМЯН ЛИМОННИКА КИТАЙСКОГО (*SCHISÁNDRA CHINÉNSIS BAILL.*) С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

COMPARATIVE CHROMATOMASS-SPECTROMETRY RESEARCH OF THE COMPONENT COMPOSITION OF FRUITS AND SEEDS OF CHINEESE MAGNOLIA VINE (*SCHISÁNDRA CHINÉNSIS BAILL.*)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Карташова Наталья Вадимовна, аспирант кафедры
фармакогнозии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Адрес: 117418, г. Москва, Нахимовский пр., д. 45

Тел.: +7 (499) 128-57-66

e-mail: fmmsu@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 23.05.2017

Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Natalia Kartashova, Postgraduate Student, the Department
of Pharmacognosy, Sechenov University

Address: 45, Nakhimovsky ave., Moscow, 117418, Russia

Tel.: +7 (499) 128-57-66

e-mail: fmmsu@mail.ru

The article received: May 23, 2017

The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Проведен анализ компонентного состава спиртовых настоек плодов и семян лимонника китайского. Плоды (*Fructus Schisandrae*) и семена (*Semina Schisandrae*) лимонника китайского служат лекарственным растительным сырьем. В настоящий момент существует нормативная документация (фармакопейная статья) на лекарственное растительное сырье семян лимонника китайского. По результатам хромато-масс-спектрометрического анализа, выполненного на приборе фирмы Agilent Technologies, было установлено наличие мажорных и минорных компонентов. Сначала был выполнен хромато-масс-спектрометрический анализ настойки спиртовой плодов лимонника китайского, а затем настойки семян лимонника китайского. Было проведено качественное и количественное сравнение настоек с помощью программного обеспечения ChemStationE 02.00 и библиотеки полных масс-спектров NIST-05. В настойках были обнаружены

следующие группы биологически активных веществ: терпеноиды, фенилпропаноиды, тритерпеновые сапонины, гликозиды, углеводы, лигнаны, аминокислоты и фуранокумарины. В результате анализа настойки плодов лимонника китайского обнаружено 17 веществ, из них идентифицировано 14 компонентов. В настойке, полученной из семян лимонника, было идентифицировано 24 соединения, относящихся к разным классам: спиртам, кислотам, сахарам, кетонам, антраценпроизводным, терпенам, эфирам и прочим соединениям. Было подсчитано относительное процентное содержание каждого компонента с учетом не идентифицированных пиков. По результатам исследования можно сделать заключение о химической неоднородности плодов и семян лимонника китайского. Главными компонентами настоек являются схизандрин и схизандрол. В обеих настойках было обнаружено маркерное соединение схизандрин, которое связывается многими исследователями с фармакологическим действием препарата.

Abstract. We performed chromatography analysis of alcoholic tincture of fruits and seeds of Chinese Magnolia-Vine (*Schisandra chinensis* Baill.). The fruits and seeds of Chinese Magnolia-Vine (*Fructus Schisandrae* and *Semina Schisandrae*) is used for herbal drug production. To date there is a pharmacopoeia monograph for the seeds of Chinese Magnolia-Vine. The chromatography analysis made with Agilent Technologies device revealed the major and minor components. The qualitative and quantitative comparison between the tinctures was done with ChemStationE 02.00 software and library for Mass Spectrometry NIST-05. The analysis revealed 14 and 24 substances in the tincture of the fruits and seeds, respectively. We found spirits, acids, sugars, ketons, anthracene derivatives, terpenes, ethers etc. We calculated the percentage of each including the unidentified peaks. The study revealed chemical heterogeneity of fruits and seeds of Chinese Magnolia-Vine. The primary components of tinctures were schisandrin and schisandrol. The former is the marker compound which is associated with the pharmacological properties of the drug by many researchers.

Ключевые слова. Лимонник китайский, хроматография, компонентный состав, настойка, схизандрин.

Keywords. *Schisandra chinensis*, chromatography, component composition, tincture, schisandrin.

ВВЕДЕНИЕ

Лимонник китайский (*Schisandra chinensis* Baill.), семейство лимонниковые (*Schizandraceae*) – лекарственное растение, широко известное в традиционной и народной медицине. История его применения в китайской медицине насчитывает около 15 веков, это растение занимает второе место по популярности после женьшеня [1].

Лимонник произрастает в Китае, Японии и Корее [2]. На территории России встречается в Приморском и Хабаровском краях, Амурской области, на Сахалине, Курилах (Шикотан, Кунашир, Итуруп). Лимонник может расти на бедных оподзоленных суглинках и супесчаных пойменных почвах. Оптимальными для роста и плодоношения являются дренированные почвы долин небольших горных рек и ручьев [3].

О его целебном действии рассказал академик В.Л. Комаров еще в 1895–1903 гг., в нашей стране схизандрин, дезоксисхизандрин и γ -схизандрин были выделены в чистом виде и охарактеризованы лишь в 1962 г. Позднее усилиями японских ученых из плодов лимонника китайского выделены пять новых лигнанов – гомизин А, В, С, F и G, а также определены пространственные структуры схизандрина и γ -схизандрина [4; 5].

Лекарственным растительным сырьем служат плоды (лат. *Fructus Schisandrae*) и семена (*Semina Schisandrae*) лимонника китайского. Заготавливают зрелые плоды с сентября и до заморозков. Для получения семян из плодов отжимают сок, а после брожения жмыха семена отделяют от околоплодника струей воды. Отмытые семена сушат на солнце или в сушилке при температуре 50–60 °С.

В настоящий момент существует нормативная документация ФС на ЛРС семена лимонника китайского. В аптеках потребителю предлагают препарат – настойку на основе семян лимонника китайского. В гомеопатии лимонник китайский также широко используется в качестве тонизирующего, адаптогенного средства.

Настойка представляет собой прозрачную жидкость желто-зеленого цвета с характерным ароматом. Тонизирующее действие плодов определяет схизандрин, повышающий возбудимость центральной нервной системы и стимулирующий работу сердца и дыхательного аппарата. Препараты лимонника повышают артериальное давление, усиливают процессы возбуждения в структурах головного мозга и рефлекторную деятельность, повышают работоспособность и уменьшают утомление при физических и умственных нагрузках. Препараты при астеническом синдроме, вегетососудистой дистонии по гипотоническому типу, в период реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний.

Лимонник также назначают при переутомлении, снижении работоспособности и при занятиях деятельностью, сопряженной с большими нервно-психическими и физическими нагрузками. В составе комплексной терапии применяется при нарушениях половой функции на фоне неврастении.

Цель работы – изучить компонентный состав спиртовых настоек плодов и семян лимонника китайского, а также сравнить качественное и количественное содержание биологически активных веществ настоек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хромато-масс-спектрометрический анализ осуществлялся на приборе фирмы *Agilent Technologies*, состоящем из газового хроматографа 7890 (колонка HP-5, 50 м × 320 мкм × 1,05 мкм) и масс-селективного детектора 5975 °С с квадрупольным масс-анализатором; температурная программа хроматографирования: 40 °С изотерма 2 мин; далее программируемый нагрев до 250 °С со скоростью 5 °С/мин и при 250 °С изотерма 15 мин; далее программируемый нагрев до 320 °С со скоростью 25 °С/мин и при 320 °С изотерма 5 мин. Ввод 1 мкл. Инжектор с делением потока 1:50.

Температура инжектора 250 °С. Температура интерфейса 280 °С. Газ-носитель – гелий, скорость потока – 1 мл/мин. Хроматограмма образцов – по полному ионному току. Программное обеспечение – ChemStationE 02.00.

Идентификацию компонентного состава (качественный анализ) проводили по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям линейных хроматографических индексов Ковача. Относительное содержание компонентов смеси (количественный анализ) определяли вычислением соотношения площадей хроматографических пиков (методом простой нормировки).

Объектом исследования являются настойки плодов лимонника и семян лимонника китайского.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В каждом объекте (настойке семян лимонника и настойке плодов лимонника) были идентифицированы соединения, относящиеся к разным классам:

спиртам, кислотам, сахарам, кетонам, антрацен-производным, терпенам, эфирам и прочим. Было подсчитано относительное процентное содержание каждого компонента с учетом не идентифицированных пиков.

В результате анализа настойки плодов лимонника китайского обнаружено 17 веществ, из них идентифицировано 14 компонентов. Главными компонентами являются схизандрин и схизандрол.

Максимальное содержание приходится на маркерное соединение лимонника китайского, а именно схизандрин.

В настойке плодов лимонника китайского были идентифицированы следующие соединения: гексановая кислота, уланген, улангенол, улангеналь, куркумен, копаен, изотуйол, схизандрин, γ-схизандрин, схизандрол, пиранон, лимонен, ацеталь.

В настойке, полученной из семян лимонника, было идентифицировано 24 соединения, относящихся к разным классам: спиртам, кислотам, сахарам, антраценпроизводным, терпенам, эфирам и прочим соединениям.

Было подсчитано относительное процентное содержание каждого компонента с учетом неидентифицированных пиков.

Максимальное содержание приходится на маркерные соединения лимонника китайского, а именно схизандрин, γ-схизандрин и схизандрол.

В настойке плодов лимонника китайского были идентифицированы следующие соединения: гексановая кислота, уланген, улангенол, улангеналь, копаен, изотуйол, химахален, акорадиенол, схизандрин, γ-схизандрин, схизандрол, пиранон, лимонен, лонгипинен, мирцен, ацеталь, сантален, каривален, кадинен, ретиналь, галбацин, мацелигнан, циперенон, мууролол (рис.).

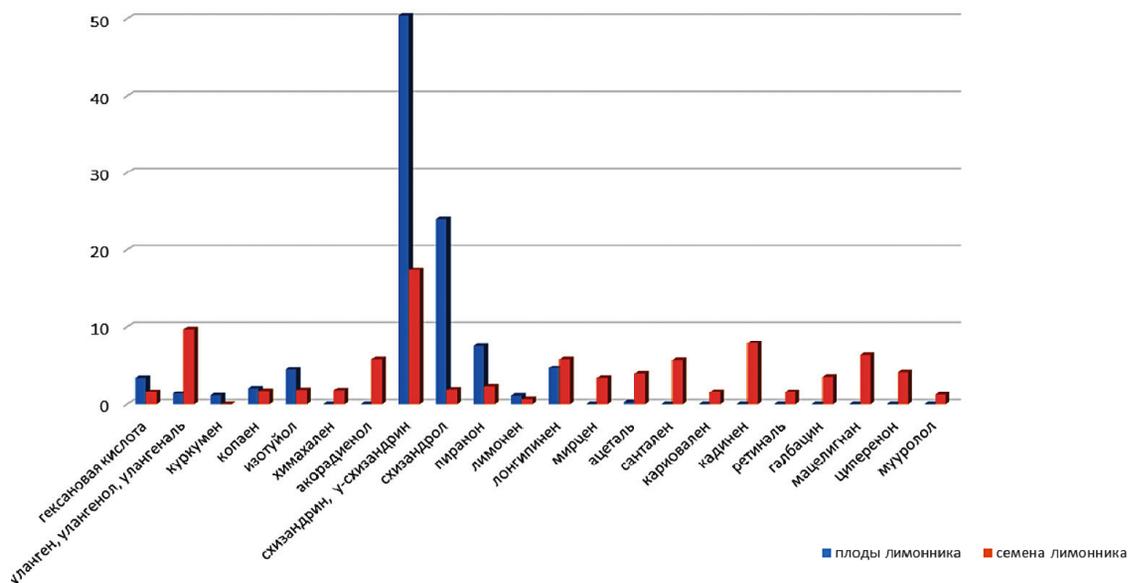


Рис. Сравнение состава компонентов настоек плодов и семян лимонника китайского, %

Таким образом, в настойках из семян и плодов лимонника китайского были обнаружены следующие группы биологически активных веществ: терпеноиды, фенилпропаноиды, тритерпеновые сапонины, гликозиды, углеводы, лигнаны, аминокислоты и фуранокумарины.

В обеих настойках было обнаружено маркерное соединение схизандрин, которое связывается многими исследователями с фармакологическим действием препарата.

Настойка плодов лимонника китайского отличается как по качественному, так и по количественному составу от настойки семян. Сравнительное содержание компонентов настоек представлено в таблице и рисунке.

Таблица

Состав компонентов настоек плодов и семян лимонника китайского (в %)

№ п/п	Компонент	Плоды	Семена
1	Гексановая кислота	3,359	1,565
2	Уланген, улангенол, улангеналь	1,360	9,679
3	Куркумен	1,117	—
4	Кобаен	2,046	1,717
5	Изотуйол	4,458	1,848
6	Химахален	—	1,814
7	Акорadiensол	—	5,823
8	Схизандрин, у-схизандрин	50,388	17,395
9	Схизандрол	24,038	1,914
10	Пиранон	7,509	2,314
11	Лимонен	1,061	0,614
12	Лонгипинен	4,664	5,823
13	Мирицен	—	3,392
14	Ацеталь	0,223	3,934
15	Сантален	—	5,726
16	Кариовален	—	1,580
17	Кадинен	—	7,913
18	Ретиналь	—	1,569
19	Галбацин	—	3,514
20	Мацелигнан	—	6,376
21	Циперенон	—	4,099
22	Мууролол	—	1,216

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования можно сделать заключение о химической неоднородности плодов и семян лимонника китайского. В настойках из семян и плодов лимонника китайского были обнаружены следующие группы биологически активных веществ: терпеноиды, фенилпропаноиды, тритерпеновые сапонины, гликозиды, углеводы, лигнаны, аминокислоты и фуранокумарины.

В обеих настойках было обнаружено маркерное соединение схизандрин, которое связывается многими исследователями с фармакологическим действием препарата.

Список литературы

1. *Обухов А.Н.* Лекарственные растения, сырье и препараты. Краснодар: Книжное издательство; 1962: 298. [Obukhov A.N. Medical plants, raw and drugs. 1962: 298 (in Russian).]
2. *Стреляева А.В., Курилов Д.В., Зуев С.С. и др.* Сравнительное изучение физико-химических свойств и компонентного состава петролеума из нефти различных месторождений. *Фармация.* 2011; 8: 22–25. [Strel'yeva A., Kurilov L., Zuev S. et al. Comparative study of physical and chemical properties and component structure of petroleum from various oilfields. *Pharmacy.* 2011; 8: 22–25 (in Russian).]
3. *Щеглова Т.А., Курилов Д.В., Стреляева А.В.* Изучение химического состава и антиоксидантной активности матричной настойки из листьев шалфея лекарственного. *Фармация.* 2012; 3: 27–30. [Sheglova T.A., Kurilov D.V., Strel'yeva A.V. Chemical properties of tincture of *Salvia officinalis*. *Pharmacia.* 2012; 3: 27–30 (in Russian).]
4. *Самылина И.А., Стреляева А.В., Лазарева Н.Б., Садыков В.М.* Гомеопатические препараты из фармакопейного лекарственного растительного сырья: учеб. пособие. М.: Медицинское информационное агентство; 2012: 432. [Samylina I.A., Strel'yeva A.V., Lazareva N.B., Sadykov V.M. Homeopathic drugs derived from medical plants. Moscow: Student workbook; 2012: 432 (in Russian).]

УДК 615.281.9:615.073

В.Н. Леонтьев,

канд. хим. наук, доцент, заведующий кафедрой биотехнологии и биоэкологии Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет»

П.Г. Лукьянчик,

магистр хим. наук, технолог цеха твердых лекарственных форм ООО «Фармтехнология»

О.И. Лазовская,

инженер кафедры биотехнологии и биоэкологии Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет»

V.N. Leontiev,

Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Biotechnology and Bioecology, Belarusian State Technological University

P.G. Lukuanchyk,

Master of Chemical Sciences, Technologist, the Shop of Solid Dosage Forms, LLC "Pharmtechnology"

O.I. Lazovskaya,

Engineer of the Department of Biotechnology and Bioecology, Belarusian State Technological University

СПЕКТРОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ (Обзор)

SPECTROFLUORIMETRIC ANTIBIOTIC DETECTION (Review)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Леонтьев Виктор Николаевич, канд. хим. наук, доцент, заведующий кафедрой биотехнологии и биоэкологии Учреждения образования «Белорусский государственный технологический университет»

Адрес: 220006, г. Минск, ул. Свердлова, д. 13а

Тел.: +37 (517) 327-28-03

e-mail: leontiev@belstu.by

Статья поступила в редакцию: 23.05.2017

Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Viktor Leontiev, Candidate of Chemical Sciences, Head of the Department of Biotechnology and Bioecology, Belarusian State Technological University

Address: 13a, Sverdlova str., Minsk, 220006, Republic of Belarus

Tel.: +37 (517) 327-28-03

e-mail: leontiev@belstu.by

The article received: May 23, 2017

The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. В статье рассмотрены основные направления спектрофлуориметрического определения антибиотических лекарственных средств – использование собственной флуоресценции антибиотиков, образование флуоресцирующих продуктов в результате взаимодействия антибиотиков с другими соединениями и применение эффекта тушения флуоресценции специфических красителей антибиотиками. На основании литературных данных авторами обобщена и систематизирована информация о параметрах флуоресцентного анализа различных антибиотиков – длины волн возбуждения и испускания, применяемый реагент и условия реакции, предел обнаружения.

Abstract. The article discusses spectrofluorimetric detection of antibiotic drugs based on the intrinsic fluorescence of antibiotics, the formation of fluorescent products following the interaction of antibiotics with other compounds, and the application of the antibiotic-induced fluorescence quenching of specific dyes. Based on the literature data, the authors summarized and systematized information about parameters of antibiotic fluorescent analysis – the excitation and emission wavelengths, the reagent used and reaction conditions, the detection limit.

Ключевые слова. Антибиотик, собственная флуоресценция, флуоресцирующий продукт, тушение флуоресценции.

Keywords. Antibiotic, intrinsic fluorescence, fluorescent product, fluorescence quenching.

Антибиотики – это химические соединения природного, полусинтетического или синтетического происхождения, обладающие бактериостатическим или бактерицидным действием. В зависимости от химической структуры выделяют следующие группы антибиотиков: β -лактамы, макролидные,

тетрациклины, хинолоны, аминогликозиды, левомицетины, гликопептиды, линкозамиды, антибиотики разных групп [1].

Рост рынка антибиотических лекарственных средств сопряжен с проблемой качества и безопасности фармацевтической продукции. В настоящее

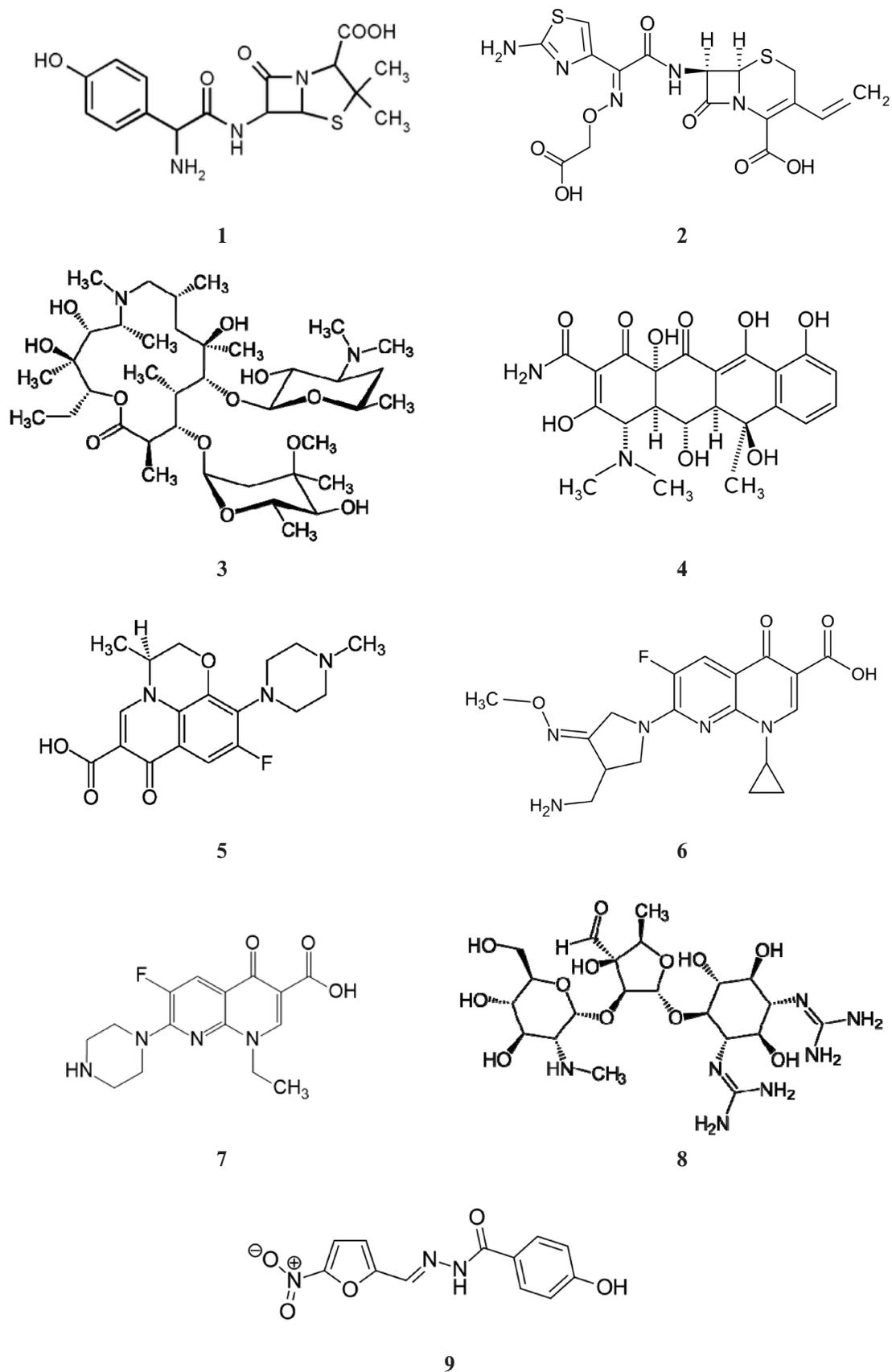


Рис. Химические структуры антибиотиков
 1 – амоксициллин; 2 – цефиксим; 3 – азитромицин; 4 – окситетрациклин; 5 – левофлоксацин;
 6 – гемифлоксацин; 7 – эноксацин; 8 – стрептомицин; 9 – нифуроксазид

время для анализа антибиотиков применяют микробиологические, химические и физико-химические методы [2]. Особое место среди физико-химических методов занимает флуоресцентная спектроскопия, обладающая высокой точностью, селективностью и чувствительностью [3].

Основными направлениями флуоресцентного анализа антибиотических лекарственных средств являются:

- использование собственной флуоресценции антибиотиков;
- образование флуоресцирующих продуктов в результате взаимодействия антибиотиков с другими соединениями;
- применение эффекта тушения флуоресценции специфических красителей антибиотиками [4].

Использование собственной флуоресценции антибиотика, например, амоксициллина, является наиболее простым и быстрым методом, позволяющим получать достоверные результаты [5].

Однако некоторые антибиотики обладают слабой собственной флуоресценцией или вовсе ею не обладают, поэтому используют химические реагенты для получения флуоресцирующих продуктов. При этом химические реагенты могут быть как нефлуоресцирующими соединениями, например, нитрат кадмия или этилацетоацетат для анализа амоксициллина [5; 6], так и флуоресцентными метками, например, натриевая соль 8-гидрокси-1,3,6-пирентрисульфоновой кислоты или натриевая соль 1,2-нафтохинон-4-сульфоновой кислоты для анализа цефиксима [7; 8]. Кроме того, цефиксим можно определять по тушению флуоресценции комплекса тербиум(III)-данофлоксацин [9].

На рисунке представлены химические структуры некоторых антибиотических веществ, количественное определение которых возможно с помощью метода флуоресцентной спектроскопии.

Параметры флуоресцентного анализа данных антибиотиков приведены в таблице.

Таблица

Параметры флуоресцентного анализа антибиотиков

Антибиотик	Параметр	Направление флуоресцентного анализа			
		Собственная флуоресценция	Образование флуоресцирующего вещества		Тушение флуоресценции другого вещества
β-лактамы антибиотики (пенициллины)					
Амоксициллин [5; 6]	Реагент	–	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$	Этилацето-ацетат	–
	Условия реакции	Раствор в метаноле	Раствор в метаноле	Кислая среда, нагревание	–
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	362/442 нм	367/450 нм	467/503 нм	–
	Предел обнаружения	36 мг/л	18 мг/л	420 нг/мл	–
β-лактамы антибиотики (цефалоспорины)					
Цефиксим [7; 8; 9]	Реагент	–	Натриевая соль 1,2-нафтохинон-4-сульфоновой кислоты	Натриевая соль 8-гидрокси-1,3,6-пирентрисульфоновой кислоты	Комплекс тербиум(III)-данофлоксацин
	Условия реакции	–	Щелочная среда	Раствор в метаноле	Раствор в метаноле
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	520/600 нм	480/520 нм	347/545 нм
	Предел обнаружения	–	2,02 нг/мл	4,2 нг/мл	0,13 нг/мл
Макролидные антибиотики					
Азитромицин [10]	Реагент	–	Эозин G		–
	Условия реакции	–	Раствор в этаноле		–
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	480/550 нм		–
	Предел обнаружения	–	38 нг/мл		–

Таблица (продолжение)

Антибиотик	Параметр	Направление флуоресцентного анализа		
		Собственная флуоресценция	Образование флуоресцирующего вещества	Тушение флуоресценции другого вещества
Тетрациклины				
Окситетрациклин [11]	Реагент	–	Eu(III)-ионы	
	Условия реакции	–	Нейтральная среда	
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	412/615 нм	
	Предел обнаружения	–	0,1 мкг/мл	
Хинолоны				
Левифлоксацин [12, 13]	Реагент	–	Дихлордиоксихинон	
	Условия реакции	Раствор в этаноле	Раствор в метаноле	
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	290/489 нм	285/485 нм	
	Предел обнаружения	0,46 нг/мл	12 нг/мл	
Гемифлоксацин [14]	Реагент	–	7,7,8,8-тетра-ци-анохинодиметан	Хлоранило-вая кислота
	Условия реакции	–	Раствор в ацетонитриле	
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	260/441 нм	339/390 нм
	Предел обнаружения	–	7,38 нг/мл	0,86 нг/мл
Эноксацин [15]	Реагент	–	–	Дофамин
	Условия реакции	–	–	Ацетатный буферный раствор
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	–	290/317 нм
	Предел обнаружения	–	–	2 нг/мл
Аминогликозиды				
Стрептомицин [16]	Реагент	–	Сафранин	
	Условия реакции	–	Раствор в хлороформе	
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	524/556 нм	
	Предел обнаружения	–	1,2 нг/мл	
Антибиотики разных групп				
Нифуроксазид [17]	Реагент	–	Этилацетоацетат	
	Условия реакции	–	Катализатор H ₂ SO ₄ , нагревание	
	$\lambda_{\text{возб}}/\lambda_{\text{исп}}$	–	340/390 нм	
	Предел обнаружения	–	0,01 нг/мл	

Как видно из таблицы, анализ большинства антибиотиков основан на реакции образования флуоресцирующих продуктов. Кроме того, флуоресцентная спектроскопия, являясь высокочувствительным методом, позволяет детектировать очень низкие концентрации веществ (например, предел обнару-

жения нифуроксазида составляет 0,01 нг/мл), что в перспективе может быть использовано для количественного определения других лекарственных средств.

Работа выполнена в рамках задания «Разработать научно-методические основы количественного

определения действующих веществ в лекарственных средствах методами колебательной и флуоресцентной спектроскопии» подпрограммы «Фармакология и фармация» Государственной программы научных исследований «Химические технологии и материалы» на 2016–2020 годы (Постановление Совета Министров Республики Беларусь № 483 от 10 июня 2015 г.).

Список литературы

1. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 750.
[Kharkevich D.A. Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 750 (in Russian).]
2. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: МГУ; Наука; 2004: 528.
[Egorov N.S. Fundamentals of the doctrine of antibiotics. Moscow: MSU; Science; 2004: 528 (in Russian).]
3. Векшин Н.Л. Флуоресцентная спектроскопия биополимеров. Пушино: Фотон-век; 2014: 188.
[Vekshin N.L. Fluorescence spectroscopy of biomacromolecules. Pushchino: Photon-vek; 2014: 188 (in Russian).]
4. Lakowicz J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. New York: Springer Science; 2006: 960.
5. Navarro P.G., El Bekkouri A., Reinoso E.R. Spectrofluorimetric study of the degradation of α -amino β -lactam antibiotics catalysed by metal ions in methanol. *The Analyst*. 1998; 123(11): 2263–2266.
6. El Walily A.F., Gazy A.A., Belal S.F. et al. Selective spectrofluorimetric determination of phenolic β -lactam antibiotics through the formation of their coumarin derivatives. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1999; 20(4): 643–653.
7. Elbashir A.A., Ali Ahmed S.M., Aboul-Enein H.Y. New spectrofluorimetric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *J. of Fluorescence*. 2012; 22(3): 857–864.
8. Ali Ahmed S.M., Elbashir A.A., Suliman F.E.O. et al. New spectrofluorimetric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. *The J. of Biological and Chemical Luminescence*. 2013; 28(5): 734–741.
9. Manzoori J.L., Amjadi M., Soltani N. et al. Spectrofluorimetric determination of cefixime using terbium-danofloxacin probe. *Iranian J. of Basic Medical Sciences*. 2014; 17(4): 256–262.
10. Abdelmageed O.H., Kashaba P.Y., Darwish I.A. Spectrofluorimetric determination of macrolide antibiotics using eosin-G dye. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences*. 2006; 29(2): 388–409.
11. Yegorova A., Vityukova E., Beltyukova S. et al. Determination of citrate in tablets and of oxytetracycline in serum using europium (III) luminescence. *Microchemical Journal*. 2006; 83(1): 1–6.
12. Da Silva A.P., Luna A.S., Da Silva Costa T.M. et al. Spectrofluorimetric determination of levofloxacin in pharmaceuticals and human urine. *International Journal of Life science and Pharma Research*. 2012; 2(1): 147–158.
13. Shah J., Jan M.R., Ullah I. et al. Sensitive spectrofluorimetric method for determination of fluoroquinolones through charge-transfer complex formation. *American J. of Analytical Chemistry*. 2013; 4(10): 521–530.
14. Moussa B.A., Mahrouse M.A., Hassan M.A. et al. Spectrofluorimetric determination of gemifloxacin mesylate and linezolid in pharmaceutical formulations: Application of quinone-based fluorophores and enhanced native fluorescence. *Acta Pharmaceutica*. 2014; 64(1): 15–28.
15. Xiao Y., Wang J.W., Feng X.G. et al. Study on fluorescence quenching mechanism of enoxacin and its determination in human serum and urine samples. *J. of Analytical Chemistry*. 2007; 62(5): 438–443.
16. Omar M.A., Nagy D.M., Hammad M.A. et al. Highly sensitive spectrofluorimetric method for determination of certain aminoglycosides in pharmaceutical formulations and human plasma. *AAPS PharmSciTech*. 2013; 14(2): 828–837.
17. El-Zaher A.A., Mahrouse M.A. A validated spectrofluorimetric method for the determination of nifuroxazide through coumarin formation using experimental design. *Chemistry Central J*. 2013; 7(1): 1–12.

УДК 612.014.1:613:536.12

Г.Л. Апанасенко,
д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры
медицинской реабилитации и спортивной
медицины Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика

G.L. Apanasenko,
Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department
of Medical Rehabilitation and Sports Medicine,
Shupik National Medical Academy
of Postgraduate Training

ЗАКОНЫ ТЕРМОДИНАМИКИ И ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА LAWS OF THERMODYNAMICS AND HUMAN HEALTH

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Апанасенко Геннадий Леонидович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика
Адрес: 02033, Украина, г. Киев, ул. Тарасовская, д. 6
Тел.: +38 (067) 774-94-37
e-mail: apanas@ukr.net
Статья поступила в редакцию: 06.05.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Gennadii Apanasenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Shupik National Medical Academy of Postgraduate Training
Address: 6, Tarasovskaja str., Kiev, 02033, Ukraine
Tel.: +38 (067) 774-94-37
e-mail: apanas@ukr.net
The article received: May 6, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. Обсуждается фундаментальное положение о сущности жизни и здоровья как проявлении трансформации солнечной энергии в другие виды энергии (тепловую, механическую, электрическую и др.), используемые в процессах жизни. Утверждается, что эффективность внутриклеточного энергообразования как проявление функции митохондрий (конечный этап трансформации солнечной энергии) является показателем устойчивости организма к внешним и внутренним негативным воздействиям. Это дает возможность подойти к количественной оценке уровня соматического здоровья (жизнеспособности) индивида. Существует уровень энергообразования, выше которого не регистрируются ни эндогенные факторы риска, ни сами заболевания. Ему дана количественная характеристика («безопасный» уровень здоровья). Доказывается положение о том, что выход большинства популяций из «безопасной» зоны здоровья – непосредственная причина эпидемии хронических неинфекционных заболеваний. Постулируется необходимость в дополнение к «индустрии болезни» (учреждения МЗ) формирования «индустрии здоровья», в основе которой сохранение и повышение энергопотенциала биосистемы.

Abstract. The article discusses the fundamental concept of life and health as a manifestation of solar energy transformation into other types of energies (thermal, mechanical, electric, etc.) providing life. The article states that the efficiency of intracellular energy as a manifestation of mitochondrial function (the final stage of solar energy transformation) indicates the organism's resistance to external and internal negative influences. This provides the opportunity of quantitative health (and viability) estimation of an individual. Neither endogenous risk factors nor diseases are found above a certain level of energy production. This is a quantitative ("safe") health level. The article demonstrates that if the majority of population goes beyond "safe" health level results in CNID epidemic. The article postulates the necessity supplement the "industry of illness" (establishment of Health Ministries) with the "industry of health", responsible for maintenance and increase of the biosystem energy potential.

Ключевые слова. Термодинамическая концепция здоровья, диагностика здоровья, эпидемия хронических неинфекционных заболеваний.

Keywords. Thermodynamic concept of health, health diagnostic, epidemic of chronic noninfectious diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Термодинамика — движение энергии. Энергия управляет всем, что происходит в мире [1 и др.]. Ее законы определяют существование Вселенной, нашей Планеты, всего живого и неживого. Ну и, конечно, Человека. Учитываем ли мы в должной

мере тот факт, что человек представляет собой открытую термодинамическую систему, функционирующую за счет солнечной энергии, а его состояние во многом определяется законами термодинамики? Многовековой опыт практического здравоохранения дает отрицательный ответ на этот вопрос.

Естествознание XIX в. по праву гордилось двумя крупнейшими достижениями: разработкой материалистической концепции эволюции в науках о живой природе и разработкой концепции энергии в развитии физики. Поиск внутренней связи и противоречий между этими концепциями был предметом многих исследований. Так, К.А. Тимирязев еще в 1912 г. подчеркивал, что вопрос о космической роли растений является пограничной областью между двумя великими обобщениями прошлого века, между учением о рассеянии энергии и учением о борьбе за существование. Однако попытки найти простые формальные связи и вывести на их основе энергетические принципы развития жизни оказались практически безрезультатными. Более того, непосредственное приложение термодинамических законов к анализу явлений жизни привело к прямому противоречию: эволюция живых систем происходит в направлении, противоположном указываемому вторым началом термодинамики (вместо деградации системы – рост энергии и повышение организации). Следовательно, согласно представлениям классической термодинамики, жизни как устойчивого явления не должно существовать. Но сам факт наличия и развития жизни убедительно демонстрирует некорректность выводов подобного рода. Потребовалось развить новую область термодинамики – неравновесную термодинамику (И. Пригожин), на основе которой оказалось возможным ввести термодинамические критерии эволюции открытых систем. В применении к живым системам, открытость которых является одним из важнейших свойств, эти критерии определяют устойчивость стационарного неравновесного состояния (а не равновесия – аналога смерти!), в котором скорость производства энтропии и, следовательно, рассеяния энергии минимальна.

Физики и механики называли энергию «царицей мира», а энтропию – ее «тенью». Понятие энтропии имеет двойственную природу. С одной стороны, энтропия характеризует рассеиваемое системой «бесполезное» тепло, а с другой – является мерой упорядоченности (с ростом энтропии увеличивается беспорядок – хаос). Так вот в биологии, где упорядоченность структур в процессе эволюции почему-то возрастает, больше внимания уделялось энтропии, чем энергии. «Царица мира» – энергия оказалась в тени своей собственной «тени» – энтропии. Много говорилось об отрицательной упорядочивающей энтропии, присущей живым организмам. Даже солнечный свет предпочитали рассматривать как «мощный источник отрицательной энтропии», а не как поток энергии. А между тем для существования любого стационарного состояния открытой системы необходим поток свободной энергии извне, а не поток

отрицательной энтропии (негэнтропии) в систему, как это следовало из вывода Э. Шредингера, наиболее часто упоминаемого в литературе [2].

При эволюции живых систем все более существенную роль играют процессы, направленные на повышение эффективности использования энергии. «Подъем энергии жизнедеятельности» и, в частности, «повышение дыхательной функции», по А.Н. Северцову, является одним из главных эволюционных изменений. Исследователи [3 и др.] пришли к выводу, что прогрессивная эволюция живого связана с совершенствованием внутриклеточного дыхания, иными словами – энергообразования. При этом в процессе эволюции высшие приматы заняли верхнюю ступеньку на биоэнергетической лестнице эволюции.

Наиболее четко на применимость второго начала термодинамики к живым системам указал Э. Бауэр. Им сформулирован принцип «устойчивого неравновесия»: именно непрерывное термодинамическое неравновесие – кардинальное отличие живого от неживого. Исходя из этого автор сформулировал основной закон биологии: «Все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счет своей свободной энергии постоянно работу против равновесия, требуемого законами физики и химии» [4, с. 32].

Что это означает на практике? А на практике это означает, что оценив количественно резерв «свободной энергии» живой системы (в том числе человеческого организма), мы сможем сделать обоснованное заключение о ее устойчивости (жизнеспособности) в конкретных условиях среды [5]. Именно этой проблеме автор посвятил 35 лет своей жизни. В результате были получены данные для решения важнейших проблем практического здравоохранения.

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ ПО ПРЯМЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Проблему индивидуального здоровья медицина исследует более двух тысяч лет. Итог этих исследований поэтично отобразил Doll R. [6]: «Было много попыток построить шкалу позитивного здоровья, но до сих пор измерение здоровья остается такой же иллюзией, как измерение счастья, красоты и любви». И это логично, ибо «благополучие» (ключевое слово в дефиниции здоровья ВОЗ) такая же абстрактно-логическая категория, как счастье и красота, и их невозможно охарактеризовать количественными критериями. Для решения проблемы необходимо отойти от критерия, предложенного ВОЗ, и предложить новый – реальный – критерий здоровья. При этом для тех, кто глубоко исследовал проблему, очевидно, что множество аспектов здоровья диктует необходимость сужения этой категории до

пределов, дающих возможность дать операциональную дефиницию здоровья. Операциональное определение — научно необходимое условие перевода общего абстрактного суждения в точно отграниченные реалии, которые могут быть воспроизводимо идентифицированы. Такое определение должно содержать правила, описывающие способ, каким может быть стандартно охарактеризовано состояние объекта, которым следует управлять. «Точно отграниченные реалии» — главное условие решения проблемы оценки здоровья по прямым показателям. Как их определить?

В годы существования СССР мы принимали участие в исследованиях по закрытой тематике, которые сегодня не могут быть повторены по понятным соображениям (сроки наступления гипоксической комы у водолазов при дыхании гипоксической смесью, физическая работоспособность до и после массивной кровопотери, динамика профессиональной работоспособности операторов в условиях многомесячного воздействия комплекса неблагоприятных факторов среды и др.). Анализ результатов этих исследований показал, что существует общий признак устойчивости организма человека к неблагоприятным воздействиям — энергопотенциал биосистемы (что отвечает второму закону термодинамики). И чем больше образование энергии на единицу массы организма, тем эффективнее осуществляется биологическая функция выживания. Постоянное энергообразование — главное условие существования живого организма. Так, на 1 г человеческого тела ежедневно распадаются и вновь синтезируются 3 г АТФ.

Таким образом, ведущий критерий существования биосистемы — энергообразование, обеспечивающее *жизнеспособность*, — вполне может быть положен в основу количественной оценки соматического здоровья по прямым показателям. На организменном уровне энергетический потенциал биосистемы может быть охарактеризован максимальными возможностями аэробного энергообразования — максимальным потреблением кислорода (МПК, мл/кг/мин), который отражает состояние функции митохондрий, а его увеличение сопровождается системными реакциями организма — расширением функционального резерва и экономизацией функций в покое и при дозированных воздействиях. Разработанная нами на этой основе система экспресс-оценки уровня жизнеспособности (аэробного потенциала) вполне может выступить в качестве количественного критерия уровня соматического здоровья [5; 7]. Используются простейшие индексы функций, характеризующие функциональный резерв (силовой и дыхательный индексы) и экономизацию функций («двойное произведение» и время восстановления частоты пульса после 20 приседаний за 30 с). В диагностическую

систему включен и весо-ростовой индекс. Показатели ранжированы, каждому рангу присвоен свой балл, а суммой баллов характеризуется уровень здоровья (жизнеспособности). Установлено, что сумма баллов имеет высокий коэффициент корреляции с максимальным потреблением кислорода (около 0,8). Выделяется 5 уровней здоровья.

Совершенно очевидно, что уровень физического здоровья должен отражать простую закономерность: больше здоровья — меньше болезни, и наоборот. И это показано в многочисленных исследованиях. Так, по нашим данным частота выявления хронического соматического заболевания при амбулаторном осмотре у рабочих промпредприятия снижается от 94% у представителей группы с низким уровнем физического здоровья до 1–2% у лиц, входящих в группы с высоким и выше среднего уровнем здоровья.

При проведении клинической велоэргометрии мужчинам 30–59 лет, которые не предъявляли жалоб на здоровье, выявлены ишемические реакции на нагрузку у представителей группы с низким уровнем здоровья в 36% случаев, в группе с уровнем ниже среднего в 28%, среднего уровня в 6% и не обнаружено признаков нетолерантности к нагрузке в группах с высоким и выше среднего уровнями здоровья [7].

Keteuian S.J. и соавт. [8] показали, что каждое увеличение удельного МПК на 1 мл сопровождается снижением риска смерти у мужчин и женщин с ИБС на 15%. Myers J.R. и др. [9] отмечают, что увеличение максимальной аэробной способности на 1 МЕТ сопровождается увеличением выживаемости мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 12%.

Что касается наших методических подходов, то они были оценены в сравнительном исследовании российских ученых, показавших [10], что наша методика оценки уровня здоровья обладает более высокой информативной ценностью (по показателям чувствительности и специфичности) в сравнении с другими методами (Р.М. Баевского, И.В. Гундарова, К. Купера, Л.К. Гаркави и др.).

Следовательно, МПК (мл/кг/мин) действительно отражает уровень здоровья и может служить интегральным критерием жизнеспособности. Результаты наших исследований демонстрируют возможность получения не прямой информации об этом показателе с использованием простых методических подходов, что приближает его к реализации в первичном звене здравоохранения.

ПРОБЛЕМА БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Самая большая проблема современного здравоохранения — хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ). В развитых странах они

выступают в качестве причины более чем в 80% всех случаев смерти. Особенно высока доля смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы (в Украине до 67%), при этом наблюдается постоянный рост этого показателя. Государственные и международные программы (например, СИНДИ) не изменили ситуацию. Оказалось, что надежда улучшить здоровье населения за счет концепции факторов риска иллюзорна, ибо борьба с ними не уменьшает количество заболевших (речь идет об эндогенных факторах риска). Эта концепция отвечает на вопрос «как» и не отвечает на вопрос «почему». Все больше появляется работ, в которых высказывается сомнение относительно способности традиционных профилактических подходов влиять на общую смертность [10; 11 и др.]. Классические факторы риска в ряде ситуаций могут выступать индикаторами риска, предсказывая возникновение болезни, но их коррекция не обязательно улучшает прогноз. Кроме того, существует феномен «перекачки смертности» [10], когда снижение смертности от одних заболеваний сопровождается повышением смертности от других, не давая результата с точки зрения увеличения продолжительности жизни.

Для того чтобы оценить доказательность утверждения, в соответствии с которым многофакторная профилактика ИБС, направленная на коррекцию традиционных факторов риска, обеспечивает снижение общей смертности, И.А. Гундаров и соавт. [10] провели фундаментальное исследование, в основе которого лежит анализ эффективности самых известных профилактических программ с точки зрения доказательной медицины.

В качестве материала использованы результаты крупных российских и зарубежных многофакторных программ, составляющих «золотой» фонд эпидемиологии неинфекционных заболеваний и медицинской профилактики. Проведенный анализ показал, что из 23 программ лишь в одной общая смертность уменьшилась, в трех увеличилась, в остальных различие оказалось недостоверным. Тем самым нулевая гипотеза о способности традиционной многофакторной профилактики ИБС влиять на общую смертность не подтвердилась.

Следует подчеркнуть, что смертность не уменьшалась даже при выраженном снижении факторов риска. Это наводит на мысль, что они действительно являются индикаторами риска, помогающими прогнозировать неблагоприятную ситуацию, однако их минимизация (устранение) не улучшает прогноз. Сами участники профилактических программ констатируют: «Исследования многофакторной первичной профилактики по снижению сердечно-сосудистых заболеваний породили разочаровывающие результаты... различия общей и коронарной смертности между группами вмешательства и контроля оказались редуцированными...» [12]. Дела-

ется вывод о преждевременности распространения этого подхода на практическое здравоохранение [13]. К аналогичному заключению пришли и зарубежные исследователи при анализе более поздних многофакторных профилактических программ, опубликованном в самом авторитетном с точки зрения доказательной медицины Кохрановском обзоре [14]. Обоснованность опасения подтверждается показанным в ряде рассмотренных проектов ростом смертности на старте профилактики, что означает увеличение в группах вмешательства числа потерянных лет жизни.

Отсутствие убедительных доказательств эффективности программ многофакторной профилактики ИБС в отношении снижения сердечно-сосудистой и общей смертности ставит на повестку дня вопрос смены существующей парадигмы медицинской профилактики и разработки новых подходов к укреплению здоровья населения. Требуется разработка инновационной организационно-функциональной модели предупреждения избыточной смертности от неинфекционных заболеваний, в основу которой может быть положена стратегия индивидуальной массовой профилактики, базирующаяся на принципах *измерения резервов здоровья человека* [7, 10].

В процессе эволюции происходит совершенствование эффективности внутриклеточного дыхания [3], т.е. эта функция имеет для вида *Homo sapiens* эволюционно обусловленный порог, который мы назвали «безопасным» уровнем здоровья (БУЗ) и дали ему количественную характеристику [5; 7].

Выше БУЗ не регистрируются ни эндогенные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, злокачественных, эндокринных и др.), ни сами заболевания.

Сейчас в зоне БУЗ находится около 1% населения Украины. Полагаем, что в РФ ситуация не лучше.

При воздействии негативных факторов внешней среды, нездорового образа жизни, старения и пр. происходит снижение эффективности внутриклеточного энергообразования. В соответствии с термодинамической концепцией здоровья и профилактики [15] выход эффективности внутриклеточного энергообразования за пределы БУЗ сопровождается феноменом «саморазвития» патологического процесса и является первопричиной эпидемии ХНИЗ (снижение энергopotенциала — рост энтропии — хаос функций — патология). При распространении подобных изменений в масштабе популяции, кроме эпидемии ХНИЗ, ускоряется темп старения, страдает репродуктивная функция, снижаются физические и психофизические качества и др.

Первая реакция организма на изменение внутриклеточного гомеостаза, прежде всего недостатка АТФ, — повышение артериального

давления [16]. Таким образом, борьба с эндогенными факторами риска развития ХНИЗ без повышения энергопотенциала биосистемы до уровня, обусловленного эволюцией (БУЗ), – малоэффективна. Таким образом, можно утверждать, что низкие показатели аэробной способности – более мощный предиктор общей смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости, чем другие факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия, курение, гиперлипидемия и сахарный диабет. В исследованиях здоровой норвежской популяции (Aspenes S., [17]) подтверждены полученные нами данные о наличии БУЗ, показав, что каждое снижение МПК на 5 мл/мин/кг ниже БУЗ увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии на 56%. К настоящему времени появился и метаанализ публикаций по этой проблеме, который подтверждает указанные закономерности [18]. Таким образом, заболеваемость и смертность современной популяции обусловлена, главным образом, снижением энергопотенциала биосистемы (функции митохондрий – уровня здоровья), а ХНИЗ – лишь следствие этого процесса.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

Полагаем, что перед человечеством стоит проблема, значимость которой пока не осознается в достаточной мере ни общественностью, ни наукой – биологическая деградация вида *Homo sapiens*. Она проявляется ускоренным темпом старения, популяционным снижением «количества» здоровья (жизнеспособности), эпидемией хронических неинфекционных заболеваний, коморбидностью, снижением репродуктивной функции, рождением ослабленного потомства и др. Все это является следствием снижения устойчивости неравновесной термодинамической системы (живого) на современном этапе социальной эволюции. Путь решения проблемы – популяционное повышение функциональной способности митохондрий. Подробно эта проблема изложена в монографии [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Термодинамическая концепция здоровья убедительно доказывает, что *люди заболевают и преждевременно умирают от потери здоровья*, а хронические неинфекционные заболевания являются следствием выхода энергопотенциала биосистемы за пределы, обусловленные эволюцией (больше здоровья – меньше болезни, и наоборот). Становится актуальной проблема формулировки новой парадигмы здравоохранения. Суть ее заключается в преимущественном переходе от дорогостоящей, но не оправдавшей себя с точки зрения сохранения здоровья популяции «концепции постоянного

совершенствования медицинской помощи населению» к «концепции мониторинга, воспроизводства, сохранения и укрепления здоровья населения». При этом оздоровление должно осуществляться постоянно, а лечение при необходимости. В целях оздоровления постулируется в дополнение к «индустрии болезни» (учреждения МЗ) необходимость формирования «индустрии здоровья».

Список литературы

1. *Гладышев Г.П.* Термодинамика и жизнь. *Вестник международной академии наук.* 2010; 1: 6–10. [*Gladishev G.P.* Thermodynamics and life. *Announcer of international academy of sciences.* 2010; 1: 6–10 (in Russian).]
2. *Schrodinger E.* What is life? The physical aspect of the living cell. 1944. Cambridge Univ. Press; 92.
3. *Зотин А.И.* Биоэнергетическая направленность эволюционного процесса организмов. Пушино; 1981: 11. [*Zotin A.I.* Biopower orientation of evolutionary process of organisms. Pushino; 1981: 11 (in Russian).]
4. *Бауэр Э.* Теоретическая биология. Л.: ВИЭМ; 1935: 150. [*Bauer E.* Theoretical biology. Leningrad: VIEM; 1935: 150 (in Russian).]
5. *Апанасенко Г.Л.* Индивидуальное здоровье: в поисках сущности и количественной оценки. *Довкілля та здоров'я.* 2015; 3: 8–12. [*Apanasenko G.L.* The Individual health: in search of essence and quantitative estimation. *Environment and health.* 2015; 3: 8–12 (in Russian).]
6. *Doll R.* Prevention: some future perspectives. *Pereventive medicine.* 1978; 4: 486–492.
7. *Апанасенко Г.Л.* Эпидемия хронических неинфекционных заболеваний: стратегия выживания. Саарбрюккен; 2014: 260. [*Apanasenko G.L.* Epidemic of chronic noninfectious diseases: strategy of survival. Saarbrücken. Lambert Acad. Publ. 2014: 260 (in Russian).]
8. *Keteyian S.J., Brawner C.A., Savage P.D. et al.* Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am. Heart J.* 2008; 156(2): 292–300.
9. *Myers J.* Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health. *Circulation.* 2003; 107: 2–5.
10. *Гундаров И.А., Полесский В.А.* Профилактическая медицина на рубеже веков. От факторов риска – к резервам здоровья и социальной профилактике. М.: АТиСО; 2016: 341. [*Gundarov I., Polessky V.* Profilactic medicine on the border of centuries. From risk factors - to backlogs of health and social prophylaxis. Moscow: АТиСО; 2016: 341 (in Russian).]
11. *Oliver M.F.* Prevention of coronary heart disease – propaganda, promises, problems and prospects. *Circulation.* 1986; 73(1): 1–9.
12. *McCormick J., Skrabanek P.* Coronary heart disease is not preventable by population interventions. *Lancet.* 1988; 8: 839–841.

13. *Miettinen T.A., Strandberg T.E.* Implications of recent results of long term multifactorial primary prevention of cardiovascular diseases. *Ann. Med.* 1992; 24(2): 85–9.
14. *Ebrahim S., Taylor F., Ward K. et al.* Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Systematic Review.* 2011; 19(1): 1561.
15. *Апанасенко Г.Л.* Термодинамическая концепция здоровья и профилактики. *Тер. Архив.* 1990; 12: 56–58. [*Apanasenko G.L.* Thermodynamics conception of health and prophylaxis. *Ther. Archive.* 1990; 12: 56–58 (in Russian).]
16. *Григорян Р.Д., Лябах Е.Г.* Артериальное давление: переосмысление. Киев: НАНУ; 2015: 458. [*Grigorijan R.D., Lajbah K.G.* Arteriotony: new look. Kiev: NANU. 2015: 458 (in Russian).]
17. *Aspenes S.T., Nilsen T.I.L., Skaug E.A., Bertheussen G.F., Ellingsen K., Vatten L., Wisloff U.* Peak Oxygen Uptake and Cardiovascular Risk Factors in 4631 Healthy Women and Men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011; 43(8): 1465–1473.
18. *Satoru Kodama, Kazumi Saito, Shiro Tanaka.* Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women a meta-analysis. *JAMA.* 2009; 301(19): 2024–2035.
19. *Апанасенко Г.Л., Гаврилюк В.А.* Биологическая деградация Homo sapiens: пути противодействия. Саарбрюккен: Palmarium Acad. Publ. 2014: 102. [*Apanasenko G.L., Gavriluk V.A.* Biological degradation of Homo sapiens: ways of counteraction. Saarbrücken: Palmarium Acad. Publ. 2014: 102 (in Russian).]

УДК 614.2

О.В. Жукова,
канд. фармацевт. наук, старший преподаватель
кафедры управления и экономики фармации
и фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная
медицинская академия» Минздрава России

O.V. Zhukova,
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor at the
Department of Management and Economics of Pharmacy
and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State
Medical Academy

ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ – НАГЛЯДНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(на примере противоастматической терапии
у детей в условиях стационара на основании
ретроспективных исследований)

IMITATION MODELING: AN ILLUSTRATIVE METHOD TO ESTIMATE DRUG CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS (retrospective meta-analysis of anti-asthmatic therapy in children in a hospital setting)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Жукова Ольга Вячеславовна, канд. фармацевт. наук,
старший преподаватель кафедры управления и эконо-
мики фармации и фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная ме-
дицинская академия» Минздрава России
Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина
и Пожарского, 10/1
Тел.: +7 (831) 465-09-27
e-mail: ov-zhukova@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 16.06.2017
Статья принята к печати: 30.06.2017

CONTACT INFORMATION:

Olga Zhukova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor
at the Department of Management and Economics of Pharmacy
and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State Medical
Academy
Address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950,
Russia
Tel.: +7 (831) 465-09-27
e-mail: ov-zhukova@mail.ru
The article received: June 16, 2017
The article approved for publication: June 30, 2017

Аннотация. В статье представлена оценка клинической, экономической и клинико-экономической составляющих схем базисной противоастматической терапии, используемых в стационаре у детей. Анализ проведен на основании математико-статистических методов моделирования, таких как бета-распределение, гамма-распределение, моделирование методом Монте-Карло, основой которого является моделирование распределения. В качестве материала для исследования использовались данные базисной терапии обострения бронхиальной астмы у детей в условиях стационара. В работу включены данные фармакотерапии историй болезни 608 пациентов в стационаре за 2014–2015 гг. В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали: 1) ингаляционный глюкокортикостероид (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и коротко действующего β_2 -агониста; 3) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста; 4) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 5) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида, коротко действующего β_2 -агониста и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 6) комбинацию коротко действующего β_2 -агониста и антагониста лейкотриеновых рецепторов. Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение, а для описания издержек – гамма-распределение. Наибольшие значения доверительной клинической эффективности, рассчитанные на основании бета-распределения и демонстрирующие вероятность наступления положительного клинического эффекта от их использования, характерны для схем, включающих комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и антагониста лейкотриеновых рецепторов, а также для схемы ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста. Аналогично на основании гамма-распределения были определены средние затраты на схемы лечения. Объединение результатов этих двух распределений для каждой схемы лечения на графике

позволило получить облако распределений, которое наглядно иллюстрирует клинико-экономическую эффективность анализируемых схем терапии при использовании в популяции. В статье представлены кривые бета-распределения, графическое изображение результатов моделирования методом Монте-Карло.

Abstract. The article presents an assessment of the clinical, economic and clinical-economic components of the basic anti-asthmatic therapy regimens in children in hospital setting. The analysis involved mathematical and statistical modeling methods, such as beta distribution, gamma distribution, Monte-Carlo simulation based on simulation of the distribution. The study material was the baseline therapy of bronchial asthma exacerbation in children in hospital setting. The study includes the pharmacotherapy data from 608 inpatient records in 2014–2015. The basic anti-asthmatic therapy in hospital setting in the analyzed period was: 1) inhalation glucocorticoid (as a monotherapy); 2) a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a short-acting β_2 -agonist; 3) a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a long-acting β_2 -agonist; 4) a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a leukotriene receptor antagonist; 5) a combination of an inhalation glucocorticosteroid, a short acting β_2 -agonist and a leukotriene receptor antagonist; 6) a combination of a short acting β_2 -agonist and a leukotriene receptor antagonist. Beta-distribution was used to calculate the clinical outcome probability, and gamma distribution was used to calculate the costs. The highest values of confidence-based clinical efficacy, calculated on the basis of beta distribution and demonstrating the probability of a positive clinical effect, are characteristic for the regimens that include a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a leukotriene receptor antagonist, as well as an inhalation glucocorticosteroid regimen and a long-acting β_2 -agonist. Similarly, the average cost of treatment regimens were determined. It based on gamma distribution. The combination of the results of these two distributions for each treatment regimen on the graph allowed us to obtain a cloud of distributions that clearly illustrates the clinical and economic effectiveness of the therapy regimens analyzed when used in the population. The article presents the curves of beta distributions and a graphic representation of Monte-Carlo simulation results.

Ключевые слова. Бронхиальная астма, противоастматическая терапия, клиническая эффективность, клинико-экономическая составляющая, имитационное моделирование, бета-распределение, доверительная клиническая эффективность, гамма-распределение, моделирование методом Монте-Карло, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Keywords. Bronchial asthma, anti-asthmatic therapy, clinical efficacy, clinical and economic component, simulation modeling, beta distribution, confidential clinical efficacy, gamma distribution, Monte-Carlo modeling, leukotriene receptor antagonists.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, являющееся причиной значительного ограничения жизнедеятельности, снижения социальной и физической активности. Постоянное внимание к проблеме БА обусловлено и тем, что при недостаточно эффективном лечении, частых обострениях болезни снижается качество жизни больных, ограничивая их жизнедеятельность. Тяжелые формы БА сопровождаются нарушением функций не только органов дыхания, но и других систем организма. Инвалидность развивается у 7% из числа официально зарегистрированных больных БА детей. В настоящее время эта проблема приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1; 2].

Целью лечения БА является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания.

Подход к лечению БА в настоящее время ориентирован преимущественно на степень контроля заболевания [1].

Существенный прогресс в лечении БА был достигнут при введении базисной (контролирующей) терапии, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах, тем самым уменьшая вероятность развития бронхообструкции и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся:

- глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE [3].

В международных руководствах (GINA, PRACTALL), а также российской Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» отмечается, что вне зависимости от степени тяжести БА у детей для контроля за течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью.

Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА представляет серьезную проблему. Больные БА тяжелого течения нуждаются в высоких дозах комбинированных препаратов: ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), а при их неэффективности возникает потребность в назначении системных глюкокортикостероидов [4].

Клинико-экономический анализ представляет собой направление планирования и определения приоритетных лечебных мероприятий. Основой клинико-экономического анализа является коли-

чественное сравнение (клиническое — в виде частоты наступления положительных клинических исходов; экономическое — в виде уменьшения и увеличения медицинских затрат; клинико-экономическое — в виде таких показателей, как, например, «затраты — эффективность», инкрементальный коэффициент «затраты — эффективность») качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения. В условиях ограниченного финансирования методы клинико-экономического анализа все больше приобретают свою значимость и ценность. Определение рациональных схем терапии является важной задачей службы клинических фармакологов, принимающих участие в формировании формулярной системы. Таким образом, применение точных математико-статистических методов является доступным и эффективным способом проведения оценки медицинских технологий, позволяя получать объективные результаты, которые можно переносить в другие популяции. Особую ценность математико-статистические методы приобретают при отсутствии возможности экспериментировать на реальном объекте [5].

Ретроспективный анализ терапии той или иной нозологии в медицинской организации, городе или регионе позволяет получить ценные результаты по клинической эффективности лекарственных препаратов или их комбинаций, а также оценить экономические и социально-экономические затраты, связанные с их использованием. Проведение качественного клинико-экономического анализа с применением математических и статистических методов позволит выбрать оптимальные комбинации и способно значительно улучшить медицинскую помощь в части лекарственного обеспечения, что является приоритетной задачей.

Цель работы — проведение клинической, экономической и клинико-экономической оценки схем базисной противоастматической терапии, используемых в стационаре у детей, на основании математико-статистических методов моделирования, таких как бета-распределение, гамма-распределение, моделирование методом Монте-Карло, основой которого является моделирование распределения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовались данные базисной терапии обострения БА у детей в условиях стационара. В работу включены данные фармакотерапии историй болезни 608 пациентов с БА в стационаре за 2014–2015 гг.

Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение, а для описания издержек — гамма-распреде-

ние [6]. Бета-распределение применяется при описании вероятностей для массива биномиальных данных (типа «болен — здоров»). Бета-распределение в теории вероятностей и статистике представляет двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется двумя параметрами α и β . Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из n событий (пациентов, для которых применялся исследуемый лекарственный препарат или схема терапии), при этом число успешных реализаций равно r (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемых лекарственных препаратов или схем терапии), то параметры α и β определяются как $\alpha=r$, $\beta=n-r$. Таким образом, бета-распределение соответствует поставленным задачам.

Для анализа экономической составляющей терапии использовалось гамма-распределение. Гамма-распределение в теории вероятностей — это двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Гамма-распределение определено и непрерывно на интервале от 0 до бесконечности, т.е. подходит для описания затрат.

На основе бета и гамма-распределений с заданными для каждой из схем базисной противоастматической терапии параметрами генерировались выборки, содержащие по 1 000 случайных реализаций (можно — 10 000, 100 000 и т.д.). Полученное множество точек было представлено на графике. Метод Монте-Карло используется для решения экстремальных задач, для нахождения экстремума функции распределения, что является задачей оптимизации в математике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие ЛП и их комбинации: 1) ИГКС (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ИГКС и КДБА; 3) комбинацию ИГКС и ДДБА; 4) комбинацию ИГКС и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 5) комбинацию ИГКС, КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 6) комбинацию КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов (табл. 1).

В ходе исследования было выявлено, что наиболее эффективной схемой является комбинация ИГКС, ДДБА (комбинированные ЛП) и АЛР (рис. 1). Частота наступления таких положительных клинических эффектов, как «значительное улучшение» и «выздоровление» наблюдалось в 95,50% случаев использования данной схемы с начала терапии.

Структура схем противоастматической терапии БА в стационаре

Схема терапии	Частота назначения, %	Структура назначения, ЛП (МНН), %	
ИГКС	29,93	Флутиказона пропионат	36,31
		Будесонид	63,69
Комбинация ИГКС и КДБА	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерола гидробромид	100,00
Комбинация ИГКС и ДДБА	14,55	Формотерол / будесонид	49,43
		Салметерол / флутиказона пропионат	50,57
Комбинация ИГКС и антагониста лейкотриеновых рецепторов	15,22	Будесонид / монтелукаст	100,00
Комбинация ИГКС, ДДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	11,04	Формотерол / будесонид / монтелукаст	51,52
		Салметерол / флутиказона пропионат / монтелукаст	48,48
Комбинация ИГКС, КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерола гидробромид / монтелукаст	100,00
Комбинация КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	6,52	Ипратропия бромид / фенотерола гидробромид / монтелукаст	100,00

Для сравнения клинической эффективности схем базисной противоастматической терапии были построены кривые бета-распределения эффективности (рис. 2).

Для комбинаций ИГКС и КДБА, КДБА и АЛР характерны широкие, растянутые кривые. В этом случае следует говорить о невысокой воспроизводимости клинической эффективности представленных схем лечения.

Узкая, сжатая кривая (как для комбинации ИГКС, ДДБА и АЛР) свидетельствует о высокой степени воспроизводимости результатов измерений (в нашем случае вероятность наступления положительного клинического эффекта). А ее смещение вправо по оси абсцисс (клиническая эффективность) доказывает целесообразность ее использования в качестве базисной схемы лечения. Такую же тенденцию можно отметить у схемы ИГКС/АЛР, ИГКС/КДБА/АЛР.

Полученные в результате моделирования значения могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому на следующем этапе исследования необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомых частот, т.е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой клинической эффективности с вероятностью, например, 95%. Такой интервал является в статистике 95%-ным доверительным интервалом. С практической точки зрения 95%-ный доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок использования лекарственных препаратов или их схем при изучаемой нозологии дадут значения клинической эффективности, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы. Для этого определяется площадь под кривой бета-распределения клинических

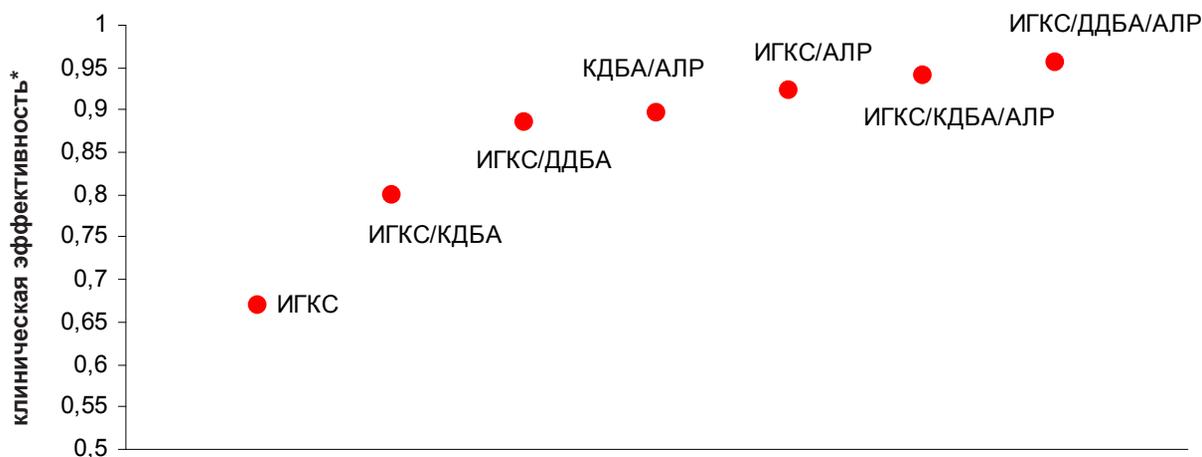


Рис. 1. Клиническая эффективность схем базисной противоастматической терапии у детей в условиях стационара (* в долях от единицы)

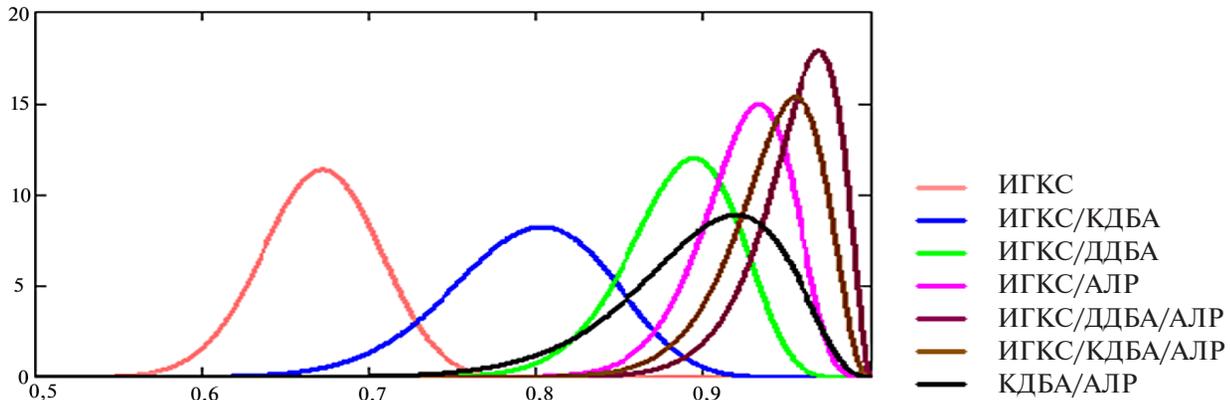


Рис. 2. Бета-распределение клинических исходов применения схем базисной противоастматической терапии в анализируемом периоде

исходов схем базисной терапии, применяемых в лечении БА у детей в условиях стационара. Отсекали по 2,5% площади справа и слева. Соответствующие значения x принимали за минимальную доверительную клиническую эффективность (min (95%)) и максимальную доверительную клиническую эффективность (max (95%)) (табл. 2).

Таблица 2

Доверительная клиническая эффективность схем противоастматической терапии, используемых у детей в стационаре

Схема противоастматической терапии	Min (95%)	Max (95%)
ИГКС	0,600	0,737
ИГКС/КДБА	0,691	0,881
ИГКС/ДДБА	0,811	0,943
ИГКС/АЛР	0,824	0,968
ИГКС/ДДБА/АЛР	0,820	0,990
ИГКС/КДБА/АЛР	0,875	0,983
КДБА/АЛР	0,786	0,971

Из таблицы 2 следует, что наибольшие значения доверительной клинической эффективности характерны для схем, включающих комбинацию ИГКС и АЛР и для схемы ИГКС/ДДБА.

Аналогично был проведен анализ затрат на схемы лечения. В ходе предварительного исследования были установлены затраты на все анализируемые схемы лечения с учетом наступления как положительных, так и отрицательных клинических исходов, что в свою очередь было связано с назначением дополнительных лекарственных препаратов и как следствие с дополнительными затратами (табл. 3).

После этого возможно и целесообразно определить клинико-экономическую составляющую базисной противоастматической терапии на основании имитационного моделирования или моделирования

методом Монте-Карло. Клиническую составляющую характеризует бета-распределение, экономическую составляющую – гамма-распределение. Объединение результатов этих двух распределений для каждой схемы лечения на графике позволяет получить облако распределений, которое позволяет оценить клинико-экономическую эффективность

Таблица 3

Средние затраты на схемы базисной противоастматической терапии

Схема терапии	Стоимость курса, руб.
ИГКС (в качестве монотерапии)	350,68
ИГКС и КДБА	420,95
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	303,80
ИГКС и АЛР	949,87
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	1037,29
ИГКС, КДБА и АЛР	1025,39
КДБА и АЛР	776,21

анализируемых схем терапии при использовании в популяции (рис. 3).

Из рисунка 3 видно, что для ИГКС/КДБА и для КДБА/АЛР характерны наиболее «растянутые» по оси абсцисс облака, что указывает на широкий разброс вероятности достижения положительных клинических исходов. Для ИГКС/КДБА/АЛР и для ИГКС/ДДБА/АЛР характерны наиболее сжатые облака распределений, находящиеся практически на одном уровне. Несколько ниже по оси ординат, характеризующей затраты на лечение, находится компактное облако распределений для ИГКС/АЛР. Его центр несколько смещен влево по оси абсцисс, что указывает на снижение клинической эффективности данной схемы относительно ИГКС/КДБА/АЛР и ИГКС/ДДБА/АЛР. Относительно компактным

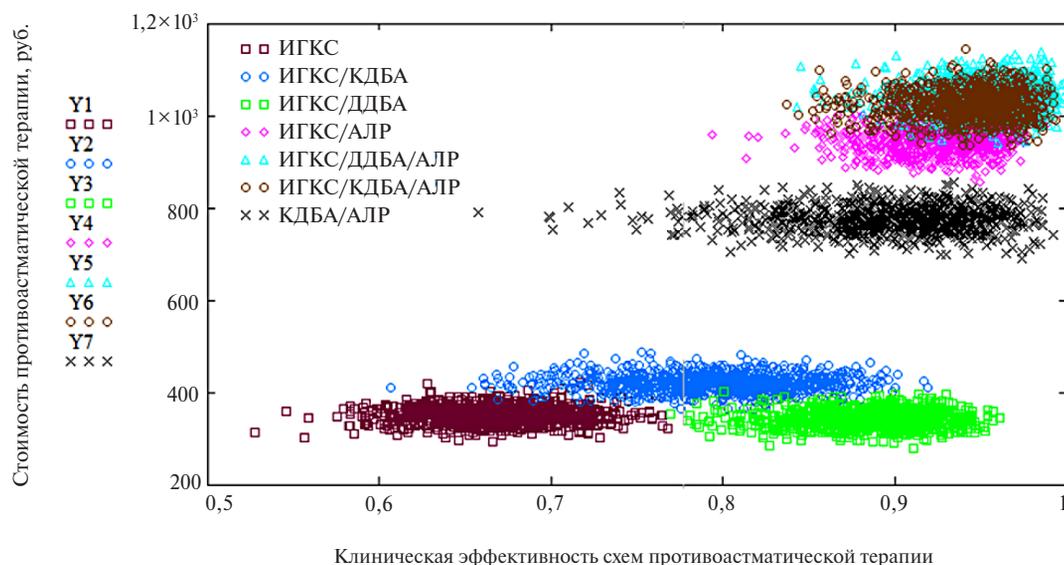


Рис. 3. Результаты имитационного моделирования методом Монте-Карло затрат и эффективности схем противоастматической терапии, используемых в лечении детей с БА в стационаре

является облако распределений для ИГКС/ДДБА. Центр облака распределения находится незначительно левее центра облаков распределения самых эффективных в клиническом плане схем терапии. Однако с точки зрения экономической эффективности данная схема лечения в разы менее затратная в сравнении с самыми эффективными в клиническом плане схемами лечения. В клинико-экономическом плане схема ИГКС/ДДБА (в виде комбинированного лекарственного препарата) самая оптимальная (наименьшие затраты при клинической эффективности, лишь незначительно уступающей самым эффективным схемам). Однако обращает на себя внимание, что добавление к лечению АЛР повышает его клиническую эффективность, но при этом значительно возрастают затраты на лечение. В данном случае необходимы длительные наблюдения (минимум в течение года) за хроническими больными БА на предмет обострений, приступов при добавлении АЛР в лечение (в клиническом плане) и социально-экономический анализ, позволяющий оценить выплаты по больничным листам из-за обострений БА, потери ВВП (в экономическом плане). После этого следует сопоставить дополнительные затраты на введение в схему лечения АЛР с социально-экономическими затратами. Такие дополнительные исследования и расчеты необходимы только при анализе схем терапии хронических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены основы бета-распределения для описания клинической эффективности схем базисной противоастматической терапии у детей, используемых в условиях стационара, основы гам-

ма-распределения — для описания затрат на исследуемые схемы лечения, а также основы моделирования методом Монте-Карло.

Список литературы

1. Зайцева О.В., Муртазаева О. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10: 148–156. [Zaitseva O., Murtazaeva O. Bronchial asthma in children: modern aspects of therapy. *Current pediatrics*. 2011; 10: 148–156 (in Russian).]
2. Емельянов А., Сергеева Г., Лешенкова Е. Тяжелая бронхиальная астма. *Медицинский совет*. 2014; 16: 18–22. [Emelyanov A., Sergeeva G., Leshenkova E. Severe bronchial asthma. *Meditsinsky sovet*. 2014; 16: 18–22 (in Russian).]
3. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. *Медицинский совет*. 2013; 1: 34–41. [Zaitseva O.V. Bronchial asthma and respiratory infections in children. *Meditsinsky sovet*. 2013; 1: 34–41 (in Russian).]
4. Шапорова Н., Трофимов В., Марченко В. Бронхиальная астма тяжелого течения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 4: 3–6. [Shaporova N., Trofimov V., Marchenko V. Severe bronchial asthma. *Atmosphere. Pulmonology and allergology*. 2013; 4: 3–6 (in Russian).]
5. Barton P., Bryan S., Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J. Health Serv. Res. Policy*. 2004; 9(2): 110–18.
6. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Univ. Press; 2007.

Требования к рукописям, предоставляемым для публикации в журнале «СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК»

В научно-практическом журнале «Сеченовский вестник» публикуются теоретические и обзорные статьи, отражающие важнейшие достижения медицинской и фармацевтической науки, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, информация о работе научных форумов, мемориальные и иные материалы.

- Материалы предоставляются в печатном и электронном виде в формате .doc или .rtf. Текст статей печатается на одной стороне листа А4 шрифтом Times New Roman 12 кеглем с 1,5 интервалом между строками и абзачным отступом (5 пунктов), выравниванием по ширине. Поля: 20 мм со всех сторон.
- Объем текстовой части статьи не должен превышать 15 страниц (не более 1 авторского листа). Число иллюстраций (таблиц, рисунков, фото) – не более 5. Не допускается дублирование информации в тексте и иллюстрациях.
- Объем кратких и иных сообщений должен быть не более 3 страниц и содержать не более 1 иллюстрации.
- Все страницы нумеруются. Аббревиатуры следует расшифровывать по мере их появления в основном тексте и не вводить в название статьи и резюме.
- Таблицы и иллюстрации должны быть встроены в текст и отмечены соответствующим номером. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение объектива и окуляра, метод окраски и импрегнации.
- Формулы должны быть созданы с использованием компонента Microsoft Equation или в виде четких картинок.

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОЙ ЧАСТИ:

УДК 618.14-006.6

А.И. Ищенко,

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, директор НОКЦ «Женское здоровье»

A.I. Ishchenko,

Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Chair of obstetrics and gynecology № 1, SCC Women's Health, Director

ВОЗМОЖНОСТИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА В ЛЕЧЕНИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

THE POSSIBILITIES OF THE LAPAROSCOPIC APPROACH IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIAL CANCER OF PATIENTS WITH OBESITY

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Ищенко Анатолий Иванович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, директор НОКЦ «Женское здоровье»

Адрес: 117463, г. Москва, Новоясеневский пр., д. 32

Тел.: +7 (495) 622-96-53

e-mail: chushkov@mmascience.ru

Статья поступила в редакцию: 24.12.2015

Статья принята к печати: 26.12.2015

CONTACT INFORMATION:

Anatoly Ishchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, I.M. Sechenov First MSMU, Head of the Chair of obstetrics and gynecology № 1, SCC Women's Health, Director

Address: 32, Novoyasenevsky ave., Moscow, 117463, Russia

Tel.: +7 (495) 622-96-53

e-mail: chushkov@mmascience.ru

The article received: December 24, 2015

The article approved for publication: December 26, 2015

Аннотация. В статье прослеживаются основные особенности и возможности лапароскопического доступа в лечении рака тела матки у больных с ожирением.

Abstract. The article traces the main features and possibilities of laparoscopic approach in the treatment of endometrial cancer in patients with obesity.

Ключевые слова. Гинекология, лапароскопия, реабилитация.

Keywords. Gynecology, laparoscopy, rehabilitation.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ ТИТУЛЬНОЙ ЧАСТИ СТАТЬИ:

1. УДК, присваиваемый автором на основании ключевых слов.
2. Сведения об авторах (Ф.И.О., ученая степень и звание (академик, чл.-корр., профессор, канд., д-р мед. наук, доцент), должность, студент/студентка, основное место работы/учебы без аббревиатур). Сведения об авторах должны быть оформлены на русском и английском языках.
3. Название статьи на русском и английском языках, напечатанное заглавными буквами без разрядки с выделением полужирным шрифтом.
4. Контактная информация, содержащая сведения об одном авторе, с которым редакция и заинтересованные лица могут вести переписку. Она должна быть оформлена на русском и английском языках (см. пример оформления титульной части) и содержать следующую информацию: фамилия, имя, отчество; ученая степень и звание; основное место работы и должность; полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.
5. Аннотация на русском и английском языках (каждая – 200–250 слов).
6. Ключевые слова на русском и английском языках (не более 5).

Текст статьи должен включать: введение, актуальность, обоснование, цель работы, материал и методику исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение.

Экспериментальные и клинические оригинальные статьи должны содержать описание методов статистического анализа и критериев проверки гипотез. Теоретические и обзорные статьи могут иметь подразделы в соответствии с замыслом авторов.

Список литературы – не более 15 источников для оригинальных статей и не более 50 для обзорных работ. Список литературы формируется в порядке упоминания источников в тексте, номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками.

Русскоязычные источники в списке литературы следует дублировать на английском языке. Продублированный источник заключают в квадратные скобки (см. пример оформления списка литературы).

ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ:

Петрова П.П. Название статьи. *Название журнала*. 1994; 26(1): 15–24.

[*Petrova P.P.* Название статьи (на англ. языке). *Название журнала* (на англ. языке). 1994; 26(1): 15–24 (in Russian).]

Петров П.П. Название книги. М.: Наука. 1990; 230.

[*Petrov P.P.* Название книги (на англ. языке). М.: Science. 1990; 230 (in Russian).]

На отдельной странице помещают **сведения о всех авторах**: полный почтовый (с индексом) и электронный адреса автора, номера телефона и факса.

Материалы принимаются в редакцию вместе с сопроводительным письмом – направлением от организации, в которой выполнялось исследование. Статья должна быть подписана всеми авторами. Первая страница рукописи должна иметь визу руководителя подразделения.

Необходимо предоставить источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, коммерческая заинтересованность тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского).

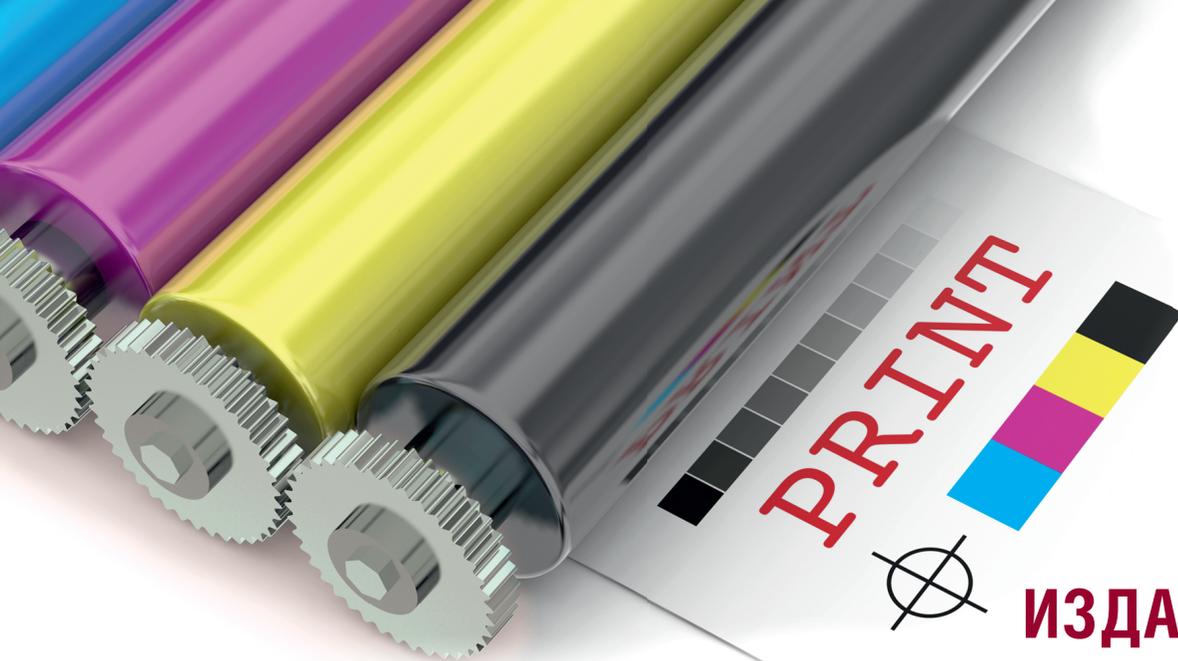
Авторы несут полную ответственность за достоверность и научное содержание предоставляемых в редакцию материалов, в том числе наличия в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования были выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы. Отклоненные статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ.

Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Редакция не рассматривает статьи, не отвечающие изложенным требованиям, описание результатов незаконченных исследований без определенных выводов и работы описательного характера.

Журнал издается в печатном виде. Электронная версия выпуска публикуется на сайте учредителя (www.mma.ru). В случае представления авторского перевода материалов на английский язык, они могут быть опубликованы в электронной версии.



ИЗДАТЕЛЬСТВО
Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
на высоком уровне и в срок выполнит:

- ПЕЧАТЬ АВТОРЕФЕРАТОВ,
МОНОГРАФИЙ, ДИССЕРТАЦИЙ
И ДИПЛОМНЫХ РАБОТ
- ПЕЧАТЬ ПРЕЗЕНТАЦИЙ, БРОШЮР,
КАТАЛОГОВ, БУКЛЕТОВ, ВИЗИТОК
- СРОЧНОЕ ЦВЕТНОЕ И Ч/Б
КОПИРОВАНИЕ (А3, А4)
- БРОШЮРОВКУ И ПЕРЕПЛЕТНЫЕ
РАБОТЫ
- МОМЕНТАЛЬНОЕ СКАНИРОВАНИЕ
ЛЮБЫХ ДОКУМЕНТОВ
- СОЗДАНИЕ ОРИГИНАЛ-МАКЕТОВ,
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ,
КОРРЕКТУРУ НАУЧНЫХ ТЕКСТОВ ЛЮБОГО
УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ



Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

Москва, Зубовский бульвар, д. 37, стр. 2.
Тел.: (499) 766-42-06 e-mail: izdatelstvo@mma.ru

Дополнительная контактная информация находится на сайте www.mma.ru в разделе «Издательство».