РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Медицинский вестник ЮГА РОССИИ

АКАДЕМИК РАМН МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., ЧЛЕН-КОРР. РАМН СТИЛИДИ И.С., ПРОФ., Д.М.Н. ГОРБУНОВА В.А., ПРОФ., Д.М.Н. АЛЕКСЕЕВ Б.Я., Д.М.Н. БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., РАЙХМАН А.О., ПРОФ., Д.М.Н. КУЗНЕЦОВ Н.С., К.М.Н. ЖУКОВ Н.В., Д.М.Н. БОХЯН В.Ю.
Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению адренортикального рака

ВОЛКОВА Н.И., ПОРКШЕЯН М.И., ГЮЛЬМАГОМЕДОВА А.Н.
Лечение ожирения: история взлетов и падений

СТРИЖЕВ В.А., ФЕДОРОВА Ю.С.
Современные подходы к профилактике и лечению наркологической патологии (обзор литературы)

ГАЗИЗОВА Г.Р., ВАЛЕЕВА Ф.В., ГАЙСИНА Л.Р.
Мочевая экскреция интерлейкина-1β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 у беременных с сахарным диабетом 1 типа с разным уровнем экскреции альбумина с мочой

г. Ростов-на-Дону

№ 1
2015

Научно-практический медицинский журнал

Медицинский вестник Юга России

№ 1 2015
(январь–март)

Учредитель ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор
заслуженный врач РФ, д.м.н., проф. Сависько А.А.

Члены редакционной коллегии:
Д.м.н., проф. Амбалов Ю.М.
Д.м.н., проф. Балязин В.А.
Д.м.н., проф. Батюшин М.М.
Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (зам. гл. редактора)
Д.м.н., проф. Волков А.Г.
Д.м.н., проф. Дроботя Н.В.
Д.м.н., проф. Домбровский В.И.
Д.м.н., проф. Елисеев Д.Н.
Д.м.н. Иванишко Ю.А.
Д.м.н., проф. Женило В.М.
Д.м.н., проф. Кастанаян А.А.
Д.м.н., проф. Квасов А.Р.
Д.м.н., проф. Коган М.И.
Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А.
Д.м.н., доц. Лебеденко А.А.
Д.м.н., проф. Макляков Ю.С.
Д.м.н., доц. Максюков С.Ю.
Д.м.н., доц. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)
Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н.
Д.м.н., проф. Сизякина Л.П.
Д.м.н., проф. Сикилинда В.Д.
Д.м.н., доц. Солдаткин В.А.
Д.м.н., проф. Терентьев В.П.
Д.м.н., проф. Хананашвили Я.А.
Д.м.н., проф. Чаплыгина Е.В.
Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф.
Д.м.н., проф. Шамик В.Б.
Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В.
Д.м.н., проф. Шлык С.В.
Д.м.н., проф. Шестопалов А.В.
Д.м.н., проф. Хлопонин Д.П.
Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Редакционный совет:
Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)
Д.м.н, проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Вёрткин А.А. (Москва, Россия)
Академик РАМН, проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Завгородний М.В. (Москва, Россия)
Академик НАМН Украины, проф. Запорожан В.М. (Одесса, Украина)
Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)
Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)
Академик РАМН, проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Горчев Гр. (Плевен, Болгария)
Член-корр. НАМНУ, проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)
Д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)
Академик РАМН, проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)
Д.м.н., проф. Пфистер Г. (Кельн, Германия)
Д.м.н., проф. Набер К. (Мюнхен, Германия)
Академик РАЕН, РАМН, проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)
Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)
Академик РАН, РАМН, проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Технический редактор
Соколова А.В.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Редакция журнала
«Медицинский вестник Юга России»
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2015 г.

Подписано в печать 26.03.2015 г. Зак. 78.
Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид, либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Содержание:

► **Академик РАМН Мельниченко Г.А., член-корр. РАМН Стилиди И.С., проф., д.м.н. Горбунова В.А., проф., д.м.н. Алексеев Б.Я., д.м.н. Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., проф., д.м.н. Кузнецов Н.С., к.м.н. Жуков Н.В., д.м.н. Бохян В.Ю.**

Проект российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению адренортикального рака

Academician of Russian Academy of Medical Sciences Melnichenko G.A., associate of Russian Academy of Medical Sciences Stilidi I.S., MD, prof Alexeev B.Ya., MD, Beltsevich D.G., Raykhman A.O., MD, prof. Sci.Kuznetsov N.S., Cand. Med. Sci. Zhukov N.V., MD, Bokhyan V.Yu.

Perioperative and complication management for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction.....4–20

Обзоры

► **Волкова Н.И., Поркшеян М.И., Гюльмагомедова А.Н.**

Лечение ожирения: история взлетов и падений

Volkova N.I., Porksheyan M.I., Gyulmagomedova A.N.

Treatment for obesity: the history of flights&falls 21–26

► **Налётов А.В.**

Проблема антибиотикорезистентности helicobacter pylori на современном этапе и ее клиническое значение для практической медицины

Nalyotov A.V.

The problem of antibiotic resistance of helicobacter pylori on the modern stage and its clinical significance for practical medicine 26–31

► **Стрижев В.А., Федорова Ю.С.**

Современные подходы к профилактике и лечению наркологической патологии (обзор литературы)

Strizhev V.A., Fyodorova Yu.S.

Modern approaches to prevention and management of substance pathology (review) 31–36

► **Тараканова Е.А.**

Юридические и этические аспекты госпитализации недееспособных больных в психиатрический стационар

Tarakanova E.A.

Legal and ethical aspects of hospitalization incapacitated patients to psychiatric hospital 36–39

Оригинальные статьи

► **Быковская Т.Ю., Шишов М.А.**

Актуальные вопросы организации медицинской помощи новорожденным при хирургических заболеваниях

Bykovskaya T.U., Shishov M.A.

Current issues of newborn care in surgical diseases 40–43

► **Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Гайсина Л.Р.**

Мочевая экскреция интерлейкина-1β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 у беременных с сахарным диабетом 1 типа с разным уровнем экскреции альбумина с мочой

Gazizova G.R., Valeeva F.V., Gaysina L.R.

Urinary excretion of il-1β, monocyte chemoattractant protein-1 and transforming growth factor-β1 in pregnant women with type 1 diabetes with different levels of urinary albumin excretion 44–50

► **Киреева Я.А., Хариш Д.И., Бурнашева Е.В.**

Оптимизация режимов химиотерапии больных неходжкинскими лимфомами

Kireeva Y.A., Harish D. I., Burnasheva E.V.

Optimization of chemotherapy regimens of patients suffering from non-hodgkin limpho ma.....50–52

►**Кочин И.В., Горпенко С.В., Трошин Д.А., Курочка В.Л.**
Определение неснижаемых запасов инфузионных растворов для проведения интенсивной терапии при оказании экстренной медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях

Kochin I.V., Gorpenko S.V., Troshin D.A., Kurochka V.L.
Determination of the minimum reserve infusion solutionfor intensive care in emergency aid to victims emergency.....52–56

►**Масляков В.В., Федотова Е.В., Дралина О.В., Захаров Г.В.**
Особенности иммунной системы у пациентов с плоскоклеточным раком кожи

Maslyakov V.V., Fedotova E.V., Dralina O.V., Zakharov G.V.
Features of immune system at patients with the ploskokletochny cancer of skin.....57–61

►**Мироненко Т.В., Яковлева Л.В., Канивец Р.В.**
Диагностическое значение гомоцистеина и показателей липидного метаболизма у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Myronenko T.V., Yakovlieva L.V., Kanivets R.V.
Diagnostic value of homocysteine and indicators of lipid metabolism in patients with early recovery period of ischemic stroke.....61–66

►**Москвитина Э.А., Забашта М.В., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Адаменко В.И., Феронов Д.А., Забашта А.В., Дворцова И.В., Веркина Л.М., Миноранский В.А., Соловьев М.Ю., Айдинов Г.В., Швагер М.М., Гайбарян К.С., Мазрухо Т.В., Говорухина М.В.**
Экологические и эпидемиологические аспекты лихорадки западного нила в ростовской области

Moskvitina E.A., Zabashta M.V., Pichurina N.L., Orekhov I.V., Adamenko V.I., Feronov D.A., Zabashta A.V., Dvortsova I.V., Verkina L.M., Minoransky V.A., Solovyev M.Yu., Aidinov G.V., Shvager M.M., Gaibaryan K.S., Mazrukho T.V., Govorukhina M.V.
Ecological and epidemiological aspects of west Nile fever in the Rostov region).....67–72

►**Саркисян О.Г., Криволапова Э.Г.**
Перестройка обменных процессов в ткани влагалища у женщин, больных атрофическим кольпитом, находящихся в пострепродуктивном периоде

Sarkysjan O.G., Krivolapova E.G.
Metabolism rebuilding of vagina tissuesin at women with atrophic colpitis in postreproductive period.....73–78

►**Северин Г.К.**
Уровень профилактических онкологических осмотров населения промышленного региона (по результатам социологического исследования)

Severyn G.K.
The level of cancer prevention inspections of population of the industrial region (based on the results of social research).....78–82

►**Стагниева И.В., Симбирцев А.С., Волков А.Г.**
Лечение лицевой боли при риносинусите

Stagnieva I. V., Simbirtsev A.S., Volkov A.G.
Treatment of facial pain in rhinosinusitis.....82–85

►**Станько Э.П., Ляликов С.А., Игумнов С.А., Цыркунов В.М., Матиевская Н.В.**
Инъекционное потребление наркотиков, как фактор, способствующий ВИЧ-инфицированию

Stanko E.P., Lyalikov S.A., Igumnov S.A., Cyrkunov V.M., Matievskya N.V.
Injecting drug use as a factor contributes to HIV-infection.....86–90

►**Хоронько Ю.В., Ермолаев А.Н., Хоронько Е.Ю.**
Арефлюксные соустья в хирургии доброкачественных билиарных стриктур

Khoronko Yu.V., Ermolaev A.N., Khoronko E.Yu.
Application of collagen matrix - an innovation Areflux anastomoses in surgery of benign biliary strictures.....91–95

ПРОЕКТ РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО РАКА

Составление первичного текста проекта:
академик РАМН Мельниченко Г.А.[1], член-корр. РАМН Стилиди И.С.[2], проф., доктор мед. наук Горбунова В.А.[2], проф., доктор мед. наук Алексеев Б.Я.[3], доктор мед. наук Бельцевич Д.Г.[1], Райхман А.О.[4],проф., доктор мед. наук Кузнецов Н.С.[1], канд. мед. наук Жуков Н.В.[3,5], доктор мед. наук Бохян В.Ю.[2]

[1]ФГБУ "Эндокринологический научный центр" МЗ РФ
[2]ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН
[3]ФГБУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена" МЗ РФ
[4]ГБОУ ВПО "Первый Московский Государственный Университет им И.М. Сеченова" МЗ РФ
[5]ФГБУ ФНКЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева МЗ РФ

Определение гормональной активности и злокачественного потенциала – актуальнейший вопрос диагностики и выбора лечебной тактики при опухолях надпочечников. Адренокортикальный рак (АКР) – достаточно редкое заболевание, которое характеризуется плохими прогностическими показателями. Встречаемость АКР - 0,5–2 случая на миллион населения, в структуре инциденталом надпочечников не более чем в 2–4% наблюдений. Для широкого обсуждения предлагается проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению АКР, предназначенный для онкологов, хирургов, эндокринологов, специалистов по лучевой диагностике, патоморфологов и др.

Ключевые слова: опухоли надпочечника, адренокортикальный рак, рак коры надпочечника, феохромоцитома, параганглиома, гиперкортицизм, митотан.

DRAFT OF RUSSIAN GUIDELINES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADRENAL CORTICAL CANCER

Text creation group:
academician of Russian Academy of Medical Sciences Melnichenko G.A.[1], associate of Russian Academy of Medical Sciences Stilidi I.S.[2], MD, prof. Alexeev B.Ya.[3], MD Beltsevich D.G.[1], Raykhman A.O.[4], MD, prof. Kuznetsov N.S.[1], Cand. Med. Sci. Zhukov N.V.[3,5], MD Bokhyan V.Yu.[2]

[1]Endocrinol Res Ctr
[2]Blokhin RCRC RAMS SR Inst Pediat Oncol & Hematol
[3]Hertsen Federal Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
[4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
[5]he in the FSCC PHOI n.a. Dmitry Rogachev

Statement of hormonal activity and potential malignancy are the most important issues of diagnosis and selection of appropriate treatment way for patients with adrenal tumors. Adrenal cortical carcinoma (ACC) is rare disease with poor prognosis. Incidience of ACC is about 0.5–2per million, and no more then 2–4% among adrenal tumors. This draft of guidelines of diagnosis and treatment of ACC is offered to common discussion among wide round of specialists.

Key words: adrenal tumors, adrenal cortical cancer, pheochromocytoma, paraganglioma, hypercortysolism, mitotane.

СОКРАЩЕНИЯ (в алфавитном порядке):
АГ – артериальная гипертензия
АКР – адренокортикальный рак
АКТГ– адренокортикотропный гормон
АРС – альдостерон-ренинновое соотношение
ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
ИГХ – иммуногистохимия
КТ– компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЭН– синдром множественных эндокринных неоплазий
ПГА –первичный гиперальдостеронизм
ПЭТ-18ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой
СИК –синдром Иценко-Кушинга
ТТГ– тиреотропный гормон
SUV(standartised uptake value) –накопительный критерий при ПЭТ-18FDG
HU (единицы Хаунсфилда) – денситометрические показатели при проведении КТ

Общие положения:

- Клинические рекомендации направлены на улучшение результатов диагностики и лечения пациентов с адренокортикальным раком.
- Клинические рекомендации не рассматривают абсолютно всех аспектов проблемы и возможных исключений из правил
- Клинические рекомендации не могут гарантировать определенный результат, и при этом они не устанавливают стандарты ведения больных.
- Клинические рекомендации не предназначены для лечения конкретного пациента. Решения о ведении больного должны основываться на обследовании каждого пациента с учетом индивидуальных обстоятельств.

Градация уровня доказательности рекомендаций.

Уровень	Определение
A	Настоятельно рекомендуется. Высокий уровень доказательности того, что выполнение может в значительной мере может улучшить состояние здоровья. Доказательство включает результаты, полученные в ходе хорошо спланированных клинических исследованиях с качественным дизайном, проводимых на репрезентативной популяции.
B	Рекомендуется. Выполнение может в значительной мере улучшить состояние здоровья. Уровень доказательности ограничен количеством, качеством, согласованностью отдельных исследований, возможностью внедрения в рутинную практику, или косвенным происхождением данных.
C	Рекомендуется. Рекомендация основана на мнении экспертов.
D	Не рекомендуется. Рекомендации основаны на данных о том, что выполнение не приведет к улучшению состояния здоровья или же вред от применения будет превосходить выгоду.
E	Ни за, ни против. Нет достаточного количества доказательств ни за, ни против использования рекомендации, либо доказательства низкого качества, либо данные противоречивы. В результате не определено соотношение пользы и вреда от применения.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) – редкое заболевание, характеризующееся поздним сроком выявления, агрессивностью клинического течения и до настоящего момента неблагоприятным лечебным прогнозом. АКР может быть гормонально-активным, являясь причиной субклинического или манифестного синдрома Иценко–Кушинга (СИК) и/или вирильного синдрома, или может быть случайно выявленной гормонально-неактивной опухолью надпочечника.

Редкость АКР обусловливает объективные трудности из-за отсутствия адекватных проспективных исследований и достаточного опыта лечения вне специализированных учреждений, концентрирующих этих больных. Однако за рубежом в течение последних 30–40 лет проведены достаточно масштабные как проспективные, так и ретроспективные исследования, часть из которых включает в себя до 500 пациентов. К сожалению, в России исследований с подобным числом пациентов не проводилось. В связи с этим настоящие рекомендации, в основном, опираются на доказательную базу и экспертное мнение зарубежных исследователей. Европейское общество онкологов в 2012 году приняло клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных поражений надпочечника [1] (A. Berruti, E. Baudin, H. Gelderblom, H. R. etal. – Adrenal cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. – Annals of Oncology 2012 vol. 23 – p.131–138). Также, не менее значимыми являются руководства, разработанные NCCN, крупнейшим мировым альянсом ведущих центров по изучению и разработке алгоритмов диагностики и лечения раковых заболеваний[2] (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor, Version 1.2014). Предлагаемые клинические реко-

мендации на настоящий момент являются основными согласительными документами, регулирующими положения практической деятельности врачей при АКР.

Диагностические и лечебные опции в отношении пациентов с АКР требуют мультидисциплинарного подхода, наиболее заинтересованными специалистами являются онкологи, хирурги, эндокринологи, специалисты по лучевой диагностике и патоморфологи.

Эпидемиология

Ежегодное выявление АКР - 0,5–2 случая на миллион населения - в структуре онкологической смертности составляет 0,04–0,2% [3]. Эпидемиологические данные по Российской Федерации оценить крайне затруднительно, так как онкологическая отчетность отдельно по АКР не формируется, регистр отсутствует.

Этиология

Описаны несколько наследственных синдромов, известным компонентом которых является АКР. В рамках всех синдромов отмечается низкая фенотипическая пенетрантность АКР, в связи с чем проследить наследственный характер заболевания анамнестически достаточно сложно.

Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni) связан с инактивирующей мутацией в TP53-гене-супрессоре опухолевого роста, характеризуется развитием сарком мягких тканей, рака молочной железы, новообразований головного мозга и АКР. Интересно, что мутации в TP53 являются причиной высокой заболеваемости АКР в Южной Бразилии, потому что у не имеющих родственной связи пациентов этого региона, определяется R337H мутация в TP53. АКР – также компонент синдрома Беквита–Вайдемана (Beckwith–Wiedemann), который проявляется макроглоссией, дефектами брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа), гемигипертрофией, нефро-, гепатобластомой. На генетическом уровне этот синдром вызван изменениями в 11p15, генетическое местоположение включает IGF-2, H19 и CDKN1C (p57Kip2) гены.

АКР может выявляться в составе синдрома Гарднера (аденоматозный полипоз кишки), который вызван мутацией APC-гена-супрессора опухолевого роста (APC – от adenomatosis polyposis coli). При генетическом исследовании опухолей надпочечников у больных с синдромом Гарднера выявляется делеция нормальной APC-аллели в хромосомах опухоли. Синдром МЭН 1 типа ранее связывали с доброкачественными, гормонально-неактивными опухолями надпочечников, которые отмечались в 20–40% наблюдений МЭН1. Недавние исследования показали, что при синдроме МЭН 1 типа гормонально-активный АКР так же не является редкостью [4].

Проанализированы ДНК надпочечниковых опухолей при спорадическом АКР в участках 17p (содержащем TP53-ген) и в 11p15 (содержащим IGF-2/CDKN1C) [5]. Полученные результаты сравнили с морфологическим типом опухолей. Выявлено, что делеция в 17p и структурная перестановка 11p15 (и, как результат – повышенная экспрессия IGF-2) была облигатно связаны со злокачественной структурой опухоли. Предложено использовать этот тест при дифференцировании доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника.

Диагностика

Осуществляется в случае выявления опухоли надпочечника. В связи с этим диагностика АКР рассматривается в рамках дифференциального диагноза с другими опухолями надпочечников, наиболее часто выявляемыми случайно.

Термин “инциденталома” надпочечника является собирательным, включая разнообразную по морфологии группу опухолей более 1 см в диаметре, случайно выявленных при радиологическом обследовании [6]. Выявленное образование может:

- оказаться как гормонально-неактивным, так и активно производить различные гормоны;
- исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность;
- быть злокачественным или доброкачественным.

Диагностика гормональной активности

РЕКОМЕНДАЦИЯ 1. При выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см в первую очередь рекомендовано исключить или подтвердить гормональную активность образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Уровень А.

Комментарий. По данным сводной аутопсийной статистики распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составляет в среднем 6%. По данным КТ “случайные” образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов [7]. В возрасте до 30 лет инциденталома встречается приблизительно у 0,2% обследованных, но в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7%.

Представления о частоте выявления АКР при инциденталомах пересмотрена в связи с расширением клинической базы исследований и требованиями к характеру и дизайну эпидемиологических исследований. Так, по данным W.F. Young и соавт. 2007 [8], частота АКР оценивалась чуть более 4%. Позднее, межклинический анализ [9] большого числа пациентов продемонстрировал распространенность АКР среди инциденталом не более 1,9%.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 2. Исследование гормональной активности опухоли надпочечника строго регламентировано, и его результаты должны учитываться при планировании предоперационной подготовки, объема операции, последующего наблюдения за больным. Уровень А.

Комментарий. Отсутствие любых клинических проявлений и манифестных признаков гормональной активности является, к сожалению, недостаточно известной, но довольно распространенной “ловушкой”.

В связи с увеличивающейся распространенностью и доступностью методов топической диагностики, начиная с двух последних декад прошлого века, отмечается увеличение числа инциденталом надпочечника. Это, в свою очередь, привело к увеличению удельного веса клинически «немых» феохромоцитом с 10 до 40–45%. При случайно выявленных опухолях частота встречаемости феохромоцитом оценивается в 5–6%, при этом клинически “немые” формы составляют подавляющее большинство. Достаточно часто выявляется феномен субклинического гиперкортицизма – 8–12% наблюдений среди инциденталом [10, 11].

Иногда встречается обратная ситуация - яркая клиническая картина гиперпродукции определенного гормона нацеливает врача на "очевидный" диагноз, казалось бы, не требующий тщательной гормональной диагностики. Зачастую морфологически опухоль имеет иную природу, отличную от "очевидного" диагноза. Так, в литературе неоднократно описаны феохромоцитомы, проявляющиеся не только гиперкатехоламинемией, но и эктопированной продукцией кортикотропина, проявляющегося «большими» признаками гиперкортицизма [12–14].

Описаны протекающие с классическими гипертензивными кризами "феохромоцитомы", которые оказываются гормонально-неактивными аденомами коры надпочечника, или, что гораздо хуже, - АКР [15].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 3. Недооценка наличия гиперкортицизма (манифестного или субклинического) связана с высоким риском развития острой надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде.Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается использовать определение адренокортикотропного гормона в утренние часы. Уровень А.

Комментарий. Существующие международные клинические рекомендации в отношении диагностики гиперкортицизма имеют достаточную доказательную базу [16].

Пациенты с инциденталомой надпочечника редко имеют развернутую клиническую картину гиперкортицизма, однако биохимические признаки гиперкортицизма отмечаются примерно у 10% больных.

У здоровых лиц назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением адренокортикотропного гормона (АКТГ) и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит [17]. Ночной тест достаточно прост и выполним в амбулаторных условиях: 1 мг дексаметазона принимается между 23 и 24 часами, кортизол измеряется в крови, взятой следующим утром между 8 и 9 часами. Более высокие дозы (1,5 или 2 мг) не улучшают точность теста [18].

В качестве диагностического критерия с высокой отрицательной прогнозирующей ценностью в отношении субклинического гиперкортицизма предложено считать подавление утреннего кортизола менее 50 нмоль/л (чувствительность более 95%).

При инциденталомах надпочечников определение суточного кортизола мочи обладает меньшей чувствительностью в сравнении с дексаметазоновым тестом и ночным сывороточным кортизолом [19, 20]. Однако специфичность подавляющего теста при уровне cut-off менее 50 нмоль/л не превышает 80%. Для уменьшения числа ложноположительных результатов в качестве верифицирующего теста рекомендовано определение в утренние часы уровня АКТГ. Подавленный уровень АКТГ подтверждает диагноз синдрома Иценко-Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников [21]. Измерение АКТГ не является методом первичной диагностики, однако может служить подтверждающим признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

Показания к операции, опирающиеся исключительно на диагноз субклинического гиперкортицизма при доброкачественных опухолях надпочечника дискутируются. "ЗА" операцию – молодой возраст больного, возможное отрицательное влияние субклинического гиперкортицизма на предсуществующие у больного артериальную гипертензию, остеопороз, нарушение углеводного обмена, ожирение. "ПРОТИВ"– пожилой возраст, отсутствие заболеваний, в генезе которых может участвовать гиперкортицизм, развитие послеоперационной надпочечниковой недостаточности [16].

Возникновение послеоперационной острой надпочечниковой недостаточности является основной причиной, из-за которой диагностика субклинического гиперкортицизма является строго обязательной. Клинические проявления (отсутствие аппетита, слабость, тошнота, умеренная гипотония, вздутие живота, вечерние гектические подъемы температуры) являются неспецифическими для послеоперационного периода и часто мимикрируют под другие осложнения (кровотечение, интоксикация, острый инфаркт миокарда и т.д.). Несвоевременно распознанные и некупированные, эти клинические проявления могут привести к летальному исходу [22].

Опухоль коры надпочечника, автономно продуцирующая кортизол, является причиной атрофии коры контрлатерального надпочечника. Если при манифестном синдроме Иценко–Кушинга можно оценить продолжительность гиперкортизолизма по давности клинических проявлений, то при субклинических формах длительность гиперкортицизма неизвестна. При длительном течении гиперкортицизма возможна необратимая атрофия коры, требующая длительной, возможно, пожизненной заместительной терапии [23].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 4. Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли связана с высоким риском периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома "неуправляемой гемодинамики" и внезапной сердечной смерти. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендовано определение (нор)метанефрина в суточной моче или плазме. Уровень А.

Комментарий. Даже если клиническое течение феохромоцитомы было "бессимптомным", высокий уровень циркулирующих катехоламинов во время операции приводит к гипертензивным кризам, аритмиям, синдрому "неуправляемой гемодинамики" [24]. Под последним понятием подразумевается резкое учащение гипертензивных высокоамплитудных кризов с усугубляющейся некурабельной гипотонией в межприступном периоде.

К серьезным лечебным ошибкам приводит недооценка гиповолемического синдрома у больных с феохромоцитомой. При снижении объема циркулирующей жидкости и выраженной вазоконстрикции определяемое на периферии АД будет значительно ниже, чем при нормоволемии. Отсутствие высокого артериального давления на периферии сопровождается гипертензией в центральных сосудах [25].

С другой стороны, длительное бессимптомное течение может быть объяснено внутриопухолевым метилированием активных фракций катехоламинов опухолевым ферментом катехоламин-О-метил-трансферазой (КОМТ). Однако, интраоперационно, при механическом давлении на опухоль (при пневмоперитонеуме, манипуляциях) или при фармакологической провокации интраоперацион-

ный выброс активных фракций может обуславливать дебютную симптоматику феохромоцитомы. В связи с этим всем пациентам с биохимически подтвержденной феохромоцитомой и параганглиимой необходимо проводить предоперационную подготовку, целью которой является нивелирование воздействия циркулирующих катехоламинов на адренорецепторы [26–28].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 5. При наличии у больного с опухолью надпочечника артериальной гипертензии рекомендовано определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы для исключения первичного гиперальдостеронизма. Уровень В.

Комментарий. Изолированная автономная гиперпродукция альдостерона при АКР встречается крайне редко. Альдостерон-продуцирующие опухоли морфологически выглядят как светлоклеточные аденомы небольших размеров [8]. Тестом первичной диагностики является оценка альдостерон-ренинового соотношение (АРС). При подозрении на первичный гиперальдостеронизм (ПГА) по результатам АРС необходимо проведение одного из подтверждающих методов. Алгоритм обследования при ПГА подробно изложен в клинических рекомендациях по диагностике и лечению данной нозологии [29,30].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 6. При клиническом подозрении на изолированную или сочетанную (с гиперкортицизмом) опухолевую гиперпродукцию половых гормонов рекомендована лабораторная верификация гормонального статуса. Уровень В.

Комментарий. Клинические проявления в разных возрастных группах несколько отличаются. Около 40% взрослых с АКР имеют гормонально-неактивную опухоль, обнаруженную случайно или в результате диагностики экстраадреналовых заболеваний. У 60% взрослых опухоли гормонально активны. Синдром смешанной гормональной продукции (гиперкортицизм и вирилизация) отмечается у 30–40%, изолированный синдром Иценко-Кушинга - у 25–35%, а изолированная гиперпродукция андрогенов - у 20% больных. Изолированные эстроген- и альдостеронпродуцирующие опухоли являются редкостью - составляют менее 2%. Повышенная продукция альдостерона отмечается несколько чаще в рамках смешанной гормональной продукции.

У детей гормональная активность АКР выявляется чаще, чем у взрослых и составляет 87–95%. Большинство опухолей изолированно секретирует кортизол (55%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Другие варианты гормональной активности в детском возрасте можно считать казуистическими.

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

РЕКОМЕНДАЦИЯ 7. Для диагностики злокачественного потенциала опухоли рекомендована оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ:

- плотность тканевого компонента до контрастирования (нативная);
- плотность в тканевую фазу контрастирования (артериальная и венозная фазы);
- плотность в отсроченную (через 10 мин. после введения контраста) фазу контрастирования (фаза вымывания).

При получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в отсроченной фазе злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий. Уровень В.

Комментарий. Основным критерием при формировании показаний к операции долгое время являлся размер новообразования, что приводило, с одной стороны, к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях более 3–4 см, с другой стороны – к недооценке злокачественного потенциала образований малого размера при метастатических поражениях и АКР. При изучении итальянского регистра [31, 32] лишь 25% опухолей надпочечников более 4 см оказались злокачественными. Одновременно авторы привели данные, что среди больных АКР опухоли менее 6 см составляли около 10% наблюдений; с другой стороны, среди всех опухолей надпочечника более 6 см в диаметре АКР составил только 20% (!). В более поздних исследованиях, при введении денситометрических критериев злокачественности опухоли, удалось оптимизировать показания к оперативному лечению не только на основании размеров опухоли. В настоящий момент основное внимание в диагностике АКР сконцентрировано на количественных показателях трехфазной КТ.

КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается в результате определения плотности жировых и нежировых структур в неконтрастную фазу (жировые структуры имеют пониженную плотность). Богатые липидами ткани характерны для доброкачественных аденом коры надпочечника. Однако около 25% доброкачественных аденом могут не иметь низкой «неконтрастной» плотности. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста получены данные, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности (через 10 мин. после введения контраста, т.н. показатель “wash-out”, более чем на 50%), в то время как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям диагностическую ценность при дифференциальном диагнозе аденом, с одной стороны, от феохромоцитомы, АКР и метастатической карциномы - с другой.

Низкая (менее 10–15 HU) нативная плотность тканевого компонента при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования абсолютно нехарактерны для АКР, метастазов и феохромоцитомы. Дифференциальный диагноз с феохромоцитомой осуществляется на основании биохимического исследования (нор)метанефрина.

МРТ и УЗИ обладают высокой чувствительностью в выявлении опухолей надпочечников, однако специфичность методов значительно ниже в связи с отсутствием четких количественных денситометрических показателей. Дополнительным существенным преимуществом КТ является возможность оценки критерия плотности опухоли в фазу вымывания (wash-out).

Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь у больных с анамнезом онкологического заболевания. Также, вероятность метастатического поражения рассматривается при двустороннем поражении надпочечников, особенно при отсутствии явлений гормональной активности, при наличии КТ-признаков, характерных для метастазов. Пациенты с подобными поражениями должны проходить онкологи-

ческое обследование для исключения распространенного опухолевого процесса (в первую очередь рака легкого, желудка, колоректального рака).

РЕКОМЕНДАЦИЯ 8. При небольших размерах опухоли (до 4 см) в качестве верифицирующего метода предлагается выполнение ПЭТ18ФДГ. Высокая метаболическая активность (SUV более 3) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли. Уровень В.

В случае подозрения на АКР или метастазы при КТ-плотных образованиях малого размера (например, до 4 см) рекомендовано проведение ПЭТ с 18 ФДГ, так как метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Если определяемый при ПЭТ-18 ФДГ накопительный критерий SUV (standartised uptake value) более 3, то вероятность злокачественного поражения приближается к абсолютным значениям [33–37].

РЕКОМЕНДАЦИЯ 9. В дифференциальном диагнозе органоспецифичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений. Уровень D.

Пункционная биопсия при опухоли надпочечника может выполняться при подозрении на его метастатическое поражение. Уровень С.

Комментарий. Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации опухоли в варианте с надпочечниковыми опухолями был поставлен под сомнение в результате ряда исследований [38, 39].

Тотальное выполнение пункционной биопсии опухолей надпочечников не только не продемонстрировало улучшения результатов дифференциальной диагностики инциденталом, а, напротив, привело к росту осложнений и подтолкнуло к ложноположительным и ложноотрицательным заключениям. В настоящий момент пункция целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников, где чувствительность цитологического исследования составляет 80–86%. Также, пункционная биопсия показана при подозрении на неходжкинскую лимфому с изолированным поражением надпочечников. Заболевание встречается крайне редко, характеризуется двусторонним инфильтративным поражением надпочечников, быстрым темпом роста опухоли, а также косвенными признаками, позволяющими подозревать лимфому, такими как выраженные явления общей интоксикации, повышение лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови и т.д. При других вариантах надпочечниковых опухолей диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (чувствительность не превышает 65%) [40].

Попытки верификации диагноза феохромоцитомы с помощью цитологического исследования датируются периодом, когда отсутствовала возможность качественной диагностики опухолевой гиперкатехоламинемии [41, 42].

В настоящий момент пункционная биопсия для диагностики феохромоцитомы не рекомендована [43].

При метастатическом поражении чувствительность пункционной биопсии уступает ПЭТ 18 ФДГ, однако, с экономической точки зрения, цитологический метод более доступен.

Крайне интересна работа W. Saeger и соавт. [44], в которой оценивается диагностическая ценность толстоигольной кор-биопсии, произведенной ex vivo удаленных опухолей надпочечников. Произведено 220 биопсий, кроме морфологической балльной оценки проводилось иммуногистохимическое исследование. Важнейшим результатом является отсутствие ложноотрицательных заключений при злокачественных опухолях (22 АКР и 15 метастатических поражений). Однако целесообразность, безопасность и воспроизводимость толстоигольной биопсии при инциденталомах надпочечника in vivo должны быть оценены в рамках дальнейших мультицентровых исследований.

СТАДИРОВАНИЕ АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 10. Для определения лечебной тактики при АКР рекомендовано тщательное топическое обследование в отношении возможных метастазов, опухолевых тромбов и местного распространения опухоли. Уровень А.

Комментарий. 80% взрослых больных на момент выявления имеют размер опухоли не менее 10 см, у 30–40% пациентов предоперационно выявляются метастазы [45,46]. Вероятность наличия отдаленных метастазов при опухолях более 10 см по данным послеоперационного наблюдения составляет более 80(!)%.

Опухолевое стадирование АКР может осуществляться по системе TNM (T – tumor (опухоль), N – node (лимфатические узлы), M – metastasis (метастазирование)) в соответствии с классификацией AJCC (American Joint Commission on Cancer)/UICC (International Union Against Cancer). Клинически более адаптированной и современной представляется классификация по ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) – европейской рабочей группы по изучению опухолей надпочечников [47, 48].

Таблица 1

Соотношение стадирования АКР между TNM и ENSAT

ENSAT	TNM	Определение
I	(I) T1N0M0	Размер <5 см
II	(II) T2N0M0	Размер >5 см
III	(III)T1-2N1M0 (III-IV)T3-4N0-1M0	Метастазы в лимфоузлах, опухолевая инфильтрация в соседние органы и почку и/или тромбоз нижней полой вены
IV	T1-4N0-1M1	Отдаленные метастазы

Определение распространенности опухолевого процесса крайне важно с точки зрения выбора лечебной тактики. В спектр исследований при поиске метастазов необходимо включение КТ легких, КТ или МРТ головного мозга и брюшной полости, сцинтиграфии и МРТ костей. Для выявления опухолевых тромбов выполняется флебография забрюшинных сосудов.

Однако в случае АКР серьезное влияние на тактику может оказать степень гормональной активности опухоли. Так, если при гормонально-неактивной опухоли оперативное лечение распространенных форм АКР не имеет известных преимуществ, то при гормонально-активной опухоли, сопровождающейся тяжелыми соматическими проявлениями гиперкортицизма, может быть оправдана тактика, направленная на максимальную циторедукцию.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 11. При I–III стадиях АКР (ENSAT) при возможности адекватной (R0) резекции в специализированном центре – хирургическое лечение является методом выбора. Оперативное пособие рекомендовано провести в кратчайшие сроки после проведения адекватной диагностики в виду метастатической агрессивности АКР. Выполнение операций с попыткой сохранения ткани надпочечника недопустимо. Уровень А.

Комментарий. Единственным возможным вариантом полного излечения при АКР в настоящее время является полное хирургическое удаление опухоли сразу после ее обнаружения. Акцент на срочности оперативного вмешательства связан с быстрым увеличением размеров опухоли и высокой вероятностью метастазирования. Если на момент обнаружения опухоли метастазы не выявляются, то выгода операции очевидна, т.к. она нацелена на полное излечение.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 12. При проведении оперативного лечения необходимо проведение мероприятий, направленных на:

снижение риска эмболических осложнений тромботического и опухолевого генеза;

снижение агрессивности манипуляций, приводящих к нарушению капсулы опухоли;

выполнение аортокавальной и вазоренальной лимфодиссекции. Уровень В.

Комментарий. Среди наиболее частых проблем, затрудняющих хирургическое лечение АКР, можно отметить:

– компрессию нижней полой вены, инфильтрацию стенки нижней полой вены опухолью. Клинически выраженного синдрома нижней полой вены, как правило, не отмечается в связи с постепенной адаптацией к венозной гипертензии системы кавапортакавальных анастомозов. Дополнительными диагностическими методами являются восходящая кавография, допплерографическое исследование кровотока в крупных венозных сосудах. Исходом операции может стать перевязка нижней полой вены или ее протезирование;

– инвазию опухолью печени, печеночно-двенадцатиперстной связки, поджелудочной железы, почки (местно-распространенная опухоль надпочечников). Проблема сопряжена с возможным расширением объема операции до резекции печени, с необходимостью наружного или внутреннего желчеотведения, резекции поджелудочной железы, спленэктомии, нефрэктомии или резекции верхнего полюса почки;

– высокую вероятность эмболических осложнений, что является основной (!) причиной интраоперационной и ранней послеоперационной смертности у больных АКР. Эмболия может быть обусловлена несколькими факторами или их сочетанием:

- наличием гиперкортицизма/гиперандрогении, способствующих исходной гиперкоагуляции;
- массивной интраоперационной кровопотерей содномоментным переливанием больших объемов компонентов крови;
- наличием опухолевых тромбов;
- отсутствием предоперационных профилактических мероприятий, снижающих риск тромбоэмболии.

Среди профилактических мероприятий должны рассматриваться гепаринопрофилактика, установка венозных тромбоулавливающих зондов. Последнее может быть затруднено из-за опухолевой компрессии нижней полой вены.

Нарушение капсулы опухоли практически в 100% наблюдений приводит к местным рецидивам АКР. Прецизионность манипуляций при удалении опухоли является чуть ли не основной задачей хирурга, так как местная опухолевая диссеминация практически сводит на нет все усилия в отношении выполнения Ro-резекции [49-51].

Преимущества превентивной лимфаденэктомии при АКР продемонстрированы в исследовании J.Reibetanz и соавт. [52], где на достаточно большой выборке пациентов доказано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости и АКР-ассоциированной смертностиу больных с R0-резекцией. В качестве дополнительного довода приводится факт, согласно которому в группе с лимфодиссекцией средний размер опухоли был достоверно больше имультивисцеральная резекция выполнялась чаще, однако, несмотря на это, достигнуты лучшие результаты. В исследовании Gaujoux S. и соавт. [53] указывается, что вовлеченность лимфоузлов в опухолевый процесс у больных с АКР, неранжированных по стадиям, составляет 20%, что является, по мнению авторов, показанием к более широкому выполнению лимфодиссекции.

При отсутствии явных признаков инвазии в паренхиму или ворота почки необходимости в “превентивной” нефрэктомии (нефрадреналэктомии), для повышения радикальности резекции нет. Достаточно резекции жировой капсулы почки с отступлением от краев опухоли на 2–3 см.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 13. Эндоскопическая адреналэктомия при АКР может быть выполнена только в учреждении, обладающим достаточным опытом подобных вмешательств. Эндоскопический доступ должен быть ограничен I и II стадией заболевания (ENSAT). При большей распространенности процесса эндоскопическая операция противопоказана, так как возможность выполнения лимфаденэктомии и адекватной ревизии и резекции соседних органов ограничена, радикальность вмешательства сомнительна. Уровень С.

Комментарий. Дискуссия о преимуществах и недостатках эндоскопического доступа не утихает, поиск правильного решения осложняется отсутствием многочисленных по составу больных исследований, отсутствием правильной рандомизации, сильным влиянием на резуль-

тат опыта конкретного хирурга и стадии заболевания. Два европейских исследования показали отсутствие различий при сравнении доступов в безрецидивной и общей выживаемости, однако группа больных была ограничена третьей стадией или опухолями не более 10см без признаков инвазии окружающих структур. Частота послеоперационных осложнений также достоверно не отличалась, однако в группе эндоскопических операций длительность госпитализации была меньше [54–56].

Американские исследователи показали в двух работах значительно худшие результаты для эндоскопического доступа [57–59], однако критерии включения были менее жесткими, чем в европейских исследованиях. Также, были анализированы осложнения и при больших размерах опухолей. Показано, что частота нерадикальных резекций, рецидива в ложе опухоли и диссеминации по брюшине была выше при лапароскопических операциях, безрецидивная выживаемость достоверно была хуже, в том числе у больных со II стадией опухоли.

Основная проблема лапароскопической адреналэктомии – высокая частота диссеминации опухоли по брюшине после операции вследствие интраоперационного повреждения капсулы опухоли, что также показано европейскими исследователями [60]. Часть экспертов придерживается мнения, что при размере опухоли более 5 см и/или подозрении на злокачественность опухоли по результатам предоперационного обследования вероятность диссеминации опухоли при нарушении капсулы значительно выше, чем при открытом вмешательстве.

В связи с неоднородностью дизайна исследований и отсутствием отбора больных с начальными стадиями заболевания для эндоскопического вмешательства в американских исследованиях сложно сделать однозначное заключение о применимости эндоскопического метода при распространенных формах АКР. Недискутабельным пунктом данной рекомендации является специализированный характер учреждения и опыт операционной бригады.

РЕКОМЕНДАЦИЯ 14. При резектабельных формах местного рецидива или при солитарных/единичных метастазах возникших после операции, повторная R0 резекция является наиболее эффективным и предпочтительным вариантом лечения, так как обеспечивает наиболее длительный безрецидивный период или продолжительность жизни. Безрецидивный период более 1 года после первой операции является благоприятным прогностическим фактором при хирургическом лечении рецидивов или метастазов АКР. Уровень В.

Комментарий. Частота прогрессирования АКР после хирургического лечения в течение 5 лет достигает 80–85%. Единственным методом, обеспечивающим длительное выживание при рецидивах или метастазах, остается повторная «радикальная» (R0) резекция. Ее возможность следует рассматривать у каждого больного с учетом распространенности процесса, особенностей предыдущего хирургического лечения, биологических особенностей опухоли, таких как степень злокачественности и темп роста.

В онкологическом центре Sloan-Kettering (США) повторные резекции выполнены у 47 больных с местным рецидивом или отдаленными метастазами АКР [61]. При этом из 113 пациентов в 62 случаях операция была радикальной, в 45 – паллиативной. Среди радикальных операций 43 (69%) выполнено по поводу отдаленных метастазов, 14 (23%) – по поводу местного рецидива, 5 (8%) – по поводу и рецидива и метастазов. Все операции по поводу местного рецидива были комбинированные, с резекцией пораженных смежных органов, среди локализаций отдаленных метастазов самыми частыми были печень (28), легкие (17), брюшина (8). Медиана общей выживаемости больных подвергшихся повторной радикальной резекции составила 74 мес., 5-летняя выживаемость – 57%; у больных после паллиативной повторной резекции – 16 мес. и 0% соответственно, различия были статистически значимы. Прогноз больных оперированных по поводу местного рецидива или отдаленного метастазов не отличался.

По данным французской ассоциации эндокринных хирургов [62], повторные операции выполнены у 22 больных. 5-летняя выживаемость с момента установки диагноза составила 27%, с момента повторной операции – 16% (при радикальной повторной резекции – 28%).

R.Bellantone и соавт. [63] в 1997 г. анализировали данные Итальянского регистра по АКР, включающего 188 больных. Средняя продолжительность жизни больных, оперированных повторно по поводу рецидива, составила 15,9 мес. против 3,9 мес. у больных, получавших только консервативное лечение, 3-летняя выживаемость составила 23% и 0% соответственно.

В Туринском университете [64] ретроспективно анализировали сравнительный опыт лечения рецидивов АКР. В группе А 22 больных оперированы, 17 – в объеме удаления рецидива, 5 – удаление отдаленного метастаза (средний балл Weiss – 6, среднее время до прогрессирования – 22 мес., средний Ki67 – 18%). В группе В 17 больных получили химиотерапию по схеме доксорубицин, этопозид, цисплатин и митотан (средний балл Weiss – 7, среднее время до прогрессирования – 9,5 мес., средний Ki67 – 28%). В группе А у 5 больных (22%) рецидива не наблюдалось, у 17 возник рецидив в среднем через 23 мес., 8 больных повторно оперированы; средняя общая выживаемость составила 86 мес. В группе В 88% больных за время наблюдения умерли от прогрессирования; средняя общая выживаемость составила 33,5 мес. – достоверно меньше.

Тем не менее, во всех приведенных исследованиях нельзя исключать неравнозначность распределения больных вследствие того, что повторно не оперировали пациентов с большим распространением процесса или с заведомо плохим прогнозом. Индивидуализация показаний к повторным операциям является нерешенной задачей и требует дальнейших исследований с учетом также биологических особенностей опухоли.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 15. Морфологическое исследование опухоли надпочечника должно включать одну из принятых систем балльной оценки злокачественного потенциала опухоли и иммунногистохимическое исследование для оценки ее органной принадлежности.При констатации злокачественного потенциала опухоли принципиально важна оценка пролиферативного индекса Ki-67 для оценки прогноза агрессивности заболевания. Уровень А.

Комментарий. Послеоперационная диагностика. В настоящее время наиболее распространена определённая панель по критериям световой микроскопии Weiss [65, 66].

Каждый из следующих критериев оценивается в 1 балл:

- Высокий ядерный индекс;
- Митотический индекс более 5% в 500 полях зрения;
- Атипические митозы;
- Более 75% эозинофильных клеток в опухоли;
- Неструктурированность более 1/3 опухоли;
- Некрозы;
- Опухолевая венозная инвазия;
- Опухолевая синусоидальная инвазия;
- Инвазия в капсулу.

При наборе 3 баллов и более по Weiss-шкале выставляется диагноз АКР.

Существует альтернативная по подсчету баллов, однако схожая по набору параметров световой микроскопии система van Slooten и соавт. [67] для дифференцировки доброкачественных и злокачественных адренокортикальных опухолей. Панель включает в себя оценку следующих параметров:

- обширные регрессивные изменения (некроз, кровоизлияния, фиброз, кальцификация) 5,7 баллов;
- потеря нормальной структуры 1,6 баллов;
- ядерная атипия 2,1 баллов;
- ядерная гиперхромия 2,6 баллов;
- неправильные ядрышки 4,1 баллов;
- митотическая активность (≥2 в 10 полях зрения при большом увеличении) 9,0 баллов;
- сосудистая или капсульная инвазия3,3 балла.

Гистологический индекс >8 по шкале van Slooten констатирует высокий злокачественный потенциал опухоли надпочечника.

Сравнительное изучение диагностической ценности балльной оценки перечисленных систем несколько отличается у разных исследователей, однако доказана несомненная польза их применения [68, 69], чувствительность шкал в отношении АКР и метастазов составляет около 92% и значительно возрастает при использовании консилиума патологов.

При сомнительной органной принадлежности или неопределенном злокачественном потенциале опухоли ведущее значение приобретает иммуногистохимическое исследование. Наиболее часто с этой целью используют оценку интенсивности экспрессии белка p53, Ki 67, кальретинина, цитокератинов 8 и 18, виментина, ингибина α, мелана А, стероидного рецептора коактиватор-1 (SRC-1), протеина S-100, Pax8, хромогранина А, нейроспецифической энолазы, синаптофизина.

Предметом дискуссии являлось прогностическое значение количества Weiss- или van Slooten- баллов, однако балльная система параметров световой микроскопии в качестве прогностического критерия уступает пролиферативному индексу Ki-67. При повышении индекса Ki-67 более 10% вероятность рецидива АКР после R0-резекции составляет не менее 80%. Прогностическое значение других маркеров ИГХ в отношении АКР в настоящий момент находится в стадии исследования и накопления анализируемого материала.

ХИМИОТРЕРАПИЯ АКР

РЕКОМЕНДАЦИЯ 16. После выполнения R0-резекции по поводу АКР при Ki-67 более 10% необходимо проведение адьювантного лечения орто-пара-DDD (син.: митотан, лизодрен, хлодитан). Уровень препарата в крови требует постоянного лабораторного мониторирования и при условии его переносимости рекомендованный диапазон терапевтической концентрации составляет от 14 до 20 мг/л. При отсутствии рецидива АКР адъювантное лечение проводится от 2 до 5 лет. Уровень В.

Комментарий. В 2004 г. по решению EMA (European Medicine Agency) в качестве базового препарата для лечения АКР предложен 1 - (2-хлорфенил) -1 - (4-хлорфенил) -2,2-дихлорэтан, (о, п'-DDD, митотан, лизодрен, хлодитан). Это единственный, в настоящее время безальтернативный по эффективности препарат, специфично действующий на пучковую, частично сетчатую зону и приводящий к клеточной дегенерации коры надпочечника, при этом, не затрагивая клубочковую зону. Наряду с противоопухолевым воздействием, митотан повреждает внутриклеточные ферменты, участвующие в синтезе стероидов, таким образом, снижая интенсивность надпочечникового стероидогенеза [70, 71].

Препарат используется в качестве основного средства химиотерапии АКР с 1970 года (рекомендован FDA – Agency of Food and Drug Administration USA) выпускается в таблетках по 0,5 г под названием Lysodren – компания HRA Pharma (Paris, France) и Mitotane – компания Bristol Meyer Squibb (New York, USA). На настоящий момент препарат в России не зарегистрирован, однако в течение почти 20 лет, до 1989 г., в бывшем СССР успешно применялся производимый на Украине хлодитан. Регистрация препарата затруднена с одной стороны, из-за редкости заболевания, с другой – в связи с бюрократическими препятствиями, особенностями инициации процедуры регистрации лекарственных средств в РФ. В качестве орфанного заболевания АКР зарегистрирован в РФ быть не может, так как регистр больных АКР в онкологической службе РФ отсутствует. В существующей отчетности АКР фигурирует среди злокачественных новообразований забрюшинного пространства.

В связи с высокой (до 85%) частотой рецидивирования АКР после адекватного хирургического лечения (Ro-резекция) определение эффективности митотана в качестве адъювантной терапии стало приоритетной задачей. Исследования, проводимые до 2006 г., отличались отсутствием рандомизации и ретроспективным характером, что привело к достаточно противоречивым выводам. Если адъювантная терапия проводилась при размерах первичной опухоли более 10 см, то при сравнении с контрольными группами пациентов, не получавших препарат, но с меньшими размерами опухолей получены парадоксальные результаты, свидетельствующие о лучших лечебных показателях в контрольных группах пациентов, не получавших митотан [72-85, 73-86].

В мультицентровом исследовании немецко-итальянского регистра больных АКР [74-87] анализированы результаты лечения 177 больных и продемонстрировано увеличение безрецидивного периода при проведении адьювантной терапии – 42 мес. против 10 и 25 мес. в двух контрольных группах.

При резектабельных опухолях (R0-резекции) в качестве адъювантной терапии очевидное преимущество митотана при достижении в крови целевого диапазона концентрации (>14 мг/л) продемонстрировано в многоцентровом европейском исследовании ADJUVO [75 на 88]. При отсутствии проведения адъювантной терапии после адекватной резекции в течение 5-ти лет рецидив не развился только у 30% пациентов [76 на 89]. При

R0-резекции через 35 недель с момента операции у 50% больных, не получавших эффективную адъювантную терапию, отмечался местный рецидив или метастазы, в то время как при эффективной концентрации митотана в крови на этом сроке прогрессия болезни была отмечена только у 32% пациентов (исследование ADJUVO). Исследование продолжается в отношении пациентов с индексом Ki-67<10.

При мультицентровом анализе эффективности митотана у 246 больных распространенными формами АКР (IV стадия ENSAT) в 26% наблюдений отмечен объективный ответ в соответствии с критериями RECIST (11 больных – полный ответ, 52 – частичный ответ) [70]. Если рассмотреть отдельные публикации вне мультицентровых исследований, то на достаточных больших выборках (75 пациентов с распространенным АКР) описана опухолевая регрессия более чем у 60% больных в том случае, когда была достигнута терапевтическая концентрация митотана (более 14 мг/л) [77]. В большинстве исследований по эффективности митотана при распространенных формах АКР отмечаются следующие общие тенденции и выводы:

- случаи полного излечения имеют место, но являются крайней редкостью;
- частичный или полный опухолевый ответ в подавляющем большинстве отмечается у пациентов с достижением терапевтической концентрации митотана в крови [78–81];
- независимо от достижения целевой терапевтической концентрации отмечается увеличение общей выживаемости, более длительной при целевых значениях митотана в крови [82–89];
- на фоне приема митотана в большинстве наблюдений удается контролировать проявления гиперкортицизма [50];
- достижение целевой концентрации митотана в крови не всегда зависит от принимаемой дозы препарата. В большей степени это зависит от кумуляции дозы, связанной с длительным периодом полужизни препарата, что доказывает необходимость тщательного мониторинга уровня митотана в крови и постоянной коррекции дозы [80,81];
- митотан имеет узкий терапевтический диапазон дозирования, ограниченный, с одной стороны, необходимостью быстрейшего достижения терапевтической концентрации препарата более 14 мг/л, с другой – переносимостью препарата. В целевых концентрациях частота побочных эффектов составляет не менее 80% наблюдений (минимум 1 побочный эффект), интенсивность и амплитуда нежелательных клинических проявлений нарастает с проявлениями кумуляции дозы, проявления исчезают с отменой препарата (табл. 1) [50];
- уменьшение уровня глюкокортикоидов в крови связано не только с адренолитической активностью митотана, но и с его индукцией печеночного клиренса стероидов [72], в связи с чем необходимо минимум двукратное увеличение стандартной дозы заместительной терапии надпочечниковой недостаточности. Недостаточная доза заместительной терапии снижает переносимость митотана и утяжеляет его побочные эффекты.

Таблица 2

Побочные эффекты митотана (адаптировано по Allolio, Fassnacht, 2006)

Симптомы	Частота
Гастроинтестинальные: тошнота, рвота, диарея	Очень часто
ЦНС: сонливость, заторможенность, атаксия, дизартрия, головокружение, депрессия, снижение памяти, полинейропатия	Очень часто
Надпочечниковая недостаточность	Очень часто
Первичный гипогонадизм у мужчин	Часто
Гинекомастия	Часто
Кожная сыпь	Часто
Аутоиммунный гепатит	Редко
Артериальная гипертензия	Очень редко
Диплопия, ретинопатия, катаракта, макулярный отек	Очень редко
Геморрагический цистит	Очень редко
Вираж печеночных ферментов (в основном Ɣ-ГТ)	Очень часто
Увеличение уровня связывающих белков	Очень часто
Гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия	Очень часто
Увеличение времени кровотечения	Очень часто
Лейкопения	Часто
Тромбоцитопения, анемия	Редко
Индукция микросомальных печеночных ферментов, увеличивающих метаболический клиренс глюкокортикостероидов, барбитуратов, варфарина	Очень часто

Таким образом, митотан показал значительную эффективность в отношении безрецидивной выживаемости после Ro-резекций и улучшение показателей общей выживаемости при распространенных формах АКР.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

РЕКОМЕНДАЦИЯ 17. Пациенты с неоперабельным АКР, наличием распространённого метастатического процесса после резекции первичной опухоли, быстрым прогрессированием заболевания должны получать цитотоксическую терапию по схеме этопозид, доксорубицин, цисплатин, митотан (схема EPD-M). Пациенты с невысокой опухолевой нагрузкой и медленной прогрессией могут в качестве первичного лечения находиться на монотерапии митотаном в комбинации с возможными местными циторедуктивными или радиологическими методами. Уровень В.

Комментарий. Конкретные рекомендации рабочей группы ENSAT, 2005, 2008 по применению митотана, схемы EPD/M см. в приложениях.

По результатам работы экспертной рабочей группы по лечению АКР (ACC working group of European Network for the Study of Adrenal Tumors -ENSAT, 2005, 2008) предложен алгоритм ведения больных в зависимости от распространенности процесса (см. примечания).

В течение длительного времени считалось, что АКР является стойким к стандартной цитостатической химиотерапии. На молекулярном уровне при АКР выявляется высокий уровень Р-гликопротеина (в некоторых источниках –MDR-1 multydrug resistance), с которым связывают резистентность опухоли к химиотерапевтическому воздействию. Этот белок функционирует, как АТФ-зависимая лекарственная помпа, транспортирующая из клетки гидрофобные цитостатические препараты. Нормальная ткань коры надпочечника производит большое количество Р-гликопротеина, и эта секреция сохраняется в большинстве АКР [91–93]. Хотя наличие Р-гликопротеина является вероятной и существенной причиной мультилекарственной резистентности в АКР, также есть Р-гликопротеин-независимые механизмы мультилекарственной резистентности, которые могут объяснять неэффективность не только гидрофобных, но и гидрофильных лекарственных средств типа цисплатины [94,95].

Наиболее успешным сочетанием препаратов полихимиотерапии признан “итальянский” протокол: в качестве составляющих используются этопозид, доксорубицин и цисплатин на фоне постоянного приема митотана (схема EPD-M) исследование FIRM-ACT (FIRM-ACT ClinicalTrials.gov number, NCT00094497.), на данный момент завершенное, включало 304 пациента с распространенным вариантом АКР. При сравнении частоты ответа на терапию EPD-M в сравнении со схемой стрептозотоцин+митотан (S+M) показана достоверно более высокая частота ответа на EPD-M (23,2% против 9,2% на S+M (P<0,001)), и большее время стабилизации заболевания (5 мес. против 2), но не показало значимых различий в общей выживаемости (14,8 мес. против 12,0) [96].

Таблица 3

Опубликованные результаты таргетной терапии АКР (адаптировано по M.Fassnacht, M. Kroiss, B.Allolio. UpdateinAdrenocorticalCarcinoma. 2013)

Препараты	Механизм действия, мишень	Количество пациентов	Исходы
Сунитиниб	Мультикиназный ингибитор (VEGFR, PDGFR!, c-kit, FLT3, RET)	35	Стабилизация заболевания – 5
Циксутумумаб + темзиролимус	Комбинация киназных ингибиторов (IGF-1R, mTOR)	26	Стабилизация заболевания – 11
Гефитиниб	ИнгибиторEGFR-сигнального пути	19	Отсутствие ответа
Довитиниб	Мультикиназный ингибитор (FGFR, PDGFR, VEGFR)	17	Стабилизация заболевания – 4
Бевацизумаб +капацетабин	Ингибитор VEGF-сигнального пути + цитотоксический препарат	10	Отсутствие ответа
Ерлотиниб + гемцитабин	Ингибитор EGFR-сигнального пути + цитотоксический препарат	10	Стабилизация заболевания – 1
Сорафениб + паклитаксел	Мультикиназныйингибитор (BRAF, VEGFR, c-kit, PDGFR!) + цитотоксическийпрепарат	9	Отсутствие ответа
Иматиниб	Мультикиназный ингибитор (c-KITandPDGF)	4	Отсутствие ответа
Эверолимус	ингибитор mTOR-киназы	4	Отсутствие ответа

К настоящему времени получены результаты ряда исследований о возможности применения таргетной терапии при распространенных формах АКР [97]. Современные классы препаратов таргентной линии в общем продемонстрировали неудовлетворительные результаты.

Успех будущих исследований связан с пониманием молекулярно-генетических основ распространенных форм АКР.

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (ДЛТ)

ДЛТ является методом выбора для паллиативной терапии при метастазах АКР в кости и центральную нервную систему (30–40 Грей). Длительное время АКР считался радионечувствительной опухолью. В настоящее время исследуются возможности конформной лучевой терапии с 3D-планировкой как при нерезектабельных формах заболевания, так и в качестве дополнительного метода местного воздействия после нерадикального хирургического лечения.

ПРОГНОЗ

В основном, зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 60%, для II стадии - 58%, при III - 24%, при IV - 0% (!) соответственно. Общая, не ранжированная по стадиям пятилетняя выживаемость колеблется от 16% до 38%. Медиана общей выживаемости при IV ст. менее 12 мес. [98–102].

При распространенных формах заболевания (более 40% больных на момент диагностики) значительное отрицательное влияние на сроки выживания оказывает синдром гиперкортицизма.

Определенный оптимизм связан с разработкой «стандарта» химиотерапии и развитием новых подходов в химиотерапии (воздействие на опухолевый ангиогенез, появление низкомолекулярных ингибиторов ферментов, иммунные и генетические методы влияния на опухолевый рост).

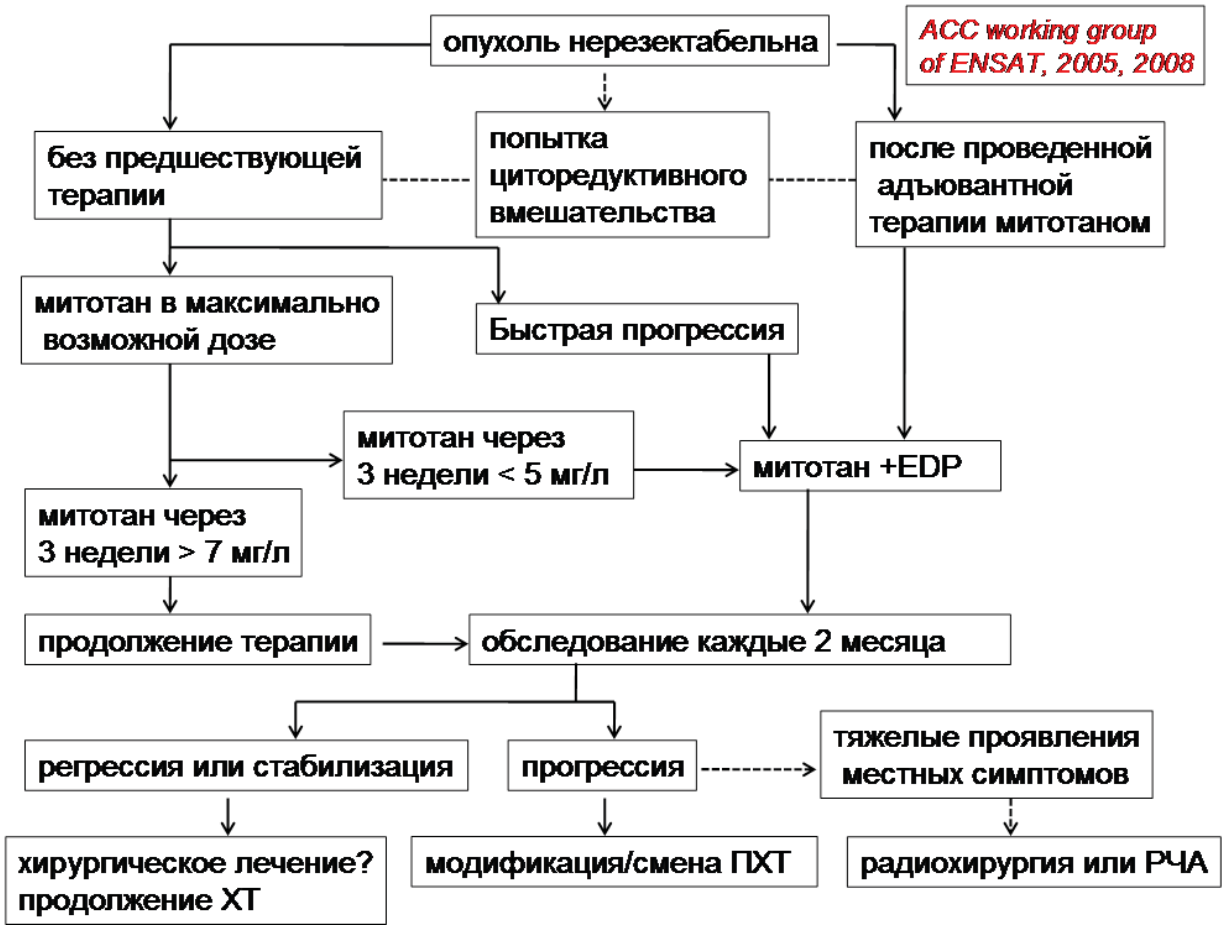
ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 4

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ АКР

Таблица 5.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ФОРМЕ АКР



Рекомендации по заместительной терапии при лечении митотаном:

- глюкокортикоиды. С начала лечения митотаном дозы превышают обычные гидрокортизон (50–75 мг), кортизона ацетат (75–100 мг);
- оценка заместительной терапии производится по клиническим критериям;
- оценка минералкортикоидной недостаточности производится по уровню электролитов, коррекция – по флудрокортизону (кортинеффа);
- гипогонадизм у мужчин оценивается по клиническим проявлениям (эректильная дисфункция и гинекомастия), подтверждается гормональной оценкой. При подтверждении требует заместительной терапии;
- вторичный гипотиреоз (ТТГ – норма, снижение св. Т4) требует заместительной терапии.

Рекомендации по применению митотана в качестве адъювантной терапии:

- Начальная доза - 1 г в день. И каждые 4–7 дней - повышение на 1–2 г до 8–10 г ежедневно или до максимально переносимой дозы. Препарат принимается 2–3 раза в день во время еды;
- Повышение дозы регулируется переносимостью препарата и достигнутой терапевтической концентрацией (14–20 мг/л);
- Оценивать уровень митотана в крови необходимо каждые 4–8 нед. до достижения целевой зоны; при достижении целевой зоны каждые 3 мес. в течение 2 лет, затем через более длительные интервалы;
- Клиническая и топическая оценка проводится 1 раз в 3 месяца;
- Необходимо определение уровня митотана в крови при возникновении побочных эффектов;
- При возникновении побочных эффектов необходимо продолжить митотан, лечить симптомы(незначительные), вернутся к последней переносимой дозе, лечить симптомы(значительные), прекратить митотан, провести специфическое лечение симптомов, затем возобновить митотан с малых доз (тяжелые).

Протокол EDP/M

Этопозид, доксорубицин, цисплатин + митотан - каждые 28 дней;

- 1 день доксорубицин (40 мг/м^2);
- 2 день – этопозид (100 мг/м^2);

- 3 и 4 день - этопози (100 мг/м^2), цисплатин (40 мг/м^2);
- или
- 1 и 8 день – доксорубицин (20 мг/м^2);
- 1 и 9 день – цисплатин (40 мг/м^2);
- 5–7 день – этопозид (100 мг/м^2).

Митотан (концентрация в крови 14–20 мг/л) без перерыва между циклами химиотерапии

Таблица 6

Критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение по RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Полный ответ (Complete Response - CR)	Полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед. с момента документации полного ответа.
Частичный ответ (Partial Response - PR)	Уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более, суммы измерений 2 больших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2 наблюдениях по крайней мере в течение 4 нед. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	Увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью.
Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Таблица 7

Оценка размеров основного опухолевого очага

Полный ответ (Complete Response - CR)	Исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось менее 10 мм.
Частичный ответ (Partial Response - PR)	Уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	Увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов.
Стабилизация заболевания (Stable Disease - SD)	Несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Таблица 8

Оценка метастатических очагов

Полный ответ (Complete Response - CR)	Исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь размер менее 10 мм по короткой оси.
Сомнительный ответ (Non-CR/ Non-PD)	Сохранение одного или нескольких основных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы.
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease - PD)	Однозначная прогрессия дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов.

Таблица 9

Критерии адекватности операции

R0	Полная резекция с отсутствием признаков опухолевого роста
R1	Признаки опухолевого роста в краях удаленной ткани
R2	Остатки опухоли, макроскопически видимые во время операции
Rx	Оценка адекватности операции невозможна или данные сомнительны

ЛИТЕРАТУРА

1. BerrutiA, BaudinE, GelderblomHet al. Adrenal cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Annals of Oncology. 2012;23:131-138.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine tumor, Version 1.2014.
3. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005;12:667.
4. Langer P, Cupisti K, Bartsch DK et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1.World J Surg.2002;26:891-896.
5. Gicquel C, Le Bouc Y. Molecular markers for malignancy in adrenocortical tumors. Horm Res.1997;47:269-272.
6. БельцевичДГ, КузнецовНС, СолдатоваТВ, ВанушкоВЭ. Инциденталоманадпочечников.Эндокриннаяхирургия. 2009. №1.
7. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest. 2006;29:298-302.
8. Young W.F.,Jr. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. N Engl J Med. 2007;356:601-10.
9. Cawood T J, Hunt P J, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Literature review. Eur J Endocrinol. 2009;161:513-527.
10. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2002;147:489–494.
11. Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, Angeli ASubclinical Cushing's syndrome. Pituitary. 2004;7:217-223.
12. Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps JL, Trésallet C, Amar L, Rault A, Henry JF, Carnaille B. Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. World J Surg. 2012;36(6):1382-1388.
13. Li XG, Zhang DX, Li X, Cui XG, Xu DF, Li Y, Gao Y, Yin L, Ren JZ Adrenocorticotropic hormone-producing pheochromocytoma: a case report and review of the literature. Chin Med J (Engl). 2012;125(6):1193-1196.
14. Cohade C, Broussaud S, Louiset E, Bennet A, Huyghe E, Caron P. Ectopic Cushing's syndrome due to a pheochromocytoma: a new case in the post-partum and review of literature.Gynecol Endocrinol. 2009;25(9):624-627.
15. Gardet V et al.Lessons from an unpleasant surprise: a biochemical strategy for the diagnosis of pheochromocytoma. J Hypertens. 2001;19:1029-1035.
16. NiemanLK, BillerBMK, FindlingJWet al. The diagnosis of Cushing's syndrome:an endocrine society clinical practice guideline Journal of Clin Endoc & Met. 2008;93(5):1526-1540.
17. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev 1998;19:647-672.
18. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin Met al. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. J Clin Endocrinol Metab.2007;92:4123-4129.
19. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. J Endocrinol Invest.2006;29:471-482.
20. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja Ket al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery 2007;142:900-905.
21. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K et al. "Subclinical Cushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. Surgery 2007;142:900-905.
22. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2002;146:61-66.
23. Reincke M Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000;29:43-56.
24. Pacak K Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4069-4079.
25. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Phaeochromocytoma - views on current management. Eur J Surg Oncol.2003;29:483-490.
26. KinneyMAetal.Perioperativemanagementofpheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth.2002;16:359-369.
27. Pacak K et al.Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. Ann Intern Med.2001;134:315-329.
28. Дедов ИИ, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Мельниченко ГА. Феохромоцитома. Москва, РФ: Практ. медицина; 2005;47-70.
29. An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3266-3281.
30. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ. Диагностика и дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма. Клиническаямедицина. 2009;5:15-20.
31. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab.2000;85(2):637-644.
32. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res. 1997;47:279-283.
33. Metser U,MillerE, LermanH et al.18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Masses. J Nucl Med. 2006;47(1):32-37.
34. M. Blake, P. Prakash, C.Cronin. PET/CT for Adrenal Assessment Am J Roentgenology. 2010;195(2):195.
35. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2665.
36. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G et al. Diagnostic and prognostic value of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:920.
37. Deandreis D, Leboulleux S, Caramella C, et al. FDG PET in the management of patients with adrenal masses and adrenocortical carcinoma. Horm Cancer. 2011;2:354.
38. Harisinghani MG, Maher MM, Hahn PF et al. Predictive value of benign percutaneous adrenal biopsies in oncology patients. Clin Radiol. 2002;57:898-901.
39. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA et al Imageguided percutaneous biopsy of the adrenal gland: review of indications, technique, and complications. Curr Probl Diagn Radiol. 2003;32:3-10.
40. Welch TJ, Sheedy PF II, Stephens DH et al. Percutaneous adrenal biopsy: review of a 10-year experience. Radiology. 1994;193:341-344.
41. Casola G, Nicolet V, van Sonnenberg E et al. Unsuspected pheochromocytoma: risk of blood-pressure alterations during percutaneous adrenal biopsy. Radiology. 1986;159:733-735.
42. McCorkell SJ, Niles NL. Fine-needle aspiration of catecholamine-producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. Am J Roentgenol. 1985;145:113-114.
43. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al.Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. Nat Clin Pract Endocrinol Metab.2007;3:92-102.
44. SaegerW, FassnachtM, ChitaR. High Diagnostic Accuracy of Adrenal CoreBiopsy: Results of the German and Austrian Adrenal Network Multicenter Trial in 220 Consecutive Patients. Human pathology. 2003;34(2):180-186.

45. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. World J Surg.2001;25:914-926
46. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol.2003;169:5-11.
47. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD et al. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. Langenbecks Arch Surg.2010;395:955.
48. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer 2009;115:243.
49. Wängberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. Endocr Relat Cancer. 2010;17:265.
50. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. JClinEndocrinolMetab. 2006;91:2027.
51. Филимонюк А.В., Харченко Н.В., Леонов Б.И., Смирнова Е.А., АнтоновА.К., Смелкова Н.И.. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных адренокортикальным раком. Вестник новых медицинских технологий (электронное издание).2013;1[Электронный ресурс].
52. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg. 2012;255:363.
53. Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. Surgery. 2012 152(1):123-32.
54. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M et al. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. Horm Cancer. 2011;2:372.
55. Brix D, Allolio B, Fenske W et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. Eur Urol. 2010;58:609.
56. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao Ch et al. Long-Term Survival After Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma (ACC): A Retrospective Comparative Cohort Study of Laparoscopic Versus Open Approach. Ann Surg Oncol. 2014;21:284-291.
57. McCauley LR, Nguyen MM. Laparoscopic radical adrenalectomy for cancer: long-term outcomes. Curr Opin Urol. 2008;18:134.
58. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. Surgery. 2005;138(6):1078.
59. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. Surgery. 2012;152:1150-1157.
60. Leboulleux S, Deandreis D, Ghuzlan A Al et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? Eur J Endocrinol. 2010;162:1147-1153
61. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg Oncol. 1999;6(8):719-726.
62. Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al. Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. Surgery. 1992;112(6):972-979.
63. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al.: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. Surgery. 1997,122:1212-1218.
64. Porpiglia F, Fiori C, Scarpa RM et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma: results of a retrospective study. Eur Urol Suppl. 2009;8(4):305.
65. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984;8(3):163-169.
66. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. Hum Pathol. 2009;40(6):757-768.
67. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. Cancer. 1985 Feb 15;55(4):766-773.
68. Blanes Aet al. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. Am J Clin Pathol. 2007;127(3):398-408.
69. Филиппова ОВ. Адренокортикальный рак: клинические проявления и морфологическая диагностика / Филиппова О.В., Хмельницкая Н.М. // Медицинский альманах. 2011;5:113-116.
70. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. Curr Opin Investig Drugs.2005;6:386-394.
71. Schteingart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. Braz J Med Biol Res.2000;33:1197-1200.
72. Hague RV, May W, Cullen DR. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p_DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf).1989;31:51-57.
73. Dickstein G. Is there a role of low dose of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? J Clin Endocrinol Metab.1999;84:1488-1489.
74. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer.1993;71:3119-3123.
75. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(23):2372.
76. Clinical trials gov. identifier NCT00777244, start 2008, update 2013.
77. Lubitz JA, Freeman L, Okun R Mitotane use in inoperable adrenalcortical carcinoma. JAMA.1973;223:1109-1112.
78. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p_-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. Eur J Cancer Clin Oncol.1984;20:47-53.
79. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. Br J Cancer.1994;69:947-951.
80. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p_DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. Cancer.2001;92:1385-1392.
81. Heilmann P, Wagner P, Nawroth PP, Ziegler R[Therapy of the adrenocortical carcinoma with Lysodren (o,p'-DDD). Therapeutic management by monitoring o,p_-DDD blood levels]. Med Klin.2001;96:371-377.
82. Becker D, Schumacher OP. o,p'DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. Ann Intern Med.1975;82:677-679.
83. Boven E, Vermorken JB, van Slooten H, PinedoHM. Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p_-DDD. Case report and literature review. Cancer.1984;53:26-29.
84. Krzisnik C, Petric G, Jereb B. Complete response of metastatic adrenal cortical carcinoma to o,p_-DDD in a child. Pediatr Hematol Oncol.1988;5:65-69.
85. Lim MC, Tan YO, Chong PY, Cheah JS. Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane: outcome and complications. Ann Acad Med Singapore.1990.
86. Decker RA, Kuehner ME. Adrenocortical carcinoma. Am Surg.1991;57:502-513.
87. Remond S, Bardet S, Charbonnel B. Complete and lasting remission of a metastatic malignant adrenocortical carcinoma under treatment with OP- _DDD alone. Presse Med.1992;21:865.
88. Ilias I, Alevizaki M, Philippou G, Anastasiou E, Souvatzoglou A. Sustained remission of metastatic adrenal carcinoma during long-term administration of low-dose mitotane. J Endocrinol Invest.2001;24:532-535.

89. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf).2004;60:273-287. 19:540-544.
90. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:323.
91. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J et al. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. J Histochem Cytochem.1990;38:1277-1287.
92. Flynn SD, Murren JR, Kirby WM et al.P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. Surgery.1992;112:981-986.
93. Goldstein LJ, Galski H, Fojo A, et al. Expression of a multidrug resistance gene in human cancers. J Natl Cancer Inst.1989;81:116-124.
94. Fridborg H, Larsson R, Juhlin C, Rastad J, Akerstrom G, Backlin K, Nygren PP-glycoprotein expression and activity of resistance modifying agents in primary cultures of human renal and adrenocortical carcinoma cells. An-ticancer Res.1994;14:1009-1016.
95. Haak HR, van Seters AP, Moolenaar AJ, Fleuren GJ Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. Eur J Cancer.1993;29A:1036-1038.
96. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. FIRM-ACT Study GroupN Engl J Med. 2012;366(23):2189.
97. Martin Fassnacht, Matthias Kroiss, and Bruno Allolio. Update in Adrenocortical Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2013, 98(12):4551-4564.
98. Icard P, Goudet P, Charpenay C. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons Study Group. World J Surg.2001;25:891-897.
99. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery.1996;119:161-170.
100. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery 1992;112:963-970; discussion, 970-971.
101. Soreide JA, Brabrand K, Thoresen SO. Adrenal cortical carcinoma in Norway, 1970–1984. World J Surg.1992;16:663-667; discussion, 668.
102. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer.2001;92:1113-1121.

ПОСТУПИЛА 25.01.2015

УДК: 616-056.527

Н.И. Волкова, М.И. Поркшеян, А.Н. Гюльмагомедова

ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ: ИСТОРИЯ ВЗЛЕТОВ И ПАДЕНИЙ

Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3.
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dim3.rostgmu@gmail.com

В статье представлен литературный обзор, посвященный некоторым историческим аспектам медикаментозного лечения ожирения, и описаны перспективы развития новых препаратов.

Ключевые слова: ожирение, лечение, бурая жировая ткань.

N.I. Volkova, M.I. Porksheyan, A.N. Gyulmagomedova

TREATMENT FOR OBESITY: THE HISTORY OF FLIGHTS&FALLS

Rostov State Medical University,
Department of internal medicine with the basis of general physiotherapy.
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: dim3.rostgmu@gmail.com

This article is a literary review that is generally devoted to some historical aspects of medicinal treatment for obesity and described prospect of development of new preparations.

Key words: obesity, treatment, brown adipose tissue.

Введение

"Желание принимать лекарство – это, пожалуй, самая характерная черта, которая отличает человека от других животных"

Сэр Уильям Ослер

История медикаментозного лечения ожирения – это, наверное, одна из самых трагических и, в тоже время, триумфальных страниц медицины. Пожалуй, можно провести некую аналогию с двуликим Янусом – римским Богом с двумя лицами - одно лицо улыбается, другое хмурится. Так, создание лекарственных препаратов для лечения ожирения одновременно сопровождалось победами и поражениями, высокой эффективностью и неизбежными побочными эффектами получаемых лекарственных средств.

В данной статье будут описаны этапы появления и ухода с рынка лекарств для борьбы с лишним весом за последние 100 лет, а также существующие современные подходы к медикаментозному лечению ожирения и перспективы развития новых препаратов.

Экстракт щитовидной железы

Начало приема лекарств для борьбы с лишним весом можно датировать, по крайней мере, с 1893 г. И первым препаратом, который предлагался для лечения ожирения, был экстракт щитовидной железы [1]. Почему экстракт щитовидной железы стал рассматриваться как препарат для лечения ожирения? Дело в том, что на тот период времени уже была хорошо известна микседема (гипотиреоз). Больные с микседемой имели одутловатый вид, заторможенный тип мышления, замедленный темп речи и, достаточно часто, избыточный вес. Как только больных микседемой начинали лечить тиреоидным экстрактом, все эти симптомы уходили, в том числе снижалась масса тела. Эти наблюдения и побудили Putnam J.J. использовать тиреоидный экстракт для лечения избыточной массы тела и у немикседемных пациентов.

А после того, как в 1895 г. Atwater и Rosa изобрели калориметр (размером с комнату, правда), такого рода инструменты для измерения «основного метаболизма» вошли в широкое клиническое применение и стали использоваться во многих больницах и клиниках по всей Америке. Так,

знания о том, что тироксин, содержащийся в экстракте щитовидной железы, повышает основной обмен, позволили диагностировать гиперактивность или гипоактивность щитовидной железы по уровню основного обмена в первой половине XX века [2]. Измерение основного обмена у людей с повышенной массой тела часто показывало низкие значения, хотя общее количество потребляемого кислорода было выше нормы. Эти результаты привели к появлению ошибочной концепции, согласно которой ожирение может развиваться из-за «низкого уровня метаболизма». Все это создало условия для обоснования лечения тучных больных тироксином [3]. Помимо того, что пациенты худели из-за увеличенного основного обмена и развития медикаментозного тиреотоксикоза, у них часто развивались осложнения последнего - аритмии и переломы костей. Вот оно - «нахмурившееся лицо Януса».

С развитием более совершенных методов измерения скорости обмена веществ, которые были разработаны после 1945 г., стало известно, что общий расход энергии у лиц с лишним весом увеличивается [4]. Когда же стало известно, что ожирение не является следствием низкого уровня основного обмена, лечение ожирения гормонами щитовидной железы прекратили, за исключением пациентов с гипотиреозом.

Динитрофенол

В период быстрого роста химической промышленности в Германии на рубеже XIX-XX вв. было синтезировано множество различных красящих веществ. Одним из главных результатов стало изобретение красителей для окраски гистологических образцов с целью изучения структуры тканей. Другим следствием была поставка химических веществ для синтетической органической химии с целью создания «новых молекул». Один из врачей-новаторов, чья работа полностью зависела от этих красителей, был Пауль Эрлих (1854-1915) - отец лекарственной терапии. Среди его многочисленных достижений в биомедицинской науке отдельно от всех стоит концепция «волшебной пули», суть которой заключалась в том, что существует молекула, которая выступает в качестве ключа к замку и обеспечивает«нацеливание» химических веществ на болезнь. Одним из плодов его труда был сальварсан (он также назывался «707») - препарат, который стали широко использовать в лечении сифилиса до того, как стал доступен пенициллин. Число 707 – это количество различных молекул, которые он проверил, прежде чем найти «волшебную пулю» [5].

Другой продукт этой отрасли, который оказал непосредственное влияние на развитие лечения ожирение, был динитрофенол. Было отмечено, что у рабочих фабрики, изготавливающих этот препарат, наблюдалось снижение веса. Это привело врачей на мысль использовать динитрофенол в борьбе с лишним весом (к сожалению, на тот момент было не принято проводить предварительные клинические испытания). Результаты его использования были печальными, поскольку через какое-то время стало известно о целом ряде существенных побочных эффектов - развития жизнеугрожающей гипертермии, поражения кожных покровов, катаракты, нейропатии и др. Вот когда еще раз проявилась хмурая сторона Януса [6]. Конечно, использование динитрофенола было прекращено.

Амфетамин

Амфетамин (альфа-метил-бета-фенилэтиламин) был впервые синтезирован Edeleano в 1887 г., однако основные его эффекты, увеличение концентрации внимания и уменьшение аппетита, были описаны Alles только в 1927 г.

После того как стало известно, что амфетамин оказывает стимулирующее действие, его стали использовать в лечении нарколепсии - состояния, сопровождающегося повышенной сонливостью. Практически сразу было замечено, что у большинства пациентов, принимавших амфетамин, снижалась масса тела [7-9]. Это наблюдение сподвигло к проведению клинических исследований, направленных непосредственно на изучение анорексигенного эффекта амфетамина. Одной из ключевых работ, на которую в дальнейшем все ссылались, стало исследование Lesses и Myerson, результаты которого были опубликованы в престижном медицинском журнале New England Journal of Medicine [10]. Они показали, что прием амфетамина значительно сокращает потребление пищи и, таким образом, приводит к снижению массы тела. Это было многообещающее начало, однако эффект длился недолго. Спустя несколько лет было доказано, что препарат вызывает привыкание, а при его резкой отмене развиваются психозы, в связи с чем его использование для лечения ожирения было запрещено. Долгое время в связи с эпидемией приема наркотиков в 60х гг. абсолютно все новые производные амфетамина, схожие по структуре или по механизму действия вещества, рассматривались как наркотические средства и находились под запретом.

Стоит отметить, что этот всеобщий, а в некоторых случаях и незаслуженный, запрет, послужил поводом к глубокому изучению механизмов действия амфетамина, что, в свою очередь, сыграло ключевую роль в создании других препаратов для лечения ожирения. Так, благодаря гениальной работе Leibowitz и Rossakis, которые производили инъекции амфетамина в гипоталамус, стало известно, что анорексигенный эффект развивается за счет выброса норадреналина, а привыкание - за счет дофамина [11]. Результаты этой работы затем послужили основой для создания таких важных групп препаратов, как ингибиторы обратного захвата норадреналина и ингибиторы обратного захвата серотонина, у которых отсутствовал аддиктивный, но сохранился анорексигенный эффект.

Успешным результатом всевозможных модификаций структуры амфетамина стало открытие d,l-фенфлурамина – вещества, которое блокирует обратный захват серотонина в нервных окончаниях. Поскольку механизм действия не затрагивал обмен дофамина, соответственно, отсутствовал эффект привыкания. Это открытие привело к проведению целого ряда исследований, посвященных изучению анорексигенного эффекта серотонинергических препаратов.

Комбинация из ингибиторов обратного захвата норадреналина и ингибиторов обратного захвата серотонина

История использования комбинации этих друх групп препаратов началась с вполне логичной научной гипотезы. Уже в 80х гг. XX в. было хорошо известно, что подавление аппетита возможно через активацию либо серотонинергической системы (фенфлурамин, одобрен FDAв 1973 г.) либо норадреналинергической системы (фентермин, одо-

брен FDAв 1959г). Возникал закономерный вопрос: если скомбинировать этипрепараты, приведет ли это к большему увеличению потери веса и уменьшению побочных эффектов, чем каждый из препаратов в отдельности? Стоит отметить, что реализацией этого клинического исследования, рассчитанного на 4 года, занялся Национальный Институт Здравоохранения США [12]. Предварительные результаты исследования по совместному приему фенфлурамина/фентермина показали, что снижение массы тела более значимо при комбинации, чем при приеме препаратов в отдельности. Более того, в большинстве случаев пациентам удавалось удерживать достигнутый вес в течение более 3-х лет.

После широкого представления результатов об эффективном и долгосрочном снижении веса, офисы продажи Fen/Phen, как стали называть комбинацию из фенфлурамина и фентермина, открылись по всей Америке. Пациенты и врачи были в восторге от результатов использования Fen/Phen. Впервые показалось, что наконец-то найдено эффективное и безопасное лечение ожирения.

Однако, спустя некоторое время проявились непредвиденные долгосрочные последствия. В июле 1997 г. были зарегистрированы первые случаи поражения клапанов сердца у пациентов, принимающих Fen/Phen [13]. Спустя всего 2 месяца была проанализирована серьезная доказательная база, и FDA объявило о том, что более чем у 30% пациентов, получающих Fen/Phen, могут развиться пороки сердца. 15 сентября 1997 г. фенфлурамин и дексфенфлурамин были изъяты с фармакологического рынка во всем мире, в то время как на фентермин этот запрет не распространялся. Стоит отметить, что на настоящий момент в США и в других странах фентермин рекомендован для краткосрочного лечения ожирения [14].

Успех Fen/Phen был подорван «законом непредвиденных последствий» и добавил еще один печальный факт терапии, предлагающей, казалось бы, такие многообещающие результаты в борьбе с лишним весом. Это была не первая катастрофа, и, к сожалению, не последняя, которые постигли пациентов с избыточным весом, получавших специфическое лечение от ожирения.

Сибутрамин

Открытие сибутрамина произошло в начале 80х гг. XX века. Изначально сибутрамин разрабатывался как антидепрессант, который должен был прийти на замену трициклическим антидепрессантам, поскольку он не вызывал характерных для этой группы препаратов побочных эффектов (сухость слизистых, ортостаз, кардиотоксичность). Однако в процессе его первых клинических испытаний было замечено, что прием сибутрамина не оказывал должного антидепрессантного действия, но вызывал снижение веса у полных пациентов. Это послужило поводом к переоценке основных показаний к его использованию и началось активное изучение его анорексигенного эффекта. Было установлено, что сибутрамин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина в участках гипоталамуса, регулирующих прием пищи, что приводит, во-первых, к снижению аппетита и быстрому развитию эффекта насыщения при приеме пищи и, во-вторых, вероятно, к повышению термогенеза [15].

Сибутрамин был одобрен FDA для лечения ожирения в 1997 г. (США), и в 1999 г. в Европе, когда были изъяты с рынка фенфлурамин и дексфенфлурамин. Спустя 10 лет его использования стало известно, что при приеме сибутрамина у пациентов возрастает риск нефатального инфаркта или инсульта на 16% [16]. Эти данные явились серьезным аргументом в пользу того, чтобы препарат был отозван с фармакологического рынка, и в 2010 г. FDA запретило его использование в США, а EMA (European Medicines Agency) - в Европе. Дополнительными аргументами для приостановления его продаж послужили, во-первых, низкий процент снижения массы тела по сравнению с плацебо и, во-вторых, отсутствие данных о поддержании сниженной массы тела после прекращения приема препарата [17].

Римонабант

Совершенно новым подходом к медикаментозному лечению ожирения стало изучение эндоканнабиоидной системы, одной из функций которой является регуляция пищевого поведения.

Еще давно было замечено, что фитоканнабиоиды и эндоканнабиоиды стимулируют аппетит посредством активации CB1-рецепторов в головном мозге и/или на периферии [18]. Было логично предположить, что блокирование этих рецепторов может привести к обратному эффекту, а именно к снижению аппетита, что и было подтверждено впоследствии.

Римонабант - антагонист CB1-рецепторов, синтезированный в начале 1990х гг., - изначально разрабатывался для лечения никотиновой зависимости. Однако в экспериментальных испытаниях на животных было показано, что его прием подавляет аппетит и снижает массу тела. Этот эффект был подтвержден в 4 крупных клинических исследованиях на людях, которые показали снижение веса на 4-5 кг больше по сравнению с приемом плацебо [19].

В 2006 г. римонабант прошел регистрацию в Европе, но не в США и Канаде. Однако уже в 2008 г. он был отозван из-за серьезных побочных эффектов (депрессия и суицид) [19]. Изъятие римонабанта послужило поводом к досрочному прекращению исследований других антагонистов CB1-рецепторов – таранабанта, отенабанта, суринабанта и ибипинабанта [20].

Орлистат

Еще одним из принципиально новых подходов к медикаментозному лечению ожирения явилась разработка препаратов, воздействующих не на центральные механизмы регуляции аппетита, а на всасывание жира в кишечнике.

Орлистат, главный представитель этой группы, ингибирует кишечные липазы, что приводит к предотвращению распада триглицеридов на жирные кислоты и глицерол, и, таким образом, снижается всасывание порядка 30% потребляемого за сутки жира. Основными побочными эффектами, снижающими качество жизни пациента, являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, а именно вздутие, дискомфорт, недержание кала и стеаторея. Кроме того, орлистат снижает абсорбцию лекарственных препаратов, в частности, жирорастворимых витаминов, контрацептивов, циклоспорина и варфарина [14].

Изначально орлистат (120 мг) был одобрен FDAв 1998 г. как препарат, во-первых, для лечения ожирения совместно с низкокалорийной диетой и, во-вторых, для снижения риска набора массы тела после успешного ее

снижения. В 2007 г. орлистат (60 мг) был одобрен для лечения избыточной массы тела совместно с низкокалорийной диетой. На сегодняшний день, препарат зарегистрирован примерно в 100 странах мира и это единственный препарат, разрешенный для длительного лечения ожирения в Европе [21]. Стоит отдельно отметить, что в 2010 г. FDA пересмотрело список побочных эффектов орлистата, куда был добавлен пункт «редкие, но серьезные поражения печени» [14].

Зарегистрированные на сегодняшний день препараты и поиск новых лекарственных средств

На сегодняшний день следующие препараты одобрены FDA для лечения ожирения: орлистат, лираглютид (агонист глюкагон-подобного пептида 1), комбинация бупропиона (ингибитор обратного захвата норадреналина и допамина) и налтрексона длительного высвобождения (антагонист опиатных рецепторов), лоркасерин (агонист рецепторов 5-HT2C), комбинация фентермина и топирамата длительного высвобождения (антиконвульсант) [22]. Последние три препарата получили одобрение лишь в 2012 г., однако спустя два года уже были представлены в клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых, издаваемых международным эндокринологическим обществом. Такое быстрое введение препаратов в широкую клиническую практику можно объяснить, вероятно, недостаточной эффективностью существующих методов лечения и, конечно, распространенностью ожирения [23].

Кроме того, ведется активный поиск как новых групп препаратов, так и усовершенствование уже известных. Основные лекарственные вещества представлены в табл. 1 [21].

Таблица 1

Нынешние медикаментозные разработки

Монотерапия	Класс препарата	Статус
ATHX-105	Агонист 5-HT2c рецепторов	Фаза II
BVT.74316	Антагонист 5-HT6 рецепторов	Фаза I
PRX-07034	Антагонист 5-HT6 рецепторов	Фаза I
S-2367	Антагонист рецепторов к нейропептиду Y5	Фаза II, приостановлена 2011
TM30339	Агонист нейропептиду Y4	Фаза I
Cetilistat	Ингибитор липазы	Фаза III, приостановлена?
Amylin analogue	Амилиномиметик	Фаза I
KRP-204	Селективный агонист к b-3-адренорецептору	Фаза II
Remogoflozin etabonate (GSK 189075)	Антагонист SGLT-2	Фаза I, приостановлена 2010
TKS 1225	Аналог оксинтомодулина	Фаза I, препарат продан другой компании
SLx-4090	Ингибитор митохондриальных белков-транспортёров	Фаза II, приостановлена 2010
Комбинированные препараты	**Класс препарата**	**Статус**
Tesofensine	ингибитор обратного захвата гидрокситирамина, дофамина и норадреналина	Фаза III
Dov 21947	ингибитор обратного захвата гидрокситирамина, дофамина и норадреналина	Фаза II
Obinepitide	Агонист рецепторов к нейропептиду Y2 и Y4	Фаза II
Empatic	Бупропион + зонисамид	Фаза II
Pramlintide/ metreleptin	Амилиномиметик/лептин	Фаза II, исследование остановлено в 2011 (побочные эффекты со стороны кожи)

Заключение

На протяжении всей истории создания препаратов для лечения ожирения параллельно шла проблема серьезных побочных эффектов. В табл. 2 перечислены препараты, использовавшиеся против ожирения, и побочные эффекты, из-за которых было запрещено их использование.

Опыт прошлого наводит на несколько выводов.

Во-первых, вероятно, должна быть выдержана пауза между клиническими испытаниями, когда разрабатывается новое лекарственное средство, и их внедрением в широкую клиническую практику. Тщательное исследование с оценкой долгосрочных эффектов является наиболее важным условием для выявления так называемых непредвиденных последствий.

Таблица 2

Непредвиденные и нежелательные эффекты медикаментозного лечения ожирения

Год	Лекарство	Побочный эффект
1892	Тиреоидный экстракт	Гипертиреоз
1932	Динитрофенол	Катаракта, нейропатия, злокачественная гипертермия
1937	Амфетамин	Лекарственная зависимость
1968	«Радужные пилюли»	Смерть в результате аритмии от пилюль с тироксином, дигиталисом, диуретиками
1992 - 1997	Фенфлурамин и дексфенфлурамин	Поражение клапанов сердца
2003	Ma huang (хвойник китайский, содержащий эфедру)	Инфаркты и инсульты вследствие приема алкалоидов эфедры
2006 -2008	Римонабант	Депрессия, суицид
1997 - 2010	Сибутрамин	Повышение риска нефатального инфаркта/инсульта на 16%

Во-вторых, нужно понимать, что регистрация серьезных нежелательных явлений препаратов для лечения ожирения будет продолжаться и дальше, особенно, когда для механизм действия препаратов нефизиологичен. К примеру, адренергический агонист фенилпропаноламин был удален с рынка FDA, потому что имело место повышение риска инсульта у молодых женщин. Этот эффект не является дозозависимым и не встречается у мужчин [13].

И, в-третьих, вероятно, созрела необходимость искать и изучать другие, не центральные, физиологические механизмы, контролирующие массу тела. Так, например, одним из самых перспективных направлений в разработке новых препаратов для лечения ожирения является изучение физиологии и метаболизма бурой жировой ткани у взрослых. На сегодняшний день достоверно известно, что бурая жировая ткань присутствует в течение всей жизни человека, а её активность составляет около 20% от суточного расхода энергии. Доказано, что холодовое воздействие, некоторые биоактивные пищевые ингредиенты (капсаицин, ментол), определённые жирные кислоты и гормоны (тироксин), могут активировать бурую жировую ткань путем воздействия на симпатическую нервную систему через бета-3-адренорецепторы. Общим итогом является усиление термогенеза в бурой жировой ткани, увеличение расхода энергии и, как следствие, снижение массы тела.

Но необходимо помнить, что исключений не бывает и что проблема серьезных, нежелательных, побочных эффектов будет существовать параллельно с появлением новых эффективных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Putnam J.J. Cases of myxoedema and acromegalia treated with benefit by sheep's thyroids: recent observations respecting the pathology of the cachexias following disease of the thyroid; clinical relationships of Grave's disease and acromegalia // Am J Med Sci. 1983.106: 125–148.
2. DuBois E.F. Basal metabolism in health and disease. Lea and Febiger, Philadelphia, 1924.
3. Bray G.A., Melvin K.E.W., Chopra I.J. Effect of triiodothyronine on some metabolic responses of obese patients //Am J Clin Nutr. 1973. 26: 715–721.
4. Ravussin E., Lillioja S., Anderson T.E., Christin L., Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man: methods and results using a respiratory chamber //J Clin Invest. 1986.78:1568–1578.
5. Ehrlich P, Hata SюDie experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Julius Springer, Berlin, 1910.
6. Simkins S. Dinitrophenol and desiccated thyroid in the treatment of obesity: a comprehensive clinical and laboratory study // JAMA. 1937. 108: 2110–2193.
7. Nathanson M.H. The central action of beta-aminopropylbenzene (Benzedrine) //JAMA. 1937. 108: 528–531.
8. Davidoff E., Reifenstein E.C. Jr. The stimulating action of benzedrine sulfate: a comparative study of the responses of normal persons and of depressed patients // JAMA. 1937.108: 1770–1776.
9. Ulrich H. Narcolepsy and its treatment with benzedrine sulfate // N EngI J Med. 1937.217(18): 696–701.
10. Lesses M.F., Myerson A. Human autonomic pharmacology XVI: benzedrine sulfate as an aid in the treatment of obesity //N Engl J Med. 1938.218: 119–124.
11. Leibowitz S.F., Rossakis C. Analysis of feeding suppression produced by perifornical hypothalamic injection of catecholamines, amphetamines and mazindol //Eur Pharm. 1978.53: 69–81.
12. Weintraub M. Long-term weight control, the National Heart, Lung and Blood Institute funded multimodal intervention study //Clin Pharmacol Ther. 1992.51(5): 581–585.
13. FDA letter to manufacturers of drug products containing Phenylpropanolamine (PPA) dated 11/03/2000.
14. Derosa G., Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety // Expert Opin. Drug Saf. 2012. 11(3): 459–471.
15. Luque C.A., Rey A.J. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug //European Journal of Pharmacology. 2002. 440:119–128.
16. James W.P.T., Caterson I.D., Coutinho W et al. for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects //N Engl J Med. 2010. 363:905–17.
17. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for sibutramine. Press release of the European Medicines Agency, London, January 21, 2010 [Electronic resource] // EMA[Official website]. Feb. 2015.http:// www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf(дата обращения: 24.02.2015).

18. Kirkham T.C. Cannabinoids and appetite: food craving and food pleasure //Int Rev Psychiatry. 2009. 21(2): 163–71.
19. Rang & Dales Pharmacology. Obesity. Elsevier. 2015.
20. Plieth J. Obesity: what next after the CB1 antagonists' failure // Scrip 2008.3411/3412: 44–47.
21. Rodgers R.J., Tschop M.H., Wilding J.P.H. Anti-obesity drugs: past, present and future //Dis Model Mech. 2012. 5(5): 621–626.
22. Obesity drugs approved [Electronic resource] // FDA [Official website]. Feb. 2015.www.fda.gov(дата обращения: 24.02.2015).
23. Под редакцией Дедова И.И.(Волкова Н.И.)Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 2011.

ПОСТУПИЛА 15.05.2014

УДК 616.33-022.6:579.835.12+615.33

А.В. Налётов

ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,
Кафедра педиатрии №2.
83114, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16. E-mail: nalyotov-a@mail.ru

В статье представлен анализ литературных данных последних лет, посвященный вопросу формирования и распространенности резистентности Helicobacter pylori к различным антибактериальным препаратам, которые используются для эрадикации данного микроорганизма. Рассмотрены причины роста антибиотикорезистентности Helicobacter pylori на современном этапе. Обговорены особенности терапевтических подходов, пути преодоления устойчивости инфекции Helicobacter pylori к антибиотикам, выбор схем эрадикационной терапии в зависимости от уровня резистентности Helicobacter pylori к антибактериальным препаратам. Особое внимание уделено вопросу распространенности антибиотикорезистентности Helicobacter pylori в детском возрасте.

Ключевые слова: Helicobacter pylori, эрадикационная терапия, антибиотикорезистентность.

A.V. Nalyotov

THE PROBLEM OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF HELICOBACTER PYLORI ON THE MODERN STAGE AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE FOR PRACTICAL MEDICINE

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Department №2 for Pediatrics.
16 Ilicha Avenue, Donetsk, Ukraine, 83114. E-mail: nalyotov-a@mail.ru

The article offers an analysis of the literature of recent years dedicated to the development and prevalence of Helicobacter pylori resistance to various antibiotics, which are used for the eradication of this microorganism. The reasons of the growth of Helicobacter pylori antibiotic resistance at the present stage have been considered. The author describes specific issues surrounding different therapeutic options, the ways to overcome this pathogen's resistance, and the necessary steps in choosing the correct eradication regimens, according to the level of Helicobacter pylori antibiotic resistance. Particular attention is paid to the prevalence of antibiotic resistance of Helicobacter pylori in childhood.

Key words: Helicobacter pylori, eradication therapy, antibiotic resistance.

Одной из наиболее актуальных проблем современной антибактериальной терапии является ежегодно растущая резистентность бактерий к антибактериальным препаратам, которые используются для их эрадикации. Это привело к глобальному распространению антибиотикорезистентности бактерий, следствием чего явился неуклонный рост заболеваний бактериальной природы, которые еще недавно успешно лечились короткими курсами антибиотикотерапии. Согласно данным Я.С. Циммермана, к главным причинам распространения антибиотикорезистентных штаммов бактерий относят неправильный выбор и применение антибиотика, эмпирическая антибактериальная терапия с использованием неадекватных доз, фактическое отсутствие в последнее время разработок новых групп антибиотиков, легкость возникновения генных мутаций у бактерий [1].

Более четверти века прошло с момента открытия этиопатогенетической роли микроорганизма Helicobacter pylori (HP) в формировании ряда заболевания желудочно-кишечного тракта. По состоянию на сегодняшний день, HP является одной из наиболее распространенных инфекций человека, тесно связанной с его сферой обитания [2]. HP считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита, дуоденита (гастродуоденита), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и некардиального рака желудка. Общемедицинскую актуальность проблемы подчеркивает тот факт, что в 1994 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения бактерия HP была отнесена к канцерогенам I группы риска в отношении развития рака желудка [3,4].

Учитывая спектр природной чувствительности данного микроорганизма, в клинической практике с целью эрадикации HP используют следующие антибиотики: макролиды, нитроимидазолы, амоксициллин, тетрациклин, фторхинолоны, рифамицины и нитрофураны [5]. Стоит отметить, что ни один из вышеперечисленных антибиотиков не обладает достаточной эффективностью для использования его в качестве монотерапии, ввиду чего медицинским сообществом были выработаны фиксированные комбинации данных препаратов для обеспечения максимальной эффективности в сочетании с наилучшей переносимостью. Тем не менее, к сегодняшнему дню отсутствует оптимальная эмпирическая терапия инфекции HP, позволяющая добиваться стабильно максимального успеха в элиминации рассматриваемого микроорганизма у всех больных [6]. Начало нового века ознаменовалось возникновением проблемы развития устойчивости HP к антимикробным препаратам. На сегодня проблема инфекции HP имеет глобальное значение прежде всего из-за широкого распространения данной бактерии среди людей разных возрастных групп, а также в связи с резким увеличением частоты встречаемости штаммов HP резистентных к антибиотикам, которые широко применяются для эрадикации этого микроорганизма.

Большинство исследователей соглашаются с тем, что первичное заражение HP случается обычно в детском возрасте [7,8]. При этом у детей частота инфицированности с возрастом увеличивается, достигая уровня взрослых к 12-14 годам [9]. Широкое использование антибактериальных препаратов в детском возрасте обусловливает увеличение распространенности антибиотикорезистентных штаммов HP среди детского контингента пациентов. Поэтому особо важным остается вопрос правильного выбора антибактериальных препаратов для проведения эффективной эрадикации HP именно в педиатрической практике.

HP имеет антибиотикорезистентность двух видов: естественную (генетически обусловленную) и приобретенную. Естественная невосприимчивость HP к антибактериальным препаратам в большей степени интересует бактериологов, которые занимаются проблемой выделения данного возбудителя в чистой культуре. Антибактериальные препараты, к которым микроорганизм невосприимчив от природы, входят в состав питательных сред, предназначенных для первичного выделения HP из биопсийного материала: ванкомицин, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, триметоприм, полимиксин. Данные антибактериальные препараты подавляют рост сопутствующей микрофлоры. Приобретенная антибиотикорезистентность HP может быть первичной и вторичной. Первичная устойчивость микроба к антибактериальным препаратам обусловлена приемом антибиотиков на популяционном уровне, вторичная возникает после неудачно проведенного курса антихеликобактерной терапии. Таким образом, бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и неадекватная антихеликобактерная терапия приводят к формированию приобретенной резистентности.

Данные о резистентности к препаратам HP являются важнейшим инструментом прогнозирования эффективности антихеликобактерной терапии и выбора схемы эрадикации [10]. Популяционный уровень антибиотикорезистентности HP является основополагающим для выбора схемы эрадикационной терапии, что четко отражено в консенсусе Маастрихт IV [11,12]. К сожалению, на сегодня имеется лишь малое количество достоверных данных относительно распространенности антибиотикорезистентных штаммов HP среди детского населения, несмотря на то, что хроническая гастродуоденальная патология формируется именно в детском возрасте. На сегодняшний день в Европе проведены лишь единичные исследования, касающиеся оценки антибиотикорезистентности HP, которые могут опираться на большое количество наблюдений и достоверный анализ результатов. К сожалению, в большинстве своем данные исследования проводились среди населения западной Европы, где распространенность инфекции HP в разы меньше относительно восточной части Европы и России, что не позволяет в полной мере использовать результаты этих исследований в отечественной гастроэнтерологии. Однако знание основных мировых тенденций в развитии и распространении антибиотиикорезистентности HP может улучшить эффективность выбора препаратов для проведения эрадикационной терапии.

Из крупных многоцентровых исследований, в силу, прежде всего, географического расположения и большого объема наблюдений, наибольший интерес представляет III Европейское многоцентровое исследование антибиотикорезистентности HP, проведенное в 2008-

2009 гг. [13]. В исследование включено 2204 штамма из 32 европейских центров 18 стран ЕС (1 центр на 10 млн. жителей). Определение чувствительности к кларитромицину, амоксициллину, левофлоксацину, метронидазолу, тетрациклину, рифампицину проводилось методом Е-тестов. Согласно данного исследования, уровень резистентности HP к амоксициллину, тетрациклину был прогнозируемо низким – около 1 %, также ожидаемо высоким оказался уровень резистентности к метронидазолу – 34,9 %. Наибольший клинический интерес представляют данные по устойчивости HP к кларитромицину, которая в Европе составила в среднем 17,5 %. Резистентность HP к левофлоксацину также оказалась достаточно высокой – 14,1%.

По данным литературы, распространенность устойчивых штаммов HP растет не только в Европе, но и во всем мире [10]. Так, согласно систематическому обзору данных всемирных исследований с 2006 по 2009 гг. De Francesco и соавт., в общемировой популяции отмечаются следующие показатели антибиотикорезистентности HP к основным препаратам, применяемым в схемах эрадикационной терапии HP: кларитромицин – 17,2 %, метронидазол – 26,7 %, амоксициллин – 11,2 %, тетрациклин – 5,9 %, левофлоксацин – 16,2 %, рифабутин – 1,4 %. Полірезистентність HP составляет 9,6 % [6].

Стоит отметить, что в Европе за последние десятилетия потоки миграции населения внесли свои изменения в карте антибиотикорезистентности как внутри стран, так и в пределах отдельных городов и регионов. При этом показатели распространенности варьируют в разных географических зонах, коррелируя с общей частотой применения антибиотиков в популяции [10,14].

На сегодня наиболее острой является проблема резистентности HP к кларитромицину и метронидазолу, в то время как резистентность к амоксициллину и тетрациклину остается на достаточно низком уровне. При этом резистентность к кларитромицину имеет более высокую клиническую значимость по сравнению с резистентностью к метронидазолу. Согласно рекомендациям Маастрихта IV, отправной точкой в решении выбора стартовой схемы эрадикации HP является наличие данных о региональной резистентности бактерии именно к кларитромицину. Схему лечения следует выбирать с учетом высокой или низкой резистентности к данному антибиотику. В регионах с низкой резистентностью HP к кларитромицину (менее 20 %) схема с кларитромицином является рекомендованной эмпирической терапией первой линии эрадикации HP [12].

Тенденция к росту резистентности HP к кларитромицину четко прослеживается в странах Европы: с 9 % (в 1998 г.) до 17,6 % (в 2008-2009 годах) [15]. Среди стран всего мира наиболее высокие показатели резистентности HP к кларитромицину зарегистрированы в Испании – 49,2 % и Японии – 40,7 %, а самые низкие в Нидерландах – 0,8 % и Швеции – 1,5 % [11]. В России показатель резистентности HP к кларитромицину, по обобщенным данным, составляет 20-35 % [10,16].

Особенно высокая резистентность к кларитромицину выявляется среди пациентов детского возраста. В ходе мультицентрового проспективного исследования, которое было выполнено S. Koletzko и соавт. в 1999-2002 г.г., где оценивали антибиотикорезистентность штаммов HP среди детей на территории Европы. Исследование включало 16 педиатрических центров в 14 странах. Всего обследовано 1233 пациента [17,18]. По данным исследования частота выявления АР к кларитромицину у детей составляет 24 %. Первичная резистентность к кларитромицину выявлена у 20 % детей, вторичная – у 42 %, при этом она была достоверно выше у детей до 6 лет, чем у подростков старше 12 лет. Эти данные легко возможно разъяснять более частым назначением макролидов для лечения внежелудочных, в основном респираторных заболеваний у детей раннего возраста.

Действие макролидов основано на блокировании синтеза белка на рибосомальном уровне в бактериальной клетке. Развитие устойчивости HP к кларитромицину связывают с мутациями некоторых генов. Наиболее характерным является наличие мутаций A2142G/C и A2143G домена V 23S гРНК [10,19]. Кроме вышеописанных изменений в формировании резистентности к кларитромицину может играть роль экспрессия эффлюкспомп RND-семейства. Эффлюкс-помпы представляют собой белковые комплексы, обеспечивающие быструю транслокацию (выброс) лекарственного средства из бактериальной клетки наружу, тем самым не давая антибиотику возможности связаться с рибосомой [20,21].

Рекомендации Европейской и Северо-Американской ассоциаций педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN и NASPGHAN) рекомендуют проведение определения чувствительности HP к кларитромицину в начале тройной терапии на основе кларитромицина в регионах с высоким уровнем резистентных к нему штаммов HP (>20%) среди пациентов детского возраста [22].

Резистентность HP к производным метронидазола имеет достаточно широкие географические границы. Активное применение данного препарата для лечения паразитозов и урогенитальных инфекций привело к росту числа резистентных к нему штаммов HP. В развитых странах первичная резистентность HP к метронидазолу составляет 30-35 % [14], а в странах, где его применяют при амебиазе, лямблиозе, трихомониазе – 50-90 % [23]. Наиболее высокие показатели резистентности выявлены в странах Африки – 92,4 %, далее по убыванию: Америка – 44,1 %, Азия – 37,1 % и Европа – 17,0 % [6,11]. В России показатели резистентности HP к метронидазолу, по данным Российской группы по изучению HP, стабилизировались в 2001 г. на уровне 55 % [24]. При этом, вторичная резистентность HP к метронидазолу в развитых странах в 1996 г. составила 50 %, а в развивающихся странах – 80-100 % [14].

Среди детского населения частота выявления резистентных к метронидазолу штаммов HP мало отличается от взрослых. По данным исследования S. Koletzko и соавт., частота выявления резистентности к метронидазолу у детей достигала 25 % [17,18]. Механизмы устойчивости HP к производных метронидазола, как и механизмы их антибактериального действия изучены недостаточно [25]. Считают, что основной причиной резистентности HP к этой группе препаратов является невозможность соединения превратиться в свою активную форму [10,26]. Причинами этого

явления могут быть мутации генов rdxA, кодирующего кислород-нечувствительную нитроредуктазу, и frxA, кодирующего флавиноксиредуктазу [6,19].

В рекомендациях Маастрихта IV особо подчеркивается тот факт, что основной причиной снижения эффективности схем эрадикации является рост устойчивости именно к кларитромицину. Так, подытоживая результаты 20 европейских исследований, в которых проведена оценка эффективности стандартной тройной терапии первой линии, включавшей ингибитор протонной помпы, амоксициллин и кларитромицин у 2751 пациента, можно заключить, что при чувствительности штаммов эрадикация достигается в среднем в 87,8%, а при резистентности к кларитромицину – только у 18,3 % пациентов [14]. Еще интереснее результаты тройной терапии, включавшей ингибитор протонной помпы, метронидазол и кларитромицин. В случае чувствительности HP к обоим антибиотикам эрадикация достигалась у 97 % пациентов, при резистентности к кларитромицину – у 50 %, к метронидазолу – у 72,6 %, к обоим антибиотикам – ни у одного пациента. Устойчивость к кларитромицину приводит в любом сочетании к существенному снижению эффективности терапии. В то же время устойчивость к метронидазолу в меньшей степени сказывается на результатах лечения [27]. Более того, использование высоких доз и удлинение курса терапии метронидазолом позволяет сохранить приемлемый уровень эрадикации.

Одним из возможных способов построения схемы лечения при высокой резистентности HP к метронидазолу служит замена его на нитрофураны. Текущие европейские консенсусы не регламентируют применение фуразолидона в схемах как первой, так и второй линии терапии, однако невысокая стоимость препарата обусловливает довольно широкое его применение в странах с низкими доходами населения. Среди нитрофуранов наиболее изученным является фуразолидон. В некоторых научных работах продемонстрирована эффективность этого препарата как компонента терапии эрадикации HP [28,29]. Эффективность антихеликобактерной терапии при включении в схемы эрадикации фуразолидона составляет 78-81 % [30]. Механизм действия нитрофуранов связан с нарушением клеточного дыхания бактерий, цикла Кребса, ингибированием некоторых бактериальных ферментов. Данных о частоте встречаемости штаммов HP резистентных к производным нитрофурана очень мало. Фармакодинамическими особенностями нитрофуранов является низкий потенциал индукции резистентности, которая у HP развивается медленно и составляет 1-3 % [31,32]. К числу недостатков этого препарата относят способность подавлять рост сапрофитной флоры кишечника, неудовлетворительные органолептические свойства (при приеме фуразолидона могут возникнуть жалобы на горечь во рту, тошноту) и необходимость четырехразового приема препарата. Эти качества фуразолидона значительно снижают комплаенс всей схемы лечения и, тем самым, эффективность эрадикации. Резистентность HP к нитрофуранам может быть обусловлена мутациями в генах porD и oorD [10,33].

На сегодня в мире не был идентифицирован рост резистентности HP к амоксициллину, что оставляет его наиболее важным элементом в схемах эрадикационной терапии [6,14,26]. Этот антибиотик имеет ряд уникальных свойств, позволяющих отнести его к препаратам первой линии в схемах эрадикации HP. Прежде всего, это высокая активность против HP за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками и нарушения синтеза микробной стенки. Крайне важной особенностью амоксициллина является отсутствие клинически значимой устойчивости к этому антибиотику у HP. За весь период наблюдения опубликованы единичные сообщения о выделении резистентных штаммов, а их распространенность в Европе не превышает 1 % [34]. Однако на Африканском континенте и в Азии были выявлены значительно более высокие цифры резистентности к амоксициллину, в частности в Камеруне она составила 85,6 % [6]. Механизмом устойчивости HP к амоксициллину является модификация мишени – пенициллинсвязывающего протеина за счет мутации Ser-414-ARG, реже встречаются штаммы, продуцирующие бета-лактамазы семейства TEM-1 [35].

Тетрациклин подавляет синтез белка путем связывания с s30 субединицей РНК и оказывает бактериостатический влияние на HP. Резистентность HP к тетрациклину в мире находится на низком уровне. Так, в Европе этот показатель составляет 1-2 % [6,13]. В странах Африки резистентность встречается значительно чаще – 43,9% [9]. Основной причиной резистентности к тетрациклинам являются мутации в генах, кодирующих 16S рРНК [36]. Тетрациклин рекомендован Европейскими консенсусами для включения в схему второй линии эрадикационной терапии HP, но разрешен к применению только с 12 лет.

В последнее время внимание ученых и практических врачей в качестве антихеликобактерных препаратов привлекают фторхинолоны. Фармакодинамика фторхинолонов обусловлена связыванием препаратов с ДНК-гиразой HP, что приводит к нарушению процесса топологических переходов в молекуле бактериальной ДНК. Все фторхинолоны в той или иной степени обладают активностью в отношении HP. В то же время при развитии резистентности HP к одному из фторхинолонов отмечается перекрестная устойчивость к другим препаратам этой группы [37,38]. Более того, для фторхинолонов характерно быстрое развитие антибиотикорезистентности как в ходе проведения терапии, так и распространение устойчивости в популяции. В схемах эрадикации наиболее хорошо изучен левофлоксацин. Резистентность HP к антибактериальным препаратам фторхинолонового ряда в Европе составляет, согласно различным исследованиям, 14-24,1 % [6,13]. Отмечается, что широкое использование препаратов этой линии в современной медицине четко коррелирует с увеличением количества антибиотикорезистентных штаммов HP [26]. Резистентность к препаратам фторхинолонового ряда связана с изменениями нуклеотидных последовательностей в гене gyrA (в позиции 87/91) [37, 38]. Использование фторхинолонов в педиатрической практике на сегодня является ограниченным.

Рифабутин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина - довольно

но редко используется в схемах эрадикации HP. В рекомендациях Маастрихт IV говорится про эффективность использования рифабутина в схемах антихеликобактерной терапии в случаях неудах терапии первой и второй линий. Считается, что устойчивость к данному антибиотику у микроорганизма довольно низкая [14,15,39,40]. Однако использование рифабутина может быть связано с рядом побочных эффектов, а также оно не рекомендовано в детском возрасте. Кроме того, использование рифабутина в лечении туберкулеза делает его применение в эрадикации HP нерациональным. Механизмы устойчивости HP к рифабутину мало изучены. Предполагается, что он связан с точечными мутациями в гене rpoB, кодирующего β-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы [26].

Особняком с начала 90-х годов прошлого века стоит проблема появления и увеличения количества полирезистентных штаммов HP [10]. В настоящее время в азиатской популяции уровень выявления мультирезистентных штаммов HP составляет 8,3 %, в Америке – 15 %, а в Европе – 8,9 % [6]. Актуальность проблемы подчеркивается тем, что частота неудачной эрадикации в случае полирезистентности составляет 65 % и более [14].

Таким образом, антибиотикорезистентность HP на сегодня является важной проблемой, которая существенно влияет на снижение эффективности использования антихеликобактерных схем терапии среди пациентов разных возрастных групп. Необходимым остается постоянный мониторинг динамики резистентности HP к антибиотикам, оценка эффективности стандартных схем антихеликобактерной терапии, своевременный пересмотр этих схем на фоне роста уровня регионарной резистентности и индивидуальный подход к лечению пациентов с резистентными штаммами. Сегодня во всем мире происходит постоянный поиск более эффективных схем антихеликобактерной терапии с учетом антибиотикорезистентности HP. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что повышение доз антибактериальных средств не всегда решает данную проблему, но может приводить к увеличению частоты побочных эффектов, а бесконтрольное использование антибиотиков является важным фактором роста популяционного и индивидуального уровня антибиотикорезистентности. Особенно важной и малоизученной проблема резистентности HP к антибактериальным препаратам остается среди детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
2. Клиническое значение инфекции Helicobacter pylori / И.В. Маев, Д.Н. Самсонов, А.А. Андреев [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 8. – С. 4-13.
3. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori / И.В. Маев, Д.Н. Самсонов, А.А. Андреев [и др.] // Медицинский Совет. – 2012. – № 8. – С. 10-19.
4. Файзуллина Р.А. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р.А. Файзуллина, Е.В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2011. - № 1 (49). – С. 74-78.
5. Castro-Fernandez M. Infection with Helicobacter pylori. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance / M. Castro-Fernandez, J. Vargas-Romero // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2009. – Vol. 101, № 11. – P. 743-756.
6. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco, F. Giorgio, C. Hassan [et al.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 409-414.
7. Урсова Н.И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н.И. Урсова // Лечащий врач. – 2009. – №6. – С. 43-46.
8. Helicobacter Pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // R.H. Hunt, S.D. Xiao, F. Megraud [et al.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 299-304.
9. Щербаков П.Л. Особенности хеликобактериоза у детей России / П.Л. Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроентерология. – 2008. – № 8. – С.46-52.
10. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности H.pylori / В.В. Рафальский // Вестник практического врача. – 2012. – Спецвып. 1. – С. 27-33.
11. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H.Pylori – Маастрихт IV (Флоренция) / В.А. Исаков // Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4-23.
12. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, C.A. O'Morain, F. Megraud [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646-664.
13. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34-42.
14. Megraud F. H.pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing / F.H. Megraud // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 5. – P. 1374-1384.
15. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen, A. Versporten [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34-42.
16. Исаева Г.Ш. Резистентность H. pylori к антибактериальным препаратам и методы ее определения / Г.Ш. Исаева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2010. - № 1. – С. 57-66.
17. Antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe: results of a prospective multicenter study from 1999-2002 / S. Koletzko, D. Antos, F. Richy [et al.] // J. Ped. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – Vol. 39, suppl. 1. – P. S252.
18. Prospective multicenter study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe / S. Koletzko, F. Richy, P. Bontems [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 12. – P. 1711-1716.
19. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori / V. De Francesco, M. Margiotta, A. Zullo [et al.] // Ann. Inter. Med. – 2006. – Vol. 144. – 94-100.
20. Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in Helicobacter pylori / K. Hirata, H. Suzuki, T. Nishizawa [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 25, suppl. 1. – S.75-79.
21. Paulsen I.T. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution / I.T. Paulsen // Curr. Opin. Microbiol. – 2003. – Vol. 6. – P. 446-451.

22. Щербаков А.П. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010) / А.П. Щербаков, П.Л. Щербаков // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 46-58.
23. Фадеенко Г.Д. Лечение инфекции H. pylori: настоящее и будущее / Г.Д. Фадеенко // Medicus Amicus. – 2004. – № 1. – С. 6-9.
24. Кудрявцева Л.В. Состояние антибиотикорезистентности Helicobacter pylori в России / Л.В. Кудрявцева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 4-5.
25. Moore J.M. Mutational analysis of metronidazole resistance in Helicobacter pylori / J.M. Moore, N.R. Salama // Antimicrob. Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49. – P. 1236-1237.
26. Pajares Garcia J.M. Helicobacter pylori infection: antibiotic resistance / J.M. Pajares Garcia, R. Pajares-Villarroya, J.P. Gisbert // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 63-70.
27. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for Helicobacter pylori eradication / H. Fakheri, S. Merat, V. Hosseini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 89-93.
28. Fischbach L. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori / L. Fischbach, E.L. Evans // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 26. – P. 343-357.
29. Ma H.J. Quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori / H.J. Ma, J.L. Wang // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 931-935.
30. Furazolidone-based therapies for Helicobacter pylori infection: a pooled-data analysis / A. Zullo, E. Ierardi, C. Hassan [et al.] // Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. – 2012. – Vol. 18, №1. – P. 11-7.
31. Tetracycline- and Furazolidone-containing Quadruple Regimen as Rescue Treatment for Helicobacter pyloriInfection: A Single Center Retrospective Study / Y. Zhang, W. Gao, H. Cheng [et al.] // Helicobacter. – 2014. – May 21.
32. The problem of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: a systematic review in Latin America / M.C. Camargo, A. García, A. Riquelme [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.109, № 4. – P. 485-495.
33. Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999 / J.M. Meyer, N.P. Silliman, W. Wang [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 136, № 1. – P. 13-24.
34. Graham D.Y. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance / D.Y. Graham, L. Fischbach. // Gut. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. 1143-1153.
35. Qureshi N.N. Contribution of specific amino acid changes in penicillin binding protein 1 to amoxicillin resistance in clinical Helicobacter pylori isolates / N.N. Qureshi, D. Morikis, N.L. Schiller // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55, №1. – P. 101-109.
36. Nonaka L. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in Helicobacter pylori decrease drug binding in Escherichia coli ribosomes / L. Nonaka, S.R. Connell, D.E. Taylor // J. Bacteriol. – 2005. – Vol. 187, №11. – P. 3708-3712.
37. Sitafloxacin activity against Helicobacter pylori isolates, including those with gyrA mutations / K. Murakami, T. Okimoto, M. Kodama [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 3097-3099.
38. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in Helicobacter pylori strains from patients living in Belgium / P. Bogaerts, C. Berhin, H. Nizet [et.al.] // Helicobacter. – 2006. – Vol. 11. – P. 441-445.
39. Practical treatment of Helicobacter pylori: a balanced view in changing times / S.M. Smith, R.B. Haider, H. O'Connor [et. al] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 819-825.
40. Eradication of Helicobacter pylori infection / T.S. Wu, H.M. Hu, F.C. Kuo [et. al] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 167-172.

ПОСТУПИЛА 31.05.2014

УДК: 613.816

В.А. Стрижев, Ю.С. Федорова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАРКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кубанский государственный медицинский университет.
350063, г.Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: strizhev@mail.ru

В настоящем обзоре литературы предпринята попытка рассмотрения современных подходов к профилактике и лечению наркологической патологии, в том числе среди молодежи, подробно освещены концептуальные основы индикативной профилактики, а также вопросы стационарной лечебной и реабилитационной помощи больным с зависимостью. Приведенные сведения могут быть полезны при разработке целенаправленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: табакокурение, алкогольная зависимость, наркомания, профилактика употребления психоактивных веществ.

V.A. Strizhev, Yu.S. Fyodorova

MODERN APPROACHES TO PREVENTION AND MANAGEMENT OF SUBSTANCE PATHOLOGY (REVIEW)

Cuban State Medical University.
4 Sedina st., Krasnodar, 350063. E-mail: strizhev@mail.ru

This review of literature attempted to consider new approaches for the prevention and treatment of addictive behavior among young people, described in detail the conceptual foundations indicative of prevention, as well as issues of the inpatient treatment and rehabilitation of patients with dependence. The above information may be useful in development of targeted prevention.

Keywords: smoking, alcohol abuse, drug addiction, prevention of substance use.

В решении комплекса психолого-медико-социальных вопросов, связанных с новыми подходами к профилактике и лечению наркологической патологии, наблюдается ряд положительных тенденций. Так, например, распоряжением правительства РФ от 30.12.2009 г. № 2128-р утверждена концепция реализации государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкогольной продукцией и профилактики алкоголизма среди населения РФ на период до 2020 г. Антиалкогольная концепция является началом системных усилий государства по формированию антиалкогольной политики. Концепцию также следует рассматривать как этапную оценку ситуации в стране. Она дает нам возможность ещё раз посмотреть на то, что происходит, и на то, что необходимо делать, чтобы сократить масштабы алкоголизации населения и создать эффективную систему помощи лицам, страдающим алкогольной зависимостью. Первостепенным вопросом государственной антиалкогольной политики должна стать стратегия снижения спроса на алкоголь, второстепенным - меры по ограничению его доступности. Продажа алкогольной продукции уже запрещена в детских, образовательных, медицинских организациях, на объектах спорта и на прилегающих к ним территориях, а также несовершеннолетним. Не допускается розничная продажа алкогольной продукции с 23 часов до 8 часов и т.д.

В мае 2014 г. внесены изменения в Уголовный кодекс РФ, а также в Кодекс об административных правонарушениях, согласно которым наркозависимое лицо может быть направлено на принудительное лечение в случае, если он не приговорен судом к лишению свободы. Лицо, страдающее наркоманией, может быть направлено на диагностическое обследование, профилактику и реабилитацию. Закон предусматривает наделение суда полномочиями по возложению на лиц, больных наркоманией, а также лиц, потребляющих наркотические средства или психотропные вещества без назначения врача, дополнительной обязанностью пройти курс лечения от наркомании и медико-социальную реабилитацию, либо курс профилактических процедур.

Нельзя не отметить и нарастающий темп позитивных изменений в решении проблемы «табачной завесы». Так, например, в Краснодарском крае в рамках краевой программы «Здоровая Кубань» реализуется проект «Медицинские учреждения, свободные от табачного дыма» (новая имиджевая политика «Стоп, дым!»): в медицинских учреждениях открываются кабинеты отказа от курения. 31 мая 2012 г., во Всемирный день без табака, стартовал профилактический проект «Кубань вне зависимости», разработанный министерством здравоохранения Краснодарского края. На итоговом пленарном заседании III Всероссийского форума «Здоровье или табак» в 2011 г. была принята «Хартия врачей против табакокурения». Кроме того, 1 июня 2013 г. вступил в силу Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», вводящий полный запрет курения во всех закрытых общественных местах в соответствии с Рамочной конвенцией ВОЗ по борьбе против табака.

Рассматривая концептуальные основы индикативной профилактики, необходимо отметить, что в настоящее время совершенно очевидна необходимость программно-целевого подхода при оказании наркологической помощи. Достижение стойкой ремиссии возможно только при сознательном отказе от употребления психоактивных веществ (ПАВ), не основанном на страхе или принуждении. Сознательный отказ от употребления ПАВ является результатом мобилизации внутренних ресурсов личности и выражается в определенном уровне мотивации к отказу от употребления ПАВ. Именно поэтому лечебный процесс должен быть построен по программно-целевому принципу, где целью является формирование мотивации к отказу от употребления ПАВ, а программа должна формироваться в зависимости от исходного уровня мотивации при контакте пациента с данной программой. Поскольку основная причина рецидива - это отсутствие у пациента психологических и социальных навыков жизни без использования ПАВ, содержанием программ должны быть социо-психо-технологии, направленные на формирование таких навыков [1].

Диспансерно-участковое построение наркологической службы в принципе не предполагает дифференцированность программ в зависимости от уровня мотивации пациента к лечебному процессу. Участковый врач психиатр-нарколог принимает пациента по факту его прихода на прием, а не в связи с определенным уровнем мотивации. В случае программно-целевого построения наркологической службы пациент выбирает ту программу, которая соответствует его уровню мотивации.

В современных условиях актуальны следующие направления реабилитационной работы:

1. Снижение вреда от ПАВ. Прекращение злоупотребления ПАВ не может рассматриваться как единственная цель оказания наркологической помощи. Сопутствующей целью лечения больных с никотиновой и алкогольной зависимостью является сокращение социальных медицинских потерь, связанных со злоупотреблением ПАВ. Для реализации указанной цели необходимо сохранение связей между больным и социумом, максимальное уменьшение барьеров при оказании больному всех видов медико-социальной помощи, особенно при сопутствующей патологии (гепатиты, туберкулез, ВИЧ-инфекция и др.).

Одним из направлений, позволяющих сократить медико-социальные потери от злоупотребления являются программы «снижения вреда», которые могут включать заместительную терапии как самостоятельный компонент. Ярким примером эффективности заместительной терапии при злоупотреблении ПАВ являются никотинсодержащие препараты (жевательная резинка, пластырь и т.п.). Многие потребители табачной продукции с помощью указанных лекарственных средств ослабляют зависимость от никотина, что позволяет части из них полностью отказаться от курения. В любом случае, сокращение числа выкуренных сигарет снижает риск развития рака легких и иных заболеваний, возникающих вследствие воздействия смол, содержащихся в табачном дыме [2]. Сегодня использование никотинсодержащих препаратов является распространенным и одобряемым обществом методом медикаментозной терапии никотиновой зависимости и дает значительный медико-социальный эффект. Отсутствие вокруг этого метода лечения ожесточенной полемики в значительной мере связано с тем, что лиц с никотиновой зависимостью общество воспринимает достаточно терпимо, а сам никотин не рассматривается как наркотическое средство [6].

Под стратегией «снижения вреда» понимаются программы, основной целью которых является уменьшение негативных медицинских и социальных последствий употребления ПАВ без выдвижения требования о немедленном и полном отказе от них. Все программы снижения вреда ориентированы на повышение качества жизни и улучшение здоровья больных, эта цель достигается после прекращения злоупотребления и становления устойчивой ремиссии [1].

В современном российском законодательстве нет четких критериев, позволяющих отнести ту или иную терапевтическую программу к программам заместительной терапии или снижения вреда. В Российской Федерации программы по работе с зависимыми больными, в той или иной степени использующие положения концепции снижения вреда, реализуются с 1996 г. В рамках этих программ больным оказывается консультативная помощь, облегчается доступ больных к специализированным видам медицинской помощи.

Программы по работе с больными, основанные на концепции снижения вреда, являются низкопороговыми, в отличие от организационных форм и методов лечения, предлагаемых в системе государственной наркологической помощи. Эти программы служат своеобразным мостом между больными, в первую очередь, наиболее проблемной ее частью, ведущей рискованный образ жизни и не обращающейся за специализированной помощью оказываемой государственными наркологическими учреждениями, а также иными организациями и программами по профилактике и реабилитации зависимых. Они напрямую влияют на качество лечения от алкогольной и табачной зависимости. По своей сути, программы снижения вреда являются социально-ориентированными.

2. Духовно-реабилитационная деятельность (ДРД). Целью ДРД при оказании наркологической помощи должно быть приобщение личности молодых людей к высшим духовно-нравственным идеалам. Представляется, что правильнее говорить о формировании в обществе системы взаимоотношений, регулируемых нормами права, и опирающихся на понимание духовно-нравственных смыслов. Такая система способствовала бы формированию мотивации на отказ от употребления ПАВ у зависимого, и обеспечивала бы принятие его в общество через подготовленную дружелюбную среду. Указанная среда должна обладать способностью принимать в себя больного, неспособного на первом этапе участвовать в реабилитационных процессах в полной мере. Поэтому на начальном этапе реабилитационного процесса его участники не должны предъявлять завышенных требований. В такого рода деятельности принцип постепенности - от простого к сложному - является базовым [1].

Применительно к взаимодействию общества и наркологического больного особое значение в настоящее время приобретает восстановление прав больного, включая право на доброжелательное отношение со стороны общества, которое невозможно без формирования в обществе культуры отношения к больному человеку и его заболеванию. Духовно-нравственные изменения являются самым сложным компонентом реабилитации и, по большому счету, главным критерием эффективности лечения, залогом необратимости произошедших изменений. ДРД при оказании наркологической помощи – это система мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление способности личности к восприятию духовно-нравственных ценностей, влияющих на мотивацию больного прекратить злоупотребление ПАВ. ДРД направлена на устранение и/или преодоление заблуждений наркологического больного, вызванных нарушением или отсутствием смысловых ориентиров, в целях социальной адаптации, достижения ими независимости от ПАВ и интеграции в общество. Важную роль в организации процесса духовной реабилитации должно играть межведомственное взаимодействие таких структур, как ФСКН, МВД, Минздрав, Министерство соцзащиты, органы по делам семьи и молодежи. Координация между государственными и общественными структурами до настоящего времени недостаточна: нет общих подходов, распределения ответственности и рычагов воздействия. При оказании наркологической помощи необходимо осуществить переход от мер государственного принуждения к мерам духовно-реабилитационного характера.

3. Информационно-консультативный телефон в рамках оказания наркологической помощи. Информационно-консультативная телефонная служба («телефон доверия», «горячая линия») - первый этап на пути зависимого, его родственников и друзей к лечебной субкультуре как к среде, где они смогут начать путь к конструктивному решению наркологических проблем. Благодаря основным принципам работы информационных служб (анонимность, конфиденциальность, толерантность и профессиональная помощь абоненту) зависимые готовы обращаться в эти службы дистанционно. Возможности

дистанционного консультирования широки. В частности, средствами телефонного консультирования возможно оказание первичной психологической помощи абонентам с зависимостью [3]. Обращаясь за помощью по телефону, пациент вступает в личный контакт со специалистами информационной телефонной службы, которые, в свою очередь, устанавливают, и координируют связи пациента с организациями, оказывающими специализированную наркологическую помощь, осуществляют помощь членам семьи и близким пациента, информируют о программах выздоровления. Работники службы также информируют по телефону о проведении тренингов и семинаров по проблемам зависимостей. Цель консультирования - предоставление комплексной информации о различных способах выздоровления при наркологических проблемах: неотложной помощи (детоксикации), амбулаторной и стационарной.

Телефонное миниконсультирование с лимитом времени (до 10 минут) имеет две главные задачи - психологическую поддержку и предоставление определенной информации по запросу. Консультанты стремятся создать доверительные личностные отношения с пациентом и одновременно усилить мотивацию к выздоровлению. Они должны иметь профессиональную подготовку в области наркологии, психиатрии, медицинской психологии, физиологии, педагогики, законодательства, обладать высокой личностной культурой.

Консультирование должно быть логически завершенным. Предоставление специально подобранной информации о путях выздоровления - хорошее конструктивное завершение разговора.

Помимо выполнения информационных функций телефонная консультационная служба имеет целью восстановление надежды у пациента. Консультант, прежде всего, стремится достичь доверия у позвонившего в службу, укрепляет позитивную мотивацию, надежду и сообщает специальную информацию на запрос позвонившего.

4. Раннее профилактическое вмешательство в наркологии (тестирование на употребление ПАВ лиц молодого возраста). Своевременная (в период до формирования зависимости) активная диагностика наркологических расстройств подразумевает раннее выявление лиц, входящих в «группу риска». Её определяют как группу молодежи, выделенную на основании определенного набора социально-демографических, личностных, психологических и соматофизических признаков, характеризующуюся большей по сравнению с другими склонностью к употреблению ПАВ [4, 5]. Существует две формы реализации тестирования: анонимное социально-психологическое анкетирование и лабораторные исследования на содержание наркотиков в пробах биологических сред организма. Внедрение методов выявления молодых лиц, относящихся к «группе риска» потребления ПАВ, рассматриваются как звенья общего комплекса мероприятий по медицинской профилактике, и преследует своей целью своевременное оказание им адресной дифференцированной психологической и медицинской помощи для предупреждения развития наркологической патологии. При проведении тестирования необходимо соблюдать принципы законности, добровольного информированного согласия, соблюдения конфиденциальности.

5. Первичное консультирование при оказании наркологической помощи. Цель данной программы - сформировать доверие пациента к лечебному процессу. Работа консультанта имеет четкую структуру, обусловленную решаемыми им задачами, профессиональными и этическими нормами.

Консультант службы первичного консультирования устанавливает первоначальный контакт с пациентом или его семьей. С теми, кто имеет сформировавшуюся зависимость от ПАВ, работает консультант по химической зависимости. Он сообщает необходимую информацию о болезни, способах борьбы с ней, способствует преодолению синдрома отрицания болезни и формирует мотивацию на лечение. Консультант предоставляет необходимую информацию о лечебных центрах, устанавливает связь с лечебными программами и группами самопомощи, осуществляет социально-психологическую помощь членам семьи и близким пациента. Продолжение процесса выздоровления для пациента происходит в лечебно-реабилитационных программах, которые ведут консультанты и психологи.

В задачи консультанта первичной консультации входит формирование мотивации на лечение и сообщение необходимой информации о программе. На первичное консультирование приходят разными путями. Это те, кто обратились по информационно-консультативному телефону и записались на консультацию, а также пришедшиев Информационно-консультативный центр по настоянию близких или по направлению врача. Но и первые, и последние оказываются в равных условиях. Они приходят на уникальную консультацию, которая никогда не повторится, но надолго останется в памяти.

Задача консультант приблизительно за 45 минут встречи - создать для себя психологический портрет зависимого, дать зависимому высказаться, выделить из всего рассказанного запрос, определить связи среди множества накопившихся проблем, сформировать мотив к выздоровлению, быть ответственным за конструктивность беседы и при этом не брать на себя ответственность за решение проблемы. Только в конце встречи консультант предоставляет специальную информацию.

6. Образовательные программы в наркологии. Обучающие семинары используются в рамках образовательного подхода в работе с членами семей несовершеннолетних, представителями организаций - субъектов профилактики наркологической патологии несовершеннолетних. В из состав входят педагоги, сотрудники УФСКН, отделений и комиссий по делам несовершеннолетних и защите их прав, врачи-педиатры и медицинский персонал детских ЛПУ. В ходе семинаров рассматриваются темы, касающиеся современной концепции формирования наркологических заболеваний, организации и правовых аспектов оказания помощи потребителям ПАВ. Среди организационных форм работы в рамках образовательного подхода помимо обучающих семинаров, используются дискуссии, беседы, лекции, выступления на родительских собраниях в учебных заведениях. Использование образовательного подхода не только играет существенную роль в обеспечении межведомственного взаимодействия при осуществлении профилактических мероприятий, но и позволяет улучшить качество оказания специализированной наркологической помощи несовершеннолетним [4].

7. Неотложная наркологическая помощь. Физическое страдание пациента, связанное с наркологическим заболеванием и «заставляющее» его обратиться за помощью в наркологическую службу, является наиболее благоприятным моментом для формирования мотивации к отказу

от употребления ПАВ. Целью, оказываемой в этом случае помощи должно быть не максимально полное избавление пациента от физического страдания, а психологическая интервенция, направленная на формирование мотивации к отказу от употребления ПАВ. Это достигается, прежде всего, минимизацией использования медикаментозной терапии и массированностью психотерапевтического вмешательства на фоне физического страдания пациента [7].

8. Амбулаторное терапевтическое направление. Амбулаторная программа должна быть, прежде всего, обращена на родственников и близких лиц, страдающих зависимостью от ПАВ и имеющих проявления созависимости. Одним из важнейших факторов выздоровления является санация микросоциальной среды. Цель этой программы - преодоление созависимых отношений в микрогруппе. Основной способ добиться стойкого преодоления созависимых отношений, используя амбулаторную программу, - привлечь лиц, страдающих созависимостью к преодолению этого страдания [8].

9. Комплексная интенсивная групповая психотерапия (КИГП). КИГП может реализовываться как в режиме дневного стационара, так и в режиме круглосуточного стационара, располагаться как в городской, так и в загородной зоне. Цель комплексной интенсивной групповой психотерапии - выработка психологических и социальных навыков жизни без употребления ПАВ. Содержанием комплексной интенсивной групповой психотерапии являются социо-психо-технологии, моделирующие различные жизненные ситуации, с которыми сталкивается пациент, страдающий зависимостью от ПАВ. Компоновка этих социо-психо-технологий всегда носит авторский характер и зависит от уровня профессионализма руководителей и персонала этой программы [6].

10. Основные виды современной стационарной наркологической помощи. Современная стационарная наркологическая помощь включает в себя следующие компоненты: дезинтоксикацию, фармакотерапию абстинентного синдрома, фармакокоррекцию психопатологических и соматических расстройств в постабстинентный период (начальный период становления ремиссии), фармако- и психотерапию, направленную на преодоление, подавление, дезактуализацию патологического влечения к алкоголю и (или) другим психоактивным веществам, реконструктивную (индивидуальную и семейную) психотерапию [9, 10].

Стационарное лечение наркологических больных, к сожалению, часто ограничивается детоксикацией, краткосрочной медикаментозной терапией ведущих проявлений абстинентного синдрома и назначением препаратов, корригирующих психические и физические (соматические) нарушения, наблюдающиеся на этапе выхода в ремиссию.

При рассмотрении болезненных расстройств, возникающих в ходе формирования зависимости от ПАВ, общепризнанной считается био-психо-социальная модель, описывающая эти нарушения на различных уровнях функционирования человека [9, 10].

Биологический уровень нарушений проявляется в дисбалансе нейрогуморальной регуляции жизнедеятельности, который выступает наиболее остро у наркологических больных в период наличия у них похмельно-абстинентных состояний, а также в неспособности различных мозговых структур таких пациентов адекватно реагировать на возникающие стрессовые ситуации.

Психологические нарушения заключаются в дисфункциональности у больных зависимостью, в первую очередь, эмоциональной сферы, т.е. в неспособности справляться без помощи психоактивных веществ с негативными эмоциями, а также в развитии и усугублении в процессе алкоголизации и наркотизации, негативных черт характера, неадекватных форм реагирования и поведения, в формировании специфических изменений мышления и в закреплении патологических проявлений механизмов психологической защиты личности.

Социальные проблемы проявляются в виде дезадаптации пациента и дезорганизации его функционирования в различных областях социальной жизни - семейной, трудовой, общественной, духовной и пр.

11. Психотерапия в наркологической клинике. В современной наркологии психотерапия считается одним из основных методов лечения больных с зависимостью. Она позволяет успешно воздействовать на проявляемые наркологическими больными анозогнозию, нарушения мышления, патологические формы психологических защит, нарушения социального поведения [9, 10].

Арсенал психотерапевтических методов, применяемых в клинике зависимости, в последние годы расширяется. Несмотря на то что психотерапевты используют самые разные подходы к лечению пациентов, все же можно выделить некоторые общие виды психотерапевтического воздействия:

1. Симптоматические методы (методы, использующие преимущественно манипулятивные стратегии). К ним можно отнести суггестивную психотерапию (гипноз, внушение, увещевание, приказание и принуждение), а также эмоционально-стрессовую терапию. Методы манипулятивного характера имеют следующие особенности: пациент рассматривается как объект воздействия; цель воздействия - изменение поведения; терапия обычно непродолжительна, результат достигается относительно быстро, но не всегда устойчив; взаимоотношения пациента и терапевта характеризуются патернализмом со стороны терапевта, принятием им на себя ответственности за положительный результат лечения [8].
2. Методы, использующие преимущественно развивающие личность стратегии. Они адресованы, главным образом, к нормативно-компенсаторным процессам и характеризуются следующими положениями: пациент рассматривается как субъект воздействия; цель воздействия - рост возможностей личности; терапия достаточно продолжительна и трудоемка; результаты достигаются относительно медленно, но достаточно устойчивы; взаимоотношения терапевта и пациента характеризуются партнерством, сотрудничеством. К этой группе относятся методы, так называемой гуманистической ориентации - различные формы групповой и индивидуальной психотерапии [7].
3. Семейная психотерапия. Объектом ее является семья больного зависимостью от ПАВ в целом. Налаживая взаимоотношения в семье с помощью психотерапевтического воздействия, можно минимизировать факторы, провоцирующие больного на потребление ПАВ [9].

Таким образом, несмотря на отсутствие панацеи от наркологической патологии, есть основания смотреть

в будущее со сдержанным оптимизмом. Как следует из обзора литературы по проблеме, с каждым годом появляются все более эффективные методы профилактики, лечения и реабилитации. Все больше накапливается опыт вмешательства в наркологическую ситуацию. В обществе растет понимание масштаба реальных и потенциальных опасностей и решимость бороться с этими негативными явлениями. Все это является залогом того, что описанную проблему удастся локализовать, минимизировать и ликвидировать в обозримом будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика патологических форм зависимого поведения. Зыков О. В. Лечебная субкультура: технологии профилактики рецидива (третичная профилактика). Том III. – М: РБФ НАН, 2010. – 312 с.
2. Сперанская О. И.: Табачная зависимость. Перспективы исследования, диагностики, терапии. Руководство для врачей. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 160 с.
3. Иванцов О. В., Кокорева А. И., Коновко Н. А., Киракосян Е. С. Факторы обращений подростков за психологической помощью посредством телефонов доверия и Интернет // Психологическое консультирование и психотерапия на дистанции. Сборник статей. / Под ред. В.Ю. Меновщикова – М.: ГРК ОНЛАЙН-ПРЕСС, 2011 – С. 75–78.
4. Сорокин В. С., Брюн Е. А. Профилактика наркомании: стратегии и методы // Наркология. – 2009. - № 3. – С. 17-20.
5. Формирование здорового образа жизни у граждан РФ. Ранее выявление немедикаментозного потребления наркотических средств и психотропных веществ, злоупотребления алкоголем в центрах здоровья: Методические рекомендации. – М.: Минздравсоцразвития России, 2011. – 63 с.
6. Погосов А. В., Аносова Е. В. Образовательные программы как компонент профилактики наркологической патологии // Вопросы наркологии. – 2012. - № 6. – С. 79-81.
7. Шабанов П. Д. Наркология: практическое руководство / П.Д. Шабанов - 2-е изд., и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
8. Тюльпин Ю. Г. Психические болезни с курсом наркологии. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 488 с.
9. Альтшулер В. Б.: Алкоголизм. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
10. Иванец Н. Н., Тюльпин Ю. Г., Кинкулькина М. А. Наркология: учебное пособие. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 240 с.

ПОСТУПИЛА 31.12.2013

УДК: 616.89-340.6

Е. А. Тараканова

ЮРИДИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ НЕДЕЕСПОСОБНЫХ БОЛЬНЫХ В ПСИХИАТРИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР

Волгоградский государственный медицинский университет,
Кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом психиатрии, психиатрии-наркологии ФУВ.
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов 1. E-mail: yolka20@yandex.ru

В статье рассматриваются юридические и этические проблемы госпитализации в специализированный психиатрический стационар недееспособных пациентов. Выделены основные законодательные и нормативные документы, необходимые для принятия решения. Рассмотрен частный клинический случай из практики.

Ключевые слова: психиатрия, недееспособность, опекун, госпитализация, медицинская помощь.

E.A. Tarakanova

LEGAL AND ETHICAL ASPECTS OF HOSPITALIZATION INCAPACITATED PATIENTS TO PSYCHIATRIC HOSPITAL

The Volgograd State Medical University,
Department of psychiatry, narcology and psychotherapy.
1 Pavshih bortsov, Volgograd, Russia, 400131. E-mail: yolka20@yandex.ru

The article examines legal and ethical issues of admission of incapacitated patients to specialized psychiatric hospital. Main legislative and normative documents, necessary for decision-making are described. Private clinical case was envisaged in this article.

Keywords: psychiatry, disability, guardian, hospitalization, medical care.

В рамках медицинской этики информированное согласие рассматривается как важное средство для достижения цели автономии пациента или самоопределения. Помимо защиты автономии пациента и содействия здоровью пациентов в литературе также часто упоминаются некоторые другие эффекты информированного согласия, такие как помощь рационально принимать решения, стимулирование самокритики среди врачей, защита предметов исследования и сокращение медикализации.

В начальный период формирования доктрины информированного согласия основное внимание уделялось вопросам предоставления информации пациенту. В последние годы в связи с переводом проблемы из области этики в область права большое внимание стало уделяться не только правоспособности врачей выполнять требования информированного согласия, но и вопросу о дееспособности пациентов, то есть их компетентности и возможности принимать решения [1].

В течение длительного времени в России не существовало законодательной базы, регламентирующей деятельность психиатрической службы и правовое положение лиц, страдающих психическими расстройствами. Одной из задач, на решение которых направлен принятый в 1992 г. Закон «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», является защита лиц, страдающих психическими расстройствами, от необоснованной дискриминации в обществе на основании имеющегося у них психиатрического диагноза [2].

До настоящего времени актуальной остается существующая проблема осведомленности (информированности) пациентов о правовых нормах в психиатрии, у многих из них сформировано устойчивое мнение о том, что при наличии у человека психиатрического диагноза он будет ограничен в своих правах в отношении получения образования, устройства на работу, самовыражения в различных видах творчества, принятии самостоятельных решений без контроля родственников или общества и т.д. [3]

Статья 5 Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» полностью согласуется со статьёй 1 Конституции РФ: «…Основные ценности демократического государства – жизнь человека, его права и свободы». Эти ценности становятся чрезвычайно важными тогда, когда возникает угроза их утраты. В частности, психическое расстройство как раз и является тем фактором риска, который нередко приводит к ущемлению прав и свобод контингента психиатрической службы.

Распространенный в обществе стереотип сознания, воспринимающего и трактующего любое психическое расстройство как нечто постыдное, а людей с психиатрическим диагнозом – как опасных для общества, зачастую приводит к необоснованным правоограничениям [4].

В рамках клинико-социального исследования качества жизни больных шизофренией нами было обследовано 345 пациентов. Одной из задач работы было изучение особенностей формирования и типологии самостигматизации больных шизофренией с использованием специально разработанного опросника, в котором тесно переплелись вопросы, касающиеся как особенностей формирования стигмы психически больного, так и других важных этических вопросов именно психиатрической практики [5].

Анализ результатов исследования позволил сделать следующие выводы.

В сознании больного шизофренией доминирующей моделью взаимоотношений как с врачом, так и с обществом, на настоящий момент остается патерналистская модель, в которой пациенты занимают пассивное и подчиненное положение. С утверждением «Важные решения за больных обычно принимают здоровые» из 345 опрошенных больных шизофренией согласны были 59,4%, с утверждением «Из-за болезни мне не доверяют интересующей меня работы» согласились 66,1%. С фразами «Из-за болезни мне не дают повышать образовательный уровень так, как я хочу» и «Из-за того что я болен, окружающие мешают мне жить активной, деятельной жизнью» были соответственно согласны 69,0% и 58,0%.

В целом, при проведении данного исследования были получены данные, свидетельствующие о недостаточности правового и юридического образования лиц, страдающих психическими расстройствами, что, несомненно, оказывает определенное негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [5].

Одной из наиболее важных этических и правовых проблем психиатрической практики является лечение в условиях специализированного стационара недееспособных больных [1, 4].

До февраля 2009 г. недееспособные граждане принудительно госпитализировались в психиатрическую больницу

без судебного решения, для этого было вполне достаточно получение добровольного информированного согласия на госпитализацию и лечение со стороны законного представителя (опекуна) такого гражданина. Однако 27 февраля 2009 года Конституционный Суд РФ своим Постановлением признал не соответствующим Конституции РФ положение части первой статьи 284 ГПК РФ, позволявшее суду принимать решение о признании гражданина недееспособным лишь на основании заключения судебно-психиатрической экспертизы и без предоставления такому гражданину возможности изложить суду свою позицию; не соответствующими Конституции РФ положения части пятой статьи 37, части первой статьи 52, пункта 3 части первой статьи 135, части первой статьи 284 и пункт 2 части первой статьи 379/1 ГПК РФ, лишающие гражданина, не участвовавшего в первичном судебном разбирательстве и признанного судом недееспособным, права обжаловать такое решение в вышестоящие судебные инстанции; не соответствующим Конституции РФ положение части четвертой статьи 28 Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», позволяющее принудительно госпитализировать недееспособного гражданина в психиатрический стационар без судебного решения.

Применять принудительную госпитализацию только на основании просьбы опекуна, особенно при наличии конфликтной ситуации между недееспособным и его опекуном, недопустимо. Несомненно, какая-либо дискриминация людей с психическими расстройствами недопустима. Более того, учитывая тяжесть последствий признания человека недееспособным, когда он утрачивает многие фундаментальные права и свободы и становится полностью зависим от опекуна, защищать интересы такого гражданина следует особо.

Граждане, вопрос о дееспособности которых рассматривается судом, являются равноправными участниками судебных разбирательств и имеют право защищать свои права, что невозможно без их личного участия в деле. Лишение их возможности отстаивать свою позицию в суде нарушает принципы справедливости правосудия, состязательности и равноправия сторон в судебном процессе. Гражданин, которого суд признал недееспособным, должен иметь право сам обжаловать решение суда в вышестоящих инстанциях. Иное означает ограничение права граждан на судебную защиту.

Конституционным Судом было признано, что принудительная госпитализация в психиатрическую больницу – это безусловное ограничение свободы, которая, согласно Конституции РФ, возможна только по решению суда. И применять принудительную госпитализацию только на основании просьбы опекуна, особенно, при наличии конфликтной ситуации между недееспособным человеком и его опекуном, недопустимо. Любой опасности ограничения свободы должно противостоять право на судебное обжалование. Иначе ущемляется достоинство личности, несоразмерно ограничиваются свобода и личная неприкосновенность человека, а также право на судебную защиту. Более того, учитывая тяжесть последствий признания человека недееспособным, когда он утрачивает многие фундаментальные права и становится полностью зависим от опекуна, защищать интересы такого гражданина следует особо.

Несмотря на соблюдение всех правовых норм и даже на госпитализацию недееспособных граждан в психиатрический стационар только по решению суда на практике зачастую возникает ситуация, когда пациенты длительное время находятся на стационарном лечении в связи с хроническим психическим заболеванием, но фактически не нуждаются в постоянном стационарном наблюдении/лечении. Невозможность выписки таких пациентов, признанных недееспособными решением суда, связана, прежде всего, не с тяжестью психического расстройства, а с отсутствием лиц, на которых может быть возложена функция опекуна после выписки.

Случай из практики

В психиатрическое отделение больницы переводом из другого психиатрического стационара (где срок госпитализации составил 10,5 месяцев) поступила недееспособная пациента М, 23 лет. В клинической картине расстройства преобладала галлюцинаторная симптоматика («голоса» императивного, приказывающего характера), агрессивность, снижение энергетического потенциала, стойкие нарушения в эмоционально-волевой сфере по апатоабулическому типу. Учитывая наличие у пациентки тяжелого психического расстройства, обусловливающего ее опасность для нее самой и для окружающих, а также причинение существенного вреда ее здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если она будет оставлена без специализированной психиатрической помощи, пациентка М была госпитализирована в отделение по просьбе опекуна. В процессе лечения оформлялась недобровольная госпитализация с получением решения суда об ее необходимости.

На настоящий момент длительность стационарного лечения в данном психиатрическом стационаре пациентки М приближается к отметке 2 года (плюс 10,5 месяцев госпитализации до перевода, причем между госпитализациями не было ни одного дня вне стационара, в домашних условиях; плюс предыдущая госпитализация протяженностью 20 месяцев, после которой пациента находилась дома всего около 4 месяцев). Таким образом, общая продолжительность стационирования пациентки М в течение последних 5 лет составила 55 месяцев.

В процессе лечения в условиях психиатрической больницы пациентка М получала медицинскую помощь в полном объеме, с привлечением специалистов по психосоциальной реабилитации.

В настоящее время у М отмечена стабильная положительная динамика состояния: дезактуализация болезненных галлюцинаторных переживаний, отсутствие бредовой симптоматики и агрессивных тенденций. Сохраняются стойкие нарушения в эмоционально-волевой сфере по апатоабулическому типу (апатоабулический дефект), нарушения мышления по эндогенному типу, снижение энергетического потенциала, отсутствие критических возможностей и стойкая социальная дезадаптация, все более углубляющаяся в связи со столь длительной госпитализацией.

Оценка состояния пациентки М врачебной комиссией показала, что продолжение лечения по медицинским и социальным показаниям возможно в амбулаторных условиях; дальнейшее пребывание ее в условиях длительной социальной изоляции только усугубляет социальную дезадаптацию.

В ходе очередного заседания суда по вопросу о продлении пребывания в психиатрическом стационаре пациентки М в недобровольном порядке, с участием самой пациентки, ее законного представителя (опекуна) и адвоката, был получен вывод об отказе в продлении дальнейшего пребывания М в психиатрической больнице без ее согласия на лечение.

Опекуну в письменной форме было сообщено о подготовке пациентки М к выписке, на что опекун отреагировал отказом от выписки.

Комментарий

В силу пункта 4 статьи 35 ГК РФ, опекуном гражданина, находящегося или помещенного в лечебное учреждение, является это учреждение, а ранее назначенный опекун автоматически освобождается органом опеки и попечительства от исполнения своих обязанностей (пункт 1 статья 39 ГК РФ). В соответствии со статьёй 40 Закона о психиатрической помощи, выписка пациента из психиатрического стационара производится «в случаях выздоровления или улучшения его психического состояния, при котором не требуется дальнейшего стационарного лечения». При этом каких-либо специальных правил для выписки лиц, признанных недееспособными, Закон не устанавливает, и они подлежат выписке на общих основаниях с извещением опекуна либо органа опеки и попечительства по месту жительства пациента.

Если буквально толковать Закон о психиатрической помощи, опекун дает согласие только на помещение лица в психиатрический стационар, но не на выписку, поскольку определение необходимости пребывания в специализированном психиатрическом лечебном учреждении относится к полномочиям врача-психиатра, основывающего свое мнение на медицинских критериях.

В ситуации, когда опекун отказывается «забрать» своего подопечного их психиатрического стационара по окончании срока лечения, такие действия опекуна могут быть расценены как ненадлежащее выполнение своих обязанностей и должны быть доведены до сведения органа опеки и попечительства либо обжалованы в суд самим лечебным учреждением.

Таким образом, в настоящее время сохраняется актуальность регулирования правовых вопросов в деятельности врачей-психиатров, психологов, сотрудников органов опеки и попечительства. Недееспособные пациенты относятся к категории наиболее уязвимых, в связи с чем необходимо повышение качества оказания специализированной помощи, решение вопросов реабилитации, соблюдение прав и защита интересов данного контингента лиц [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Тараканова Е.А. Конфликтные ситуации в психиатрии // Биоэтика.- 2010.- Т.2.- № 6.- с. 55-58.
2. Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»: Постатейный комментарий к Закону / под ред. С.В.Бородина, В.П.Котова. М., 1993.
3. Тараканова Е.А. Этические проблемы в психиатрической практике // Биоэтика.- 2009.- № 1.- с. 20-23.
4. Тараканова Е.А. Психиатрия и правовое законодательство // Бюллетень медицинских интернет-конференций.- 2012.- Т.2.- № 11.-с. 891.
5. Тараканова Е.А. Интегративная взаимосвязь качества жизни, самостигматизации и реабилитации больных шизофренией // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2010. № 2. С. 27-29.

ПОСТУПИЛА 04.06.2014

УДК 614.2:616-082.6

Т.Ю. Быковская, М.А. Шишов

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра организации здравоохранения и общественного здоровья ФПК и ППС.
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский 29. E-mail: rostmedpravo@rambler.ru

Цель: выделить триггерную группу нозологий у новорожденных, при воздействии на которую возможно снизить младенческую смертность, а также оценить наличие взаимосвязи развития осложнений и срока с момента рождения до перевода в хирургический стационар при врожденной кишечной непроходимости, обусловленной атрезиями.

Материалы и методы: изучены структура патолого-анатомических диагнозов детей первого года жизни с хирургическими заболеваниями за пятилетний период, а также историй болезней 95 новорожденных с атрезиями кишечной трубки с благоприятным исходом лечения.

Результаты: одной из триггерных групп являются врожденные пороки развития, сопровождающиеся непроходимостью пищеварительного тракта; при этом статистически достоверно выше частота развития осложнений в виде пневмонии в послеоперационном периоде у новорожденных с атрезиями тонкой кишки и высокими атрезиями прямой кишки, переведенных в хирургический стационар позже 24 часов с момента рождения.

Заключение: для снижения младенческой смертности необходимо установить нормативно-правовое требование о переводе в детский хирургический стационар новорожденных с атрезиями тонкой кишки и высокими атрезиями прямой кишки в течение первых 24 часов с момента рождения.

Ключевые слова: врожденный порок развития, кишечная непроходимость, младенческая смертность.

T.U. Bykovskaya, M.A. Shishov

CURRENT ISSUES OF NEWBORN CARE IN SURGICAL DISEASES

Rostov State Medical University,
Department of health organization and public health.
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: rostmedpravo@rambler.ru

Purpose: to identify the trigger group nosology in newborns, acting on which it is possible to reduce infant mortality and to assess the links between the development of complications and the period from birth to transfer to the surgical ward in congenital intestinal obstruction due to atresia of the intestinal tube.

Materials and methods: the structure of the post-mortem diagnosis of infants with surgical diseases of the five-year period, as well as medical cards of 95 infants with atresia of the intestinal tube with a favorable outcome of treatment.

Results: one of the trigger groups are congenital malformations, accompanied by obstruction of the digestive tract; a statistically significantly higher incidence of complications such as postoperative pneumonia in infants with atresia of the small intestine and rectum high atresia transferred to the surgical ward after 24 hours of birth.

Summary: to reduce the infant mortality rate is necessary, including, establish regulatory requirements for a transfer to a children's hospital surgical neonates with atresia of the small intestine and colon atresia highest within the first 24 hours of birth.

Key words: congenital malformations, intestinal obstruction, infant mortality.

Вопросы охраны здоровья детей и подростков, а также качества оказанной им медицинской помощи носят общемировой характер и не теряют свою актуальность последнюю четверть века. В частности, согласно Указу Президента РФ от 07.05.2012 №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», к 2018 г. необходимо обеспечить снижение младенческой смертности до 7,5 на 1 тыс. родившихся живыми. В «Федеральной целевой программе «Дети России» на 2007-2010 гг.» было отмечено, что только 30% новорожденных могут быть признаны здоровыми, около 2% новорожденных требуют оказания реанимационной помощи и интенсивной терапии. Ежегодно в России 5% детей рождаются с наследственными и врожденными болезнями. Особенностью здоровья детей первого года жизни является его высокая демографическая значимость, во многом определяющая потенциал здоровья населения. Проблема повышения качества медицинской помощи детям первого года жизни с хирургическими заболеваниями в современных экономических и социальных условиях требует эффективных решений. В Российской Федерации врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности входят в первую тройку. При этом своевременное выявление врожденного порока не решает проблему, а требует разработки и структуризации последующих действий, направленных на снижение летальности. Успех хирургического лечения во многом зависит от ранней постановки диагноза, адекватности предоперационной подготовки и своевременного перевода ребенка в хирургический стационар. При своевременной и адекватной помощи на всех этапах у 90% новорожденных наблюдается благоприятный прогноз [1].

Целью работы - определение триггерной группы нозологий у новорожденных, при воздействии на которую можно снизить младенческую смертность, а также оценить наличие взаимосвязи между развитием осложнений и сроком с момента рождения до перевода в хирургический стационар при врожденной кишечной непроходимости, обусловленной атрезиями.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели выполнено двухэтапное исследование. На первом этапе были отобраны 65 медицинских карт пациентов первого года жизни с летальными исходами, получавших медицинскую помощь в хирургическом отделении больницы № 20 г. Ростова-на-Дону за пятилетний период с 2008 по 2012 гг. (включительно). На данном этапе изучались распределение по возрасту, полу, частота случаев рождения в результате преждевременных родов, структура патолого-анатомических или заключительных клинических диагнозов (в случае отказа от проведения патолого-анатомического вскрытия). Вместе с тем, изолированное изучение летальных исходов применительно к деятельности отдельно взятого лечебно-профилактического учреждения, тем более такого структурного подразделения, как детское хирургическое отделение, не может быть достаточно информативным показателем, используемым для дальнейшего улучшения качества медицинской помощи новорожденным при хирургических заболеваниях. Для лучшего понимания механизмов развития терминальных состояний, правильной оценки допускаемых издержек в организации наблюдения и интенсивного лечения необходимо учитывать и анализировать не только случаи смерти, но и случаи успешного выведения из критического состояния, т.е. случаи «близкие к потере». На втором этапе методом случайной выборки были отобраны 95 истории болезни детей с врожденной кишечной непроходимостью, обусловленной атрезиями с благоприятными исходами лечения. Данная выборка была разделена на 4 группы в зависимости от заключительного клинического диагноза: атрезия 12-перстной кишки, атрезия подвздошной кишки, высокая атрезия прямой кишки, низкая атрезия прямой кишки. Во всех исследуемых группах фиксировались заключительный клинический диагноз, выполненное оперативное вмешательство, осложнения и длительность периода от рождения до перевода в больницу №20 города Ростова-на-Дону. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью метода определения достоверности различия неусредняемых относительных величин [2].

Результаты

Анализ летальных исходов выявил следующие особенности. Диапазон распределения по возрастам составил от 1 дня до 2,5 месяцев. Основная часть – 82% детей - погибает в течение первых двух недель жизни, при этом доля умерших в течение первой недели составляет 65% (50% мальчиков на 50% девочек). Распределение по полу - 45% девочек и 55% мальчиков. С учётом выявленных различий по гендерному признаку структура патолого-анатомических диагнозов исследовалась раздельно у мальчиков и у девочек.

Изучение летальных исходов у детей женского пола позволяет установить следующее. Первое место по частоте встречаемости (34,5%) занимает группа врожденных заболеваний, сопровождающихся непроходимостью пищеварительного тракта. В структуру данных заболеваний вошли атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (17, 25%); заболевания, характеризующиеся врожденной кишечной непроходимостью (17,25 (атрезия ануса (6,5%), атрезия двенадцатиперстной кишки (3,5%), синдром Ледда (3,5%), врожденная ворсинчатая аденома подвздошной кишки (3,5%)). У 100% детей отмечалось развитие осложнений в виде генерализованной внутриутробной инфекции и/или двусторонней пневмонии, и/или диффузного серозного перитонита. На втором месте по частоте встречаемости (28%) находится диафрагмальная грыжа. В исследуемой группе лиц женского пола, каждый третий ребенок родился в результате преждевременных родов, при этом у данной категории детей в 50% были выявлены атрезии.

Изучение летальных исходов у детей мужского пола позволяет установить следующее. Первое место по частоте встречаемости (47%) занимает группа врожденных заболеваний, сопровождающихся непроходимостью пищеварительного тракта. В структуру данных заболеваний вошли атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом (28%), заболевания, характеризующиеся врожденной кишечной непроходимостью (19%) (атрезия прямой кишки (5,6%), мекониевый илеус (5,6%), атрезия двенадцатиперстной кишки, кольцевидная поджелудочная железа (2,8%), атрезия начального отдела тощей

кишки (2,8%), врожденный заворот тонкой кишки с некрозом (2,8%)). Во всех случаях также отмечалось развитие осложнений в виде генерализованной внутриутробной инфекции и/или двусторонней пневмонии. На втором месте по частоте встречаемости (22%) находится диафрагмальная грыжа. В исследуемой группе лиц мужского пола каждый третий ребенок (36%) родился в результате преждевременных родов, при этом у данной категории детей в 38% была выявлена атрезия пищевода.

Сравнивая вышеприведенные группы умерших детей мужского и женского пола первого года жизни, получавших медицинскую помощь в условиях хирургического отделения мы выявили следующие общие закономерности. Основная часть детей (4/5 или 82%) погибает в течение первых двух недель жизни. При этом доля умерших в течение первой недели составляет более половины случаев (65%). Каждый третий ребенок в исследуемых группах родился в результате преждевременных родов. Структура и распределение по частоте первых двух наиболее часто встречающихся патологоанатомических диагнозов в обеих исследуемых группах одинакова. Первое место (42% среди всех умерших детей) занимают врожденные пороки развития, характеризующиеся непроходимостью пищеварительного тракта – чаще, чем у каждого третьего ребенка в исследуемой группе. Структура данных пороков развития примерно в равных долях представлена атрезией пищевода (55%) и пороками, характеризующимися врожденной кишечной непроходимостью (45%). Второе место (25% среди всех умерших детей) занимают врожденные диафрагмальные грыжи - каждый четвертый ребенок в исследуемой группе. У 100% детей отмечалось развитие осложнений, в том числе в виде пневмонии. Таким образом, выполненный анализ патолого-анатомических и заключительных клинических диагнозов позволил выявить наиболее частую группу нозологий, приводящих к летальному исходу - врожденные пороки развития, сопровождающиеся непроходимостью пищеварительного тракта. Как следствие, данная группа является триггерной и, воздействуя на неё, потенциально возможно добиться снижения младенческой смертности. Тот факт, что у исследуемой группы детей было установлено развитие пневмонии в 100% случаев, в том числе у новорождённых с врожденной кишечной непроходимостью, указывает на то, что профилактика развития данного осложнения может быть одним из путей способствующих достижению благоприятного исхода лечения.

В свою очередь, изучение осложнений, возникающих у пациентов первого года жизни, получавших медицинскую помощь в хирургическом отделении, в связи с наличием врожденной кишечной непроходимости, представленной атрезиями, позволило выявить следующие особенности.

Группу пациентов с атрезией 12-перстной кишки составили 24 пациента. У всех пациентов выполнялось оперативное вмешательство - наложение дуоденоэнтероанастомоза, длительность предоперационного периода варьировалась от 28 часов до 5 дней, при этом зависимости между длительностью предоперационного периода и развитием осложнений установлено не было. В зависимости от длительности периода с момента рождения до госпитализации были сформированы две равные по количеству исследуемых случаев подгруппы сравнения: подгруппа А-1 - новорожденные, поступившие в течение 24 часов с рождения; подгруппа Б-1 - новорожденные, поступившие более, чем через 24 часа с момента рождения. Установлено, что в подгруппе А-1 частота развития осложнений в послеоперационном периоде составила 33% от общего числа случаев в подгруппе, при этом наиболее частым осложнениям послеоперационного периода являлся парез желудочно-кишечного тракта. В подгруппе Б-1 частота развития осложнений в послеоперационном периоде составила 66%, наиболее частое осложнение – пневмония. При статистической обработке полученных показателей в части различия частоты осложнений в сравниваемых подгруппах установлен коэффициент достоверности 1,7, что свидетельствует о высокой достоверности ($p < 0.005$).

Группу пациентов с атрезией тонкой кишки составил 21 пациент. У всех пациентов на первом этапе выполнялось оперативное вмешательство в объеме резекции атрезированного участка, энтеростомии. Длительность предоперационного периода варьировалась от 3 до 72 часов, при этом зависимости между длительностью предоперационного периода и развитием осложнений установлено не было. В зависимости от длительности периода с момента рождения до госпитализации также были сформированы две подгруппы сравнения: подгруппа А-2 - новорожденные, поступившие в течение 24 часов с рождения (6 случаев) и подгруппа Б-2 - поступившие более, чем через 24 часа с момента рождения (15 случаев). В подгруппе А-2 частота развития осложнений в послеоперационном периоде составила 33%, при этом наиболее частым осложнениям являлась пневмония. В подгруппе Б-2 частота развития осложнений равнялась 80%, наиболее частое осложнение – пневмония. Коэффициент достоверности равен 2,15, достоверность различия очень высокая ($p < 0.001$).

Группу пациентов с высокой атрезией прямой кишки составили 25 пациентов. У всех пациентов выполнялось наложение трансверзостомы. Длительность предоперационного периода варьировалась от 3,5 до 48 часов, при этом зависимости между длительностью предоперационного периода и развитием осложнений установлено не было. В зависимости от длительности периода с момента рождения до госпитализации были сформированы две подгруппы сравнения: подгруппа А-3 - новорожденные, поступившие в течение 24 часов с рождения (14 пациентов); подгруппа Б-3 - новорожденные, поступившие более, чем через 24 часа с момента рождения (11 пациентов). В подгруппе А-3 частота развития осложнений в послеоперационном периоде составила 28,5%, наиболее частое осложнение - пневмония. В подгруппе Б-3 частота развития осложнений равнялась 46%, наиболее частое осложнение – пневмония. Коэффициент достоверности равен 0,9, что соответствует удовлетворительной достоверности ($p < 0.05$).

Группу пациентов с низкой атрезией прямой кишки составили 25 пациентов. У всех пациентов выполнялась - промежностная проктопластика. Длительность предоперационного периода варьировалась от 1,5 до 48 часов, при этом зависимости между длительностью предоперационного периода и развитием осложнений установлено не было. В зависимости от длительности периода с момента рождения до госпитализации были сформированы две подгруппы сравнения: подгруппа А-4 - поступившие в течение 24 часов с рождения (8 случаев); подгруппа Б-4 - поступившие более, чем через 24 часа с

момента рождения (17 случаев). В подгруппе А-4 частота развития осложнений в послеоперационном периоде составила 25%, при этом наиболее частыми осложнениями являлись парез и пневмония. В подгруппе Б-4 частота развития осложнений - 27%, наиболее частое осложнение – пневмония. Коэффициент достоверности равен 0,1, что говорит о недостоверности сравниваемых показателей.

Сравнение вышеприведенных данных свидетельствует о том, что у новорожденных с врожденной кишечной непроходимостью, обусловленной атрезией 12-перстной кишки, атрезией тощей кишки и высокой атрезией прямой кишки, частота развития осложнении в виде пневмонии в послеоперационном периоде статистически достоверно выше у пациентов, госпитализированных позже 24 часов с момента рождения. При этом 63% новорожденных с тремя вышеназванными нозологиями были переведены в хирургический стационар позже 24 часов с момента рождения. Этиология выявленной взаимосвязи требует дальнейшего изучения. Возможно, данный факт обусловлен тем, что в случае перевода ребенка позднее 24 часов с момента рождения соответственно увеличивается и количество «попыток» его кормления, что ведет к росту эпизодов рвоты и в свою очередь повышает вероятность развития аспирационной пневмонии.

Обсуждение

Правительством Российской Федерации в распоряжении от 09.12.2013 №2302-р «Об утверждении Программы развития перинатальных центров в Российской Федерации» было указано на то, что совершенствование перинатальной помощи должно осуществляться одновременно по 2 направлениям: через развитие инфраструктуры службы и с помощью оптимизации организационных моделей. Выполненное исследование позволяет выделить ряд общих принципов оптимизации организационных моделей на региональном уровне, применительно к новорожденным с хирургической патологией.

Выводы

1) В связи с тем, что каждый третий ребенок в исследуемой группе летальных исходов родился в результате преждевременных родов, необходимо акцентировать работу учреждений родовспоможения на профилактику данного осложнения гестационного процесса. Кроме того, особенности выхаживания недоношенных детей, имеющих хирургическую патологию, предполагает необходимость тесного организационно-структурного взаимодействия отделений детской (неонатальной) хирургии с отделениями реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также патологии новорожденных и недоношенных детей.

2) Учитывая, что более половины случаев (65%) из исследуемой группы летальных исходов погибла в течение первой недели, необходим приоритет развития неонатальной хирургии, в том числе посредством разработки соответствующих клинических рекомендаций (протоколов лечения), обеспечения необходимого материально-технического оснащения и кадрового обеспечения.

3) Принимая во внимание тот факт, что первое место в исследуемой группы летальных исходов занимают врожденные пороки развития, характеризующиеся непроходимостью пищеварительного тракта, данная группа является триггерной и требует особого мониторинга как со стороны руководства медицинской организации, так и органов управления здравоохранением на уровне местного самоуправления.

4) В связи с тем, что развитие пневмонии у новорожденных с атрезиями 12 перстной и тонкой кишки, а также высокими атрезиями прямой кишки достоверно выше в группе пациентов, поступивших в хирургический стационар позже 24 часов с момента рождения, необходимо выстраивание организационных моделей, направленных на своевременный перевод ребенка в хирургический стационар и на профилактику развития данного осложнения.

Заключение

Одной из особенностей оказания медицинской помощи новорожденным, особенно из группы недоношенных, является то, что принимаемые врачом действия (бездействие) в ряде случаев связаны с риском наступления неблагоприятных последствий. Как следствие с целью исключения рисков, связанных с «человеческим фактором», необходима нормативно-правовая регламентация деятельности медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь новорожденному, в том числе с хирургической патологией. При этом теория и организация системы клинического управления в силу своих возможностей должна исходить из практики [3]. В настоящее время, приходится констатировать, что порядки оказания медицинской помощи, регулирующие в силу части 3 статьи 37 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» этапы оказания медицинской помощи, а также правила организации деятельности врача, не содержат требований к максимальному периоду времени, в течение которого новорожденный с соответствующей хирургической патологией должен быть переведен в хирургический стационар. Вместе с тем проведенное исследование позволяет сделать предложение о необходимости установления нормативно-правового требования о переводе в детский хирургический стационар новорожденных с атрезиями тонкой кишки и высокими атрезиями прямой кишки в течении первых 24 часов с момента рождения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А. Детская хирургия на пороге 21 века// Детская хирургия. -2001. - № 1. - С.4 - 7.
2. Бенсман В.М. Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине. – Краснодар.:издательство КГМА, 2002.- 32 с.
3. Вялков А.И., Кучеренко В.З., Вардосанидзе С.Л. Методологические и методические основы клинического менеджмента // ГлавВрач. - 2007. - № 7. - С. 71-82

ПОСТУПИЛА 23.05.2014

УДК: 616.43; 616-008.9;616.39

Г.Р. Газизова, Ф.В. Валеева, Л.Р. Гайсина

МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1β, МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТАНТНОГО ПРОТЕИНА-1 И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-β1 У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЭКСКРЕЦИИ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ

Казанский государственный медицинский университет,
Кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии.
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49. E-mail: Gulnaz-med@yandex.ru

Цель: оценить особенности суточной мочевой экскреции провоспалительных маркеров воспаления (ИЛ-1β, MCP-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) у женщин с СД 1 типа с разным уровнем суточной альбуминурии в разных триместрах беременности.

Материалы и методы: обследовано 48 женщин с сахарным диабетом (СД) 1 типа и 24 здоровые женщины в разных триместрах беременности. Количественное определение суточной мочевой экскреции ИЛ-1β, MCP-1 и ТФР-β1 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты: беременные с СД 1 типа с нормоальбуминурией (НАУ) имеют сопоставимые значения мочевой экскреции ИЛ-1β, MCP-1 и ТФР-β1, с данными здоровых беременных во всех триместрах беременности (p>0,05).В группах беременных с микроальбуминурией (МАУ) и протеинурией (ПУ) происходит интенсивное повышение уровня мочевой экскреции ИЛ-1β, MCP-1 и ТФР-β1, разница в группах с МАУ и ПУ незначительна (p>0,05).

Выводы: у беременных с СД 1 типа с НАУ уровень мочевой экскреции ИЛ-1β, MCP-1 и ТФР-β1 сопоставим с результатами здоровых беременных во всех триместрах. Уровень суточной мочевой экскреции ИЛ-1β, MCP-1 и ТФР-β1 у беременных с СД 1 типа с МАУ и ПУ существенно выше, чем в группе с нормоальбуминурией во всех триместрах.

Ключевые слова: беременные с СД 1 типа; интерлейкин-1β (ИЛ-1β); моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1); трансформирующий фактор роста-β1 (ТФР-β1).

G.R. Gazizova, F.V. Valeeva, L.R. Gaysina

URINARY EXCRETION OF IL-1β, MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β1 IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES WITH DIFFERENT LEVELS OF URINARY ALBUMIN EXCRETION

Kazan State Medical University,
Department of hospital therapy with the course of endocrinology.
49 Butlerova st., Kazan, Russia, 420012. E-mail: Gulnaz-med@yandex.ru

Purpose: to evaluate the daily urinary excretion of markers of inflammation (IL-1β, MCP-1) and transforming growth factor (TGF-β1) in women with type 1 diabetes with different levels of daily albuminuria in different trimesters of pregnancy.

Materials and methods: the study involved 48 women with type 1 diabetes and 24 women with physiological pregnancy in different trimesters of pregnancy. Quantitative determination of the daily urinary excretion of IL-1β, MCP-1 and TGF-β1 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: pregnant women with type 1 diabetes with normoalbuminuria (NAU) have comparable values of urinary excretion of IL-1β, MCP-1 and TGF-β1 with healthy pregnant women in all trimesters of pregnancy (r>0,05). In groups of pregnant women with microalbuminuria (MAU) and proteinuria (PU) there are an intensive increase in excretion of IL-1β, MCP-1 and TGF-β1.

Summary: level of IL-1β, MCP-1 and TGF-β1 in pregnant women with type 1 diabetes with MAU and PU significantly higher

than in the group with NAU in all trimesters, in the group with NAU they are comparable with the results of healthy pregnant women.

Keywords: pregnant women with type 1 diabetes; interleukin-1β (IL-1β); monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1); transforming growth factor-β1 (TGF-β1).

В настоящее время у большинства женщин с сахарным диабетом (СД) 1 типа нормализуется репродуктивная функция в связи с применением современных инсулинов и эффективностью инсулинотерапии, вследствие чего расширяется круг вопросов, связанных с ведением беременности на фоне СД. Беременность – это физиологическое состояние, но именно в этот период возможно ухудшение течения СД в связи с метаболическими и гормональными перестройками организма [1].Сочетание беременности и сахарного диабета с такими осложнениями, как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая полинейропатия ведет к возникновениюакушерских осложнений, перинатальной смертности и неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребенка[2].

В настоящее время диабетическая нефропатия рассматривается как результат метаболических (гипергликемия, дислипидемия, оксидативный стресс), гемодинамических (артериальная и почечная внутриклубочковая гипертензия) и иммуновоспалительных нарушений (активация провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также факторов роста)[3].Запуск каскада иммуновоспалительных реакций ведет к миграции моноцитов в почки, привлечению фибробластов и индукции синтеза коллагена, фибронектина, ламининас развитием гломерулярного и интерстициального фиброза [3]. Проведенные в последние годы исследования доказывают участие иммуновоспалительных реакций в развитии диабетического поражения почек и подтверждают, что у больных с СД отмечается дисбаланс в содержании факторов, регулирующих обмен коллагена, даже на стадии обратимых нарушений функции почек – микроальбуминурии [4]. В связи с этим представляет интерес исследованиеэкскреции с мочой провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) у женщин с СД 1 типа с беременностью.

Цель исследования - оценить особенности суточной мочевой экскреции провоспалительных маркеров воспаления (интерлейкина-1β (ИЛ-1β),моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1)) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) у женщин с СД 1 типа в группах с разным уровнем суточной экскреции альбумина с мочой.

Материалы и методы

В настоящей работе проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 72 женщин. В исследование вошли 48 беременных, страдающих СД 1 типа в возрасте от 19 до 36 лет и длительностью диабета от 1 года до 26 лет, в разных триместрах беременности. Пробы взяты на сроках 10–12 недель в первом триместре, 22–24 недели - во втором и на 32–34 неделях - в третьем триместре. В первом триместре обследовано 30 беременных, во втором – 33 беременных и в третьем триместре - 30 беременных с СД 1 типа.

Контрольную группу составили 24 женщины с физиологической беременностью в возрасте от 23 до 37 лет, в разных триместрах беременности. Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту (p>0,05). У женщин в контрольной группе отсутствовали жалобы и объективные признаки заболеваний органов мочевой системы и желчевыводящих путей, в семейном анамнезе отсутствовали данные о почечной и урологической патологии, наличии СД Женщины не имели хронических заболеваний в стадии обострения, острых воспалительных заболеваний.

Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследований одобрен на заседании ЛокальногоЭтического Комитета (ЛЭК) ГБОУ ВПО «КГМУ» МЗ РФ,г. Казань, ул. Бутлерова, 49, выписка из протокола №3 от 4 апреля 2011 года.

Клинико-лабораторные методы исследования включали определение общих анализов крови и мочи, бактериальный посев мочи, исследование уровня концентрации глюкозы в капиллярной крови, а также суточное мониторирование глюкозы с помощью аппарата CGMSMiniMedMedtronic. Степень компенсации СД оценивалась по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %) с помощью набора реагентов для in-vitro диагностики “Axis-Shield PoCAC”, Норвегия.

Наличие микроальбуминурии оценивалось путем исследования количественным методом с помощью NycoCard U-Albumin тест-системы для in vitro диагностики низких концентраций альбумина в моче фирмы “Axis-Shield PoCAC”, Норвегия. Функция клубочков почек оценивалась по уровню эндогенного креатинина сыворотки крови, который определялся с помощью цветной реакции Яффе, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (по формулам Кокрофта-Голта, MDRD). По полученным данным обследуемые были распределены по группам.

Лабораторное исследование для количественного определения экскреции провоспалительных маркеров воспаления (ИЛ-1β, МСР-1) и фиброгенного фактора роста (ТФР-β1) в суточной моче проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реактивов фирмы “Bender MedSystems GmbH”, Австрия. Исследования проводились на аппарате иммуноферментный планшетный фотометр ЭФОС 9305. Всего проведено 117 проб.

Статистическая обработка материала проведена стандартным пакетом STATISTICA, версия 8.0 с использованием описательной и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований беременных с СД 1 типа в 1 триместре показали, что креатинин крови и СКФ не отличаются между группами беременных с разным уровнем экскреции альбумина с мочой (p>0,05).

В 1 триместре у беременных с СД 1 типа отмечается увеличение мочевой экскреции трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) по мере нарастания экскреции альбумина с мочой. Уровень экскреции ТФР-β1 в группе беременных с МАУ статистически значимо превышает результаты экскреции у беременных с нормоальбуминурией (p=0,04). У беременных с протеинурией [1294,2 (986,15; 2068,05)] уровень суточной мочевой экскреции ТФР-β1 значительно выше по сравнению с группой НАУ [514,2 (296,9; 836,55)] (p=0,01).

Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1)с суточной мочой у беременных с СД 1 типа в 1 триместре, так же имеет тенденцию к увеличению по мере увеличения экскреции альбуминурии. Так, средние значения (Me) мочевой экскреции ИЛ-1β в 1 триместре у беременных с СД 1 типа в группе НАУ составила 0,612 (0; 9,92), а в группе сМАУвозрастает до 23,45 (19,7;27,2), (p=0,008).Мочевая экскреция ИЛ-1β в группе с протеинурией достоверно выше, чем в группе беременных с нормальным содержанием альбумина в моче (p=0,017).

Мочевая экскреция моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1) с суточной мочой у беременных с СД 1 типа в 1 триместре повышается по мере нарастания экскреции альбумина с мочой. Так, уровень МСР-1 в группе беременных с МАУ [309,47 (284,7;334,25)] значительно выше, чем показатели экскреции в группе НАУ [134,2 (74,77;215,84)] (p=0,04).Показатели суточной мочевой экскреции ИЛ-1β и МСР-1, а также ТФР-β1 в группах с МАУ и ПУ у беременных с СД 1 типа в 1 триместре имеют сопоставимые значения (p>0,05).

Таким образом, у беременных с СД 1 типа в 1 триместре повышение уровня экскреции альбумина с мочой со стадии микроальбуминурии до протеинурии (>300 мг в сутки) существенно не влияет на уровень мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и фактора роста (ТФР-β1).

Сопоставление показателей мочевой экскреции провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста у беременных с СД 1 типа с разным уровнем экскреции альбумина с мочой и здоровыхбеременных в 1 триместре показало, что независимо от уровня экскреции альбумина с мочой у всех беременных с СД 1 типа мочевая экскреция ИЛ-1β, МСР-1 и ТФР-β1 выше по сравнению с женщинами с физиологической беременностью (рис. 1).

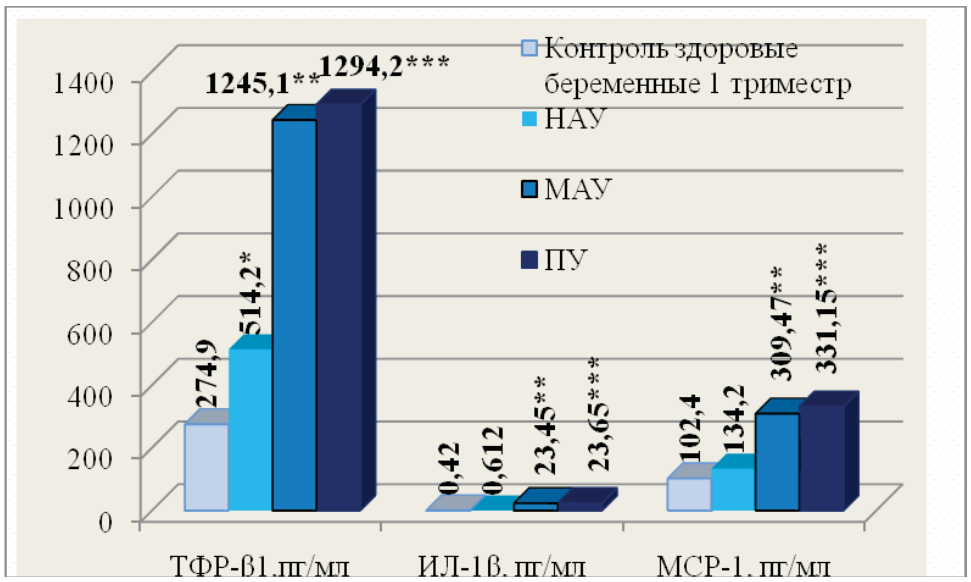


Рисунок 1. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) (пг/мл) у женщин с сахарным диабетом 1 типа в 1 триместре беременности в группах с разным уровнем экскреции альбумина с суточной мочой.

Примечание: * – достоверное различие (p>0,05) между беременными с СД 1 типа с НАУ и контрольной группой здоровых беременных женщин;**– достоверное различие показателей (p>0,05) между беременными с СД 1 типа с НАУ и МАУ; *** – достоверное различие показателей (p>0,05) между беременными с СД 1 типа с НАУ и ПУ.

Однако при проведении анализа ранговой корреляции Спирмена у беременных с СД 1 типа в 1 триместре прямой корреляции суточной мочевой экскрецией ИЛ-1β, МСР-1, ТФР-β1 с уровнем альбуминурии не выявлено. При этом определяется выраженная прямая корреляционная связь провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста между собой: МСР-1 и ТФР-β1(r=0,88, p=0,0001), ИЛ-1β и МСР-1 (r=0,89, p=0,0001), ТФР-β1 и ИЛ-1β (r=0,9, p=0,0001).

Таким образом, беременные с СД 1 типа с нормоальбуминурией в 1 триместре имеют минимальные значения уровня мочевой экскреции цитокинов и трансформирующего фактора роста. По мере повышения экскреции альбумина с мочой уже на стадии МАУ происходит интенсивное повышение уровня мочевой экскреции провоспалительных цитокинов и ростового фактора. Разница между значениями экскреции ИЛ-1β, МСР-1 и ТФР-β1 с суточной мочой в группах беременных с СД 1 типа с микроальбуминурией и протеинурией незначительна (p>0,05).

В связи с малочисленностью беременных с СД 1 типа во 2 триместре с микроальбуминурией и протеинурией, мы объединили их в одну группу для статистической обработки результатов исследования. Результаты исследований в группе беременных с СД 1 типа в 2 триместре показали сопоставимые результаты уровня гликированного гемоглобина, уровней креатинина и СКФ в группах НАУ и объединенной группой МАУ и ПУ.

В группе беременных с СД 1 типа с микроальбуминурией и протеинурией в 2 триместре определяется выраженное увеличение уровня экскреции провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста по сравнению с беременными, имеющими нормальную экскрецию альбумина с мочой.Так, у беременных женщин с СД 1 типа во втором триместре в группе МАУ и ПУ средние значения (Me) мочевой экскрецииТФР-β1 [7557,1 (4451,0,7;11130,0)] выше мочевой экскреции в группе НАУ [1110,3 (400,8;1665), p=0,004]. Уровни суточной мочевой экскреции провоспалительных маркеров (ИЛ-1β, МСР-1) также выше в группе МАУ и ПУ по сравнению с группой НАУ (p>0,05).

Сравнение показателей экскреции провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста с суточной мочой у беременных с СД 1 типа в 2 триместре с разным уровнем альбуминурии и здоровых женщин во 2 триместре беременности, продемонстрировало сопоставимый уровень экскреции ИЛ-1β, МСР-1 и ТФР-β1 у беременных с СД 1 типа, имеющих нормоальбуминурию с мочевой экскрецией у здоровых беременных, но существенно более высокий в объединенной группе МАУ и ПУ (рис. 2).

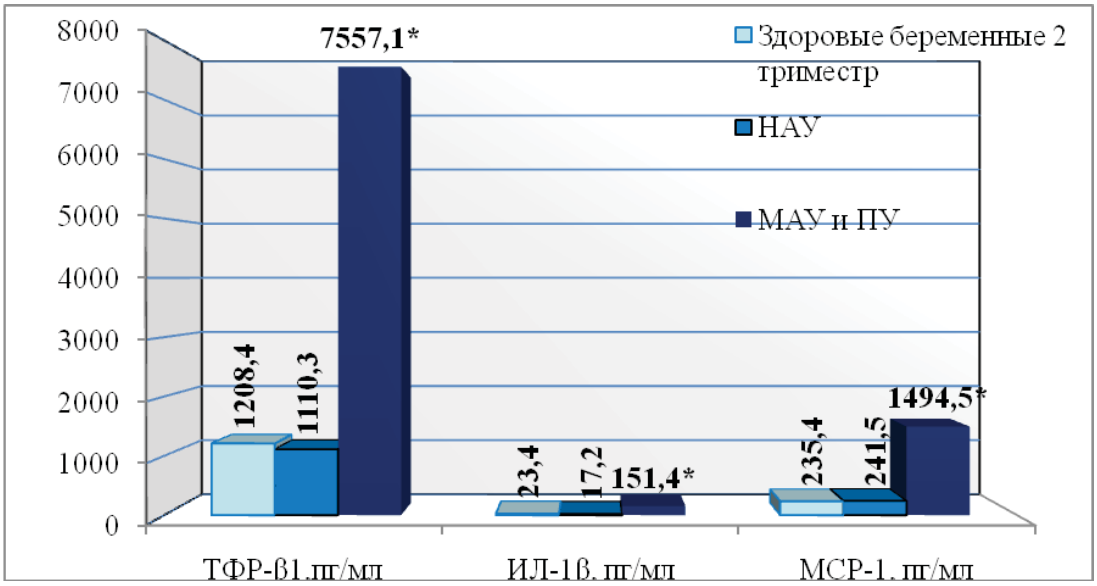


Рисунок 2. Уровень мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) (пг/мл) у беременных с СД 1 типа в 2 триместре с разным уровнем суточной экскреции альбумина с мочой.

Примечание: * – достоверное различие (p>0,05) между группами беременных с СД 1 типа с НАУ и объединенной группой МАУ и ПУ.

Корреляционный анализ показателей мочевой экскреции провоспалительных цитокинов и фактора роста, проведенный у беременных с СД 1 типа в 2 триместре, обнаружил прямую сильную корреляцию между содержанием ТФР-β1 и ИЛ-1β (r=0,95, p=0,0001), МСР-1 и ТФР-β1(r=0,90, p=0,0001), ИЛ-1β и МСР-1 (r=0,95, p=0,0001).

Таким образом, экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) с суточной мочой повышается во 2 триместре беременности у беременных с СД 1 типа при повышении уровня экскреции альбумина с суточной мочой. У беременных с СД 1 типа во 2 триместре с МАУ и ПУ концентрация ТФР-β1 и ИЛ-1β, МСР-1 в моче значительно выше, чем у беременных с НАУ и у здоровых беременных женщин во 2 триместре.

У женщин с СД 1 типа в 3 триместре беременности, в группах с разным уровнем суточной экскреции альбумина с мочой, получены следующие результаты: в группе ПУ выявлено нарастание уровня креатинина крови и снижение СКФ в сравнении с группой НАУ (p>0,05), при сопоставимых значенияхуровня гликированного гемоглобина. Мочевая экскрецияинтерлейкина-1β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 у беременных с СД 1 типа в

3 триместре увеличивается в группах с микроальбуминурией и протеинуриейпо сравнению с беременными, имеющими нормальное содержание альбумина в суточной моче.В частности, у женщин с СД 1 типа в 3 триместре беременности в группе с ПУ выявлено повышение средних значений мочевой экскреции ИЛ-1β[94,4(33,55; 112,06)] по сравнению с беременными сНАУ [26,5 (19,8; 48,3)]; средние показатели мочевой экскреции МСР-1 значительно выше в группе МАУ [479,85 (199,2; 760,5)] и ПУ [899,5(53,5; 1132,0)], чем у беременных с нормоальбуминурией [239,5(187,8; 396,3)]; мочевая экскреция ТФР-β1 в группе беременных с ПУ [4178 (720,3;5985,1)] и в группе МАУ [2550 (1200; 3900)] превышают значения мочевой экскреции трансформирующего фактора роста у беременных с нормальной экскрецией альбумина [1150 (894; 1388,7)](рис. 3).

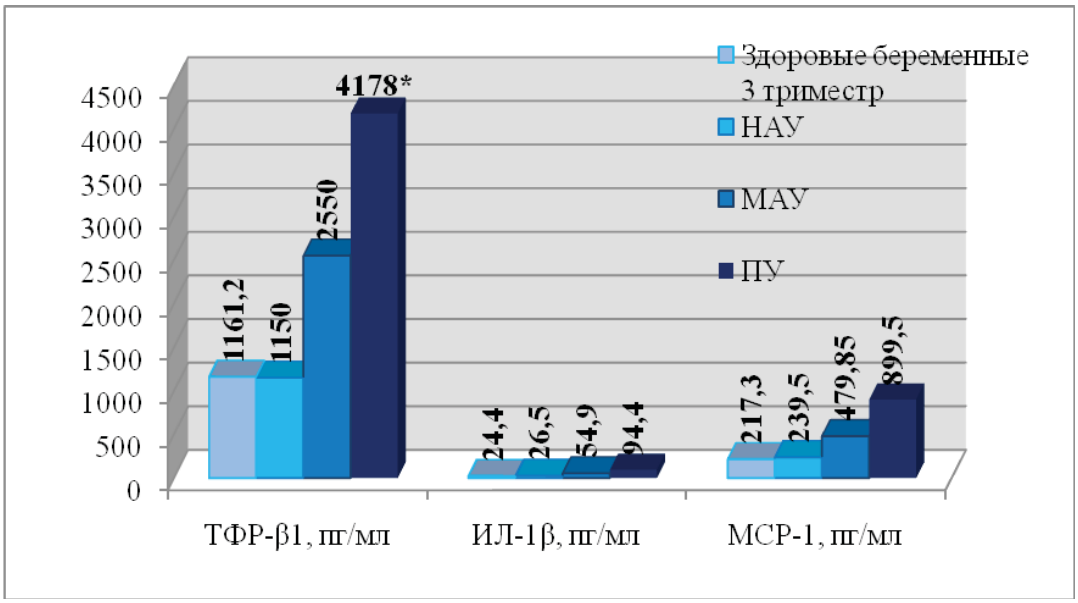


Рисунок 3. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) (пг/мл) у женщин с СД 1 типа в 3 триместре беременности в зависимости от уровня суточной экскреции альбумина с мочой.

Примечание: * – достоверное различие показателей (p>0,05) между группами беременных с СД 1 типа с ПУ и НАУ.

Анализ показателей мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) у беременных с СД 1 типа и в контрольной группе женщин с физиологической беременностью в 3 триместре, продемонстрировал сопоставимые результаты в группе НАУ у беременных с СД 1 типа с данными здоровых беременных (p>0,05). В группах МАУ и ПУ у беременных с СД 1 типа в 3 триместре средние значения уровни мочевой экскреции провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста выше по сравнению с уровнем экскреции у здоровых беременных в 3 триместре.

Корреляционный анализ у беременных с СД 1 типа в 3 триместре не выявил взаимосвязи между суточной мочевой экскрецией ИЛ-1β, МСР-1, ТФР-β1 и уровнем экскреции альбумина с мочой. Однако в третьем триместре у беременных с СД 1 типа в группе НАУ обнаружена слабая корреляционная связь между уровнем мочевой экскреции ИЛ-1β и гликированным гемоглобином (r=0,39; p=0,04). При этом статистически значимая прямая сильная связь прослеживается между мочевой экскрецией с суточной мочой ТФР-β1 и ИЛ-1β (r=0,88; p=0,0001), выявлена выраженная положительная корреляция между ТФР-β1 и МСР-1 (r=0,85; p=0,0001), а также между уровнем мочевой экскреции МСР-1 и ИЛ-1β (r=0,88; p=0,0001).

Таким образом, у женщин с СД 1 типа в 3 триместре беременности экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) с суточной мочой увеличивается по мере повышения суточной экскреции альбумина с мочой. У беременных с СД 1 типа с микроальбуминурией и протеинурией в 3 триместре средние значения экскреции ТФР-β1, ИЛ-1β, МСР-1 с суточной мочой выше, чем у беременных с НАУ и у здоровых беременных женщин на тех же сроках гестации.

Кроме того, при сравнении в каждом триместре беременных с СД 1 типа с нормоальбуминурией с группой беременных, имеющих микроальбуминурию и протеинурию, выявлено существенное нарастание мочевой экскреции цитокинов ИЛ-1β, МСР-1 и фиброгенного фактора ТФР-β1 в группе с повышенной экскрецией альбумина с суточной мочой (>30 мг/сутки) (Рисунок 4). При этом суточная мочевая экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) увеличиваются от первого ко второму триместру, во втором триместре экскреция наиболее выражена, а в третьем триместре показатели несколько регрессируют по сравнению с данными экскреции во втором триместре.

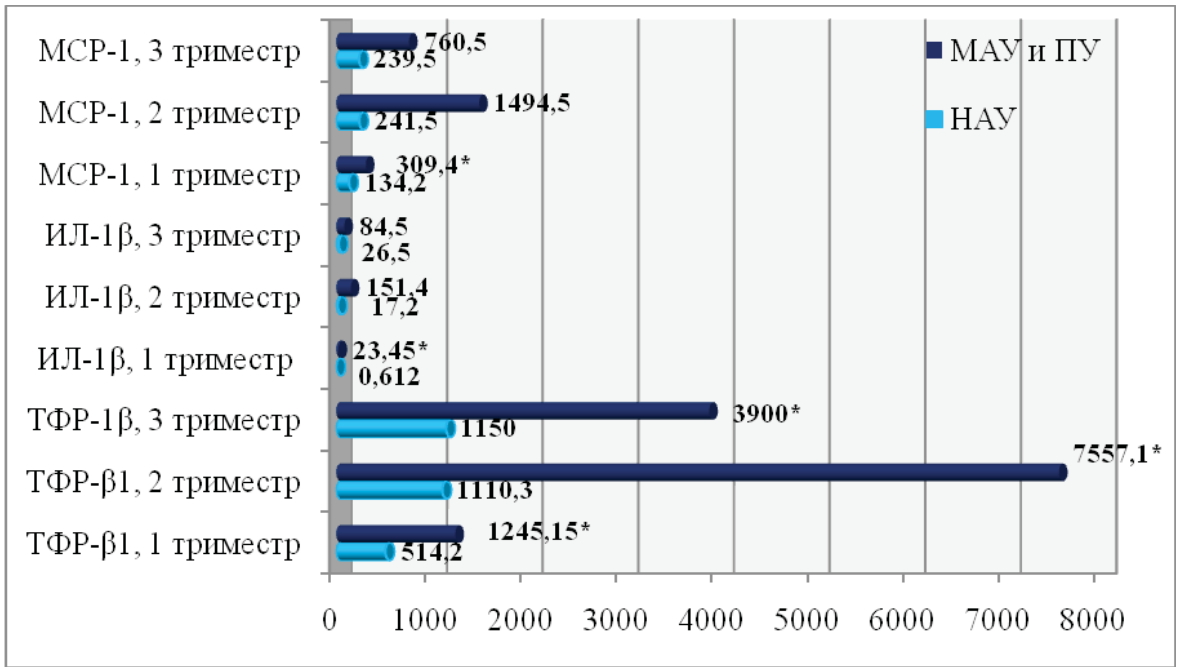


Рисунок 4.Мочевая экскреция ИЛ-1β, МСР-1 и ТФР-β1 (пг/мл) у беременных с СД 1 типа в группах с разным уровнем суточной экскрецией альбумина с мочой.

Примечание: * – достоверное различие показателей (p>0,05) между беременными с СД 1 типа с НАУ и объединенной группой МАУ и ПУ.

Итак, у женщин с СД 1 типа во всех триместрах беременности мочевая экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) увеличивается с повышением уровня экскреции альбумина с суточной мочой.Увеличение у беременных с сахарным диабетом 1 типа уровня мочевой экскреции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и МСР-1 в группах с микроальбуминурией и протеинурией, может свидетельствовать о выраженности иммунного воспаления в почках, так как известно, что МСР-1 является главным медиатором, направляющим поток моноцитов, активирует комплекс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), продукцию молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). В свою очередь, цитокин ИЛ-1β повышает хемотаксис и миграцию в почечную ткань макрофагов, стимулируют миграцию и пролиферацию фибробластов [5,6,7]. Увеличение суточной мочевой экскреции ростового фактора (ТФР-β1) при повышении экскреции альбумина с суточной мочой может говорить о активных процессах клеточной пролиферации, апоптоза и активации синтеза внеклеточного матрикса в почечной ткани [8]. Известно, что ТФР-β1 имеет важное значение в формировании диабетической нефропатии, являясь ключевым посредником между действием высоких концентраций глюкозы в крови и индукцией синтеза коллагена, фибронектина, ламинина [8,9]. Результаты ряда исследований подтверждают, что у больных, страдающих СД 1 типа, развитие диабетической нефропатии сопровождается значительным повышением экскреции ТФР-β1 и провоспалительных цитокинов с мочой [3,9]. Таким образом, повышение мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и мощного фиброгена ТФР-β1, у беременных с сахарным диабетом 1 типа с микроальбуминурией и протеинурией может свидетельствовать об активации иммуновоспалительных процессов в почках во время беременности, что может приводить к развитию диабетического гломерулярного и интерстициального нефросклероза [10].

Выводы

Только у беременных с СД 1 типа с нормоальбуминурией уровень мочевой экскреции интерлейкина-1β, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и трансформирующего фактора роста-β1 сопоставим с результатами здоровых беременных во всех триместрах.

Уровень суточной мочевой экскреции ИЛ-1β, МСР-1 и ТФР-β1 у беременных с сахарным диабетом 1 типа с микроальбуминурией и протеинурией существенно выше, чем в группе беременных женщин с СД 1 типа с нормоальбуминурией во всех триместрах беременности.

Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, МСР-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1) с суточной мочой у женщин с СД 1 типа имеет минимальные значения в первом триместре беременности, наиболее выражена во втором триместре, независимо от уровня экскреции альбумина с мочой.

Авторы декларируют отсутствие двойственности интересов, связанных с рукописью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арбатская, Н.Ю. Рациональная инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности / Н.Ю.Арбатская, И.Ю.Демидова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология – 2010. – № 5–6. – С. 2-7.
2. Чистякова, Г.Н. Изменения цитокинового профиля в динамике физиологически протекающей беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Мать и дитя: материалы VI Российского форума. – Москва, 2004. – С. 262.
3. Бондарь, И.А. Мочевая экскреция провоспалительных цитокинов и трансформирующего фактора роста-β на ранних стадиях диабетической нефропатии // И.А.Бондарь, А.П.Надеев, В.В.Климонтов,// Терапевтический архив. – 2008. – №1. – С.52-56.
4. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа / М.В.Шестакова, Л.В.Кошель, В.А.Вагодин, И.И.Дедов // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 60-64.
5. Abnormal monocyte-related biomarkers in type 1 diabetes; a study of identical twins / H.Beyan, H.A.Drexhage, H.J.De Witt, D.G.Leslie // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 191.
6. Chazov, E.I. The peptide analogue of MCP-1 sequence is an inhibitor of inflammation / E.I.Chazov, J.D.Bespalova, T.I. Arefieva // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 85, N3–4. – P. 332-340.
7. Chen S. Transforming growth factor-β signal transduction in the pathogenesis of diabetic nephropathy/ S. Chen, F.N. Ziyadeh // The Diabetic Kidney – Totowa. – 2006. – P. 527-548.
8. Qi, W. Integrated actions of transforming growth factor-beta1 and connective tissue growth factor in renal fibrosis/ W. Qi, S. Twigg, X. Chen [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2005. – Vol. 288, N 4. – P.800-809.
9. Wahab, N.A. Thrombospondin-1 is the key activator of TGF-b1 in human mesangial cells exposed to high glucose. / N.A. Wahab, N.Yevdokimova, R.M.Mason // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001– Vol. 12 – P.703–712.
10. Chiarelli, F. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes / F.Chiarelli, F. Cipollone, A. Mohn // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, N10. – P. 1829-1834.

ПОСТУПИЛА 06.05.2014

УДК 61 (063)

Я.А. Киреева, Д.И. Хариш, Е.В. Бурнашева

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2, отделение гематологии.
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: m.d.harish@mail.ru

Цель: оценить эффективность различных вариантов химиотерапии у больных НХЛ.

Материалы и методы: проведен анализ терапии 64 больных (38 мужчин и 26 женщин) В-клеточными НХЛ в возрасте от 21 до 83 лет. Оценку эффективности лечения проводили после 3-го цикла терапии и после индукционного курса лечения, а также после завершения всей программы лечения.

Результаты: общая эффективность лечения составила 80% (20 больных) (полные ремиссии получены у 52% (13 больных), частичные - у 28% (7 больных)). У 2-х больных (8%) достигнута стабилизация, у 3-х (12%) выявлено прогрессирование заболевания. В структуре осложнений преобладали гематологическая токсичность 3-4 ст. (56% больных), инфекционные осложнения (48% больных), геморрагический синдром (13% пациентов).

Выводы: современная ПХТ, проводимая в зависимости от прогностической группы риска, позволяет добиться высоких показателей выживаемости у подавляющего большинства больных НХЛ.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, эффективность, схемы полихимиотерапии.

Y.A. Kireeva, D. I. Harish, E.V. Burnasheva

OPTIMIZATION OF CHEMOTHERAPY REGIMENS OF PATIENTS SUFFERING FROM NON-HODGKIN LIMPHOMA

Rostov State Medical University,
Faculty of Internal Medicine № 2, Hematology Department.
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: m.d.harish@mail.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness of different chemotherapy variants of NHL patients.

Materials and methods: the therapy of 64 B-cell NHL patients aged 21-83 (38 males and 28 females) has been analysed. The effectiveness of the treatment was evaluated after the third cycle of therapy and inductional course of treatment as well as after the completion of the entire treatment program.

Results: general effectiveness of the treatment made 80% (20 patients), full remission made 52% (15 patients), partial remission made 28% (7 patients), stabilization was achieved in 2 cases (2 patients) (8%), in three cases (3 patients) there was progressiveness of the disease. In the structure of after-effects the prevailing ones were: hematologic toxicity III-IVst. (56% of the patients), infection (48% of the patients), hemorrhagic syndrome (13% of the patients).

Summary: contemporary PCT's conducted according to prognostic risk groups, allows to achieve high survival rates for the vast majority of patients with NHL.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, effectiveness, chemotherapy scheme (diagram).

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – это гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, отличающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям и ответу на лечение [1]. В течение последних лет заболеваемость НХЛ имеет неизменную тенденцию к росту [2]. В России НХЛ составляют 2,8% от всех злокачественных опухолей. Существенные изменения, улучшившие результаты лечения, связаны с использованием современных схем полихимиотерапии с включением моноклональных антител [3,4].

Цель - оценить эффективность различных вариантов химиотерапии у больных агрессивными и индолентными НХЛ, получающих лечение в клинике Ростовского государственного медицинского университета.

Научная гипотеза: несвоевременная интенсификация курсов полихимиотерапии (ПХТ) с проведением в ряде случаев ауто-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток снижает эффективность терапии у пациентов НХЛ высокой группы риска и с рецидивами заболевания.

Материалы и методы

Проведен анализ терапии 64 больных (38 мужчин и 26 женщин) В-клеточными НХЛ в возрасте от 21 до 83 лет, находившихся на лечении в гематологическом отделении Ростовского государственного медицинского университета с марта 2011 г. по март 2014 г. В структуре НХЛ преобладали агрессивные лимфомы: диффузная В-крупноклеточная лимфома диагностирована в 21,8% случаев (14 больных), первичная медиастинальная лимфома – в 21,8% (14 больных), лимфома зоны мантии – в 17% случаев (11 больных). Среди индолентных лимфом наиболее часто встречались фолликулярная лимфома – 11 (17%) больных, лимфома маргинальной зоны – 9 (14,6%) больных и лимфома из малых лимфоцитов – 5 (7,8%) пациентов. Подавляющее большинство пациентов – 82,5% имели продвинутые стадии заболевания (III-IV стадии по Ann-Arbor). Оценку эффективности лечения проводили после 3-го цикла терапии и после индукционного курса лечения, а так же после завершения всей программы лечения.

Результаты

В качестве 1-й линии терапии больные индолентными лимфомами получали курсы ПХТ по схемам COP/CVP, CHOP, а так же лечение на основе лейкерана и флударабина. У 92% больных ритуксимаб использовали в комбинации с перечисленными программами ПХТ. Общая эффективность лечения была высокой и составила 80% (20 больных): полные ремиссии получены у 52% (13 больных), частичные у 28% (7 больных). У 2-х больных (8%) достигнута стабилизация, у 3-х (12%) выявлено прогрессирование заболевания. Интенсифицированные программы химиотерапии получили только 2 больных с рецидивами заболевания, у 1 больного лечение было ограничено ритуксимабом в монорежиме. Пациентам с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и первичной медиастинальной лимфомой (ПМЛ) низкой и промежуточной групп риска, а также больным старше 60 лет проводились курсы ПХТ по схеме R-CHOP. Полная ремиссия достигнута у 24 (86%) пациентов. Рецидивы развились у 14% больных через 2, 8, 11 и 22 месяцев после окончания терапии. Интенсифицированная блоковая терапия проведена 2-м больным высокого риска в 1-й ли-

нии терапии, 3-м пациентам с рецидивами заболевания. Пациентам с лимфомой зоны мантии (ЛЗМ) проводились стандартные курсы ПХТ (схема R-CHOP), высокодозная консолидация выполнена лишь у 3-х (27%) больных. Рецидивы диагностированы у 4 (36%) пациентов. В лечении рецидивов применялись препараты 2-й линии, не имеющие перекрестной токсичности с препаратами 1й линии. Высокодозная ПХТ под защитой трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) была выполнена лишь 3-м больным с агрессивными формами НХЛ. В структуре осложнений на фоне проведения интенсифицированной ПХТ преобладали гематологическая токсичность 3-4 ст. (56% больных), инфекционные осложнения (48% больных), геморрагический синдром (13% пациентов). Стандартные курсы ПХТ у пациентов без выраженной соматической патологии, а также поддерживающая терапия ритуксимабом не сопровождались значимыми явлениями гематологической и негематологической токсичности.

Выводы

Современная ПХТ, проводимая в зависимости от прогностической группы риска, позволяет добиться высоких показателей выживаемости у подавляющего большинства больных НХЛ. Несвоевременное проведение высокодозных курсов ПХТ с поддержкой аутологичными ГСК приводит к ухудшению результатов терапии и преимущественно связано с отсутствием условий для выполнения данного вида лечения в Ростове и ростовской области. Проведение стандартных курсов ПХТ, поддерживающей терапии ритуксимабом у соматически сохранных пациентов возможно в условиях дневного стационара, что позволит существенно сократить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kate R. S., James O. A., // The Non-Hodgkin lymphoma, 2012-09-01, Volume 380, Issue 9844, Pages 848-857. - URL: https://www.clinicalkey.com/#author2 Non-Hodgkin lymphoma (дата обращения 10.05.2013).
2. Lisa L. David L., //Medicine, Non-Hodgkin's lymphoma What's new? Practice points 2013-05-01, Volume 41, Issue 5, P. 282-289.
3. James O., //Armitage Mayo Clinic Proceedings, My Treatment Approach to Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma, 2012-02-01, Volume 87, Issue 2, P. 161-171.
4. Lawrence G. L., Archana T., Qin L., et al. // Targeted T Cells after Stem Cell Transplantation for High Risk and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. - URL: https://www.clinicalkey.com/#author2CD20 (дата обращения 10.05.2013).
5. Anthony D. H., Ronald H., Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2013-06-01, Volume 19, Issue 6, P. 925-933.

ПОСТУПИЛА 30.06.2014

УДК 614.88-083.98:615.2

И.В. Кочин, С.В. Горпенко, Д.А. Трошин, В.Л. Курочка

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕСНИЖАЕМЫХ ЗАПАСОВ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОКАЗАНИИ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ

Запорожская медицинская академия последипломного образования,
Кафедра гражданской защиты и медицины катастроф.
Украина, 69096, г.Запорожье, бульвар Винтера, 20. E-mail: zmapo33@gmail.com

Цель: разработать научно-обоснованную методику определения потребности в инфузионных растворах, необходимых для оказания экстренной медицинской помощи и последующего лечения пораженного населения при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций.

Материалы и методы: проведён анализ законодательной и нормативно-правовой базы в сфере организации лекарственного обеспечения населения экстренной медицинской помощью при чрезвычайных ситуациях. Методологическую основу исследования составили принципы системного, комплексного, процессного, логико-структурного подхода к изучению организации деятельности аптечных сетей при чрезвычайных ситуациях.

Результаты: внедрение в практику предложенной научно-обоснованной методики позволяет руководству органов управления здравоохранением и Государственной службы медицины катастроф планировать и рассчитать потребность в количестве инфузионных растворов для оказания экстренной медицинской помощи при ликвидации последствий медико-санитарных потерь при чрезвычайных ситуациях. Применение предложенной методики позволяет оптимизировать рациональность использования бюджетных средств для создания местных, районных и региональных резервов инфузионных растворов на период ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

Заключение: предложенный подход планирования неснижаемых запасов инфузионных препаратов для оказания интенсивной терапии требует дальнейшего усовершенствования теоретико-методологической и методической базы.

Ключевые слова: инфузионный раствор, прогноз, чрезвычайная ситуация, экстренная медицинская помощь..

I.V. Kochin, S.V. Gorpenko, D.A. Troshin, V.L. Kurochka

DETERMINATION OF THE MINIMUM RESERVE INFUSION SOLUTIONFOR INTENSIVE CARE IN EMERGENCY AID TO VICTIMS EMERGENCY

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate,
Department of civil protection and disaster medicine.
20 Winter st., Zaporozhye, 69096, Ukraine. E-mail: zmapo33@gmail.com

Purpose: to develop a science-based methodology for determining the need for infusion solutions needed to provide emergency medical care and follow-up treatment of the affected population in the liquidation of the health consequences of emergencies.

Materials and methods: the analysis of legislative and regulatory framework in a sphere of public drug coverage for emergency medical assistance in emergencies. The methodological basis of research were the principles of the system, an integrated, process, logical framework approach to study the organization of activities of pharmacy chains in emergencies.

Results: putting into practice the proposed evidence-based management allows health authorities and State Disaster Medicine Service plan and calculate an amount need of infusion solutions for emergency medical care in the aftermath of the loss of health in emergencies. Application of the proposed method to optimize rational use of budgetary funds for the establishment of local, district and regional reserves infusion solutions for the liquidation of consequences of emergency situations.

Summary: the proposed planning approach of minimum reserves of intravenous fluids to provide intensive therapy requires further improvement of theoretical and methodological basis.

Key words: infusion solution, projected, emergency, emergency medical care.

Введение

Главная задача при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС) - это предотвращение или сведение к минимуму людских потерь, числа пострадавших и уменьшение их страданий.Основное направление при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС - организация и оказание своевременной, в достаточном объеме экстренной медицинской помощи (ЭМП) пострадавшим. В ЧС возникают сложные условия обстановки, которые определяющим образом влияют на организацию и проведение ЭМП. В Украине ежегодно возникают тысячи ЧС природного и техногенного характера, в результате которых гибнут и получают тяжелые политравмы большое количество людей, а материальные убытки от них достигают миллионов долларов [1]. Тенденция роста количества природных и, особенно, техногенных ЧС, тяжесть их последствий заставляют рассматривать их как серьезную угрозу безопасности отдельного человека, общества и окружающей среды, а также стабильности развития экономики страны [2]. Украина, по насыщенности своей территории промышленными объектами, значительно превышает аналогичные показатели европейских стран. Почти треть из них составляют потенциально опасные предприятия, связанные с производством, переработкой и хранением ядовитых, сильнодействующих, взрывоопасных и радиоактивных веществ. Промышленные регионы представляют собой зоны с высокой степенью риска возникновения аварий и ЧС техногенного происхождения. Этот риск постоянно растет, поскольку уровень износа оборудования большинства промышленных предприятий приблизился к критическому. Особенности географического расположения Украины,

масштабные геологические процессы, наличие горных массивов, возвышенностей и низин, близость теплых морей, обусловливают возможность возникновения практически всего спектра опасных природных явлений и процессов геологического, гидрогеологического и метеорологического происхождения. В отдельных случаях они носят катастрофический характер [3]. Разрушение внутренних и наружных канализационных сетей, выход наружу канализационных вод и стоков, тесный контакт людей с загрязненным грунтом и объектами внешней среды, скопление и усиленная миграция населения при интенсивном загрязнении территории в зоне катастрофы вызывают осложнения санитарно-гигиенической и эпидемиологической обстановки с возникновением массовых инфекционных заболеваний особенно в районах с природно-очаговыми инфекциями.

Цель исследования - разработать научно-обоснованную методику определения потребности в инфузионных растворах (ИР), необходимых для оказания ЭМП и последующего лечения пораженного населения при ликвидации медико-санитарных последствий ЧС.

Материалы и методы

Проведён анализ законодательной и нормативно-правовой базы в сфере организации лекарственного обеспечения населения в случае возникновения ЧС. Методологическую основу исследования составили принципы системного, комплексного, процессного, логико-структурного подхода к изучению организации деятельности аптечных сетей при ЧС.

Результаты и обсуждение

В результате действия ЧС природного и техногенного происхождения нарушается работа лечебно-профилактических и аптечных учреждений вследствие их полного или частичного разрушения, поражения медицинского и фармацевтического персонала, полной или частичной потери запасов лекарственных средств и медицинского оборудования [4]. Вследствие разрушения инженерных сетей, отсутствия электро-, водо-, газо- и теплоснабжения в течение достаточно длительного времени может быть парализована работа аптек, государственных, коммунальных и коммерческих источников лекарственных средств. До восстановления инженерных коммуникаций аптеки не смогут готовить экстемпоральные лекарственные формы, получать очищенную воду, стерилизовать ИР т.д. [5] .

Определение потребности в инфузионных растворах для обеспечения пострадавшего населения.

1. Определение потребности в ИР необходимых для оказания экстренной медицинской помощи и последующего лечения пострадавшего населения рассчитывают по формуле:

$$Bk = \left(\sum_{J=1}^{n} Yjk + \sum_{J=1}^{nn} Rjk \right) - \sum_{J=1} Zjk, \quad (1)$$

где Bk - общая потребность в ИР k - й номенклатуры на плановый период ликвидации последствий ЧС, в литрах;

Yjk - прогнозируемый расход ИР k-й номенклатуры j-м потребителем (медицинскими формированиями, лечебно-профилактическими учреждениями) для обеспечения пострадавшего населения, в литрах;

Rjk - прогнозируемый расход ИР k-й номенклатуры для обеспечения непрерывного процесса лечения стационарных больных, который находится у j-го потребителя на начало планируемого периода, в литрах;

Zjk - запас ИР k-й номенклатуры, который хранится у j-го потребителя на начало планового периода, в литрах.

2. Прогнозирование расходов ИР j-й номенклатуры для обеспечения пострадавшего населения, которое поступит для проведения интенсивной терапии к j-му потребителю производится по формуле:

$$Yjk = (Cv * Qvk) + (Cs * Qsk), \quad (2)$$

где Yjk - прогнозируемый расход ИР k-й номенклатуры j-м потребителем для обеспечения пострадавшего населения, которое поступит для проведения интенсивной терапии, в литрах;

Cv - предполагаемое количество пострадавших в тяжелом состоянии;

Cs - предполагаемое количество пострадавших со средней степенью тяжести;

Qvk - расход ИР k-й номенклатуры для проведения интенсивной терапии на одного пострадавшего в тяжелом состоянии, в литрах;

Qsk - расход ИР k-й номенклатуры для проведения интенсивной терапии на одного пострадавшего со средней степенью тяжести.

3. Прогнозирование расходов ИР (на начало планируемого периода) для обеспечения непрерывного процесса лечения стационарных больных, на j-го потребителя, производится по формуле:

$$Rjk = (Ht * Qtk) + (Hx * Qxk), \quad (3)$$

где Rjk - расход ИР (на начало планируемого периода) k-й номенклатуры для обеспечения стационарных больных находящихся на лечении, на j-го потребителя, в литрах;

Ht - общее количество больных терапевтического профиля, находящихся на стационарном лечении;

Hx - общее количество больных хирургического профиля, находящихся на стационарном лечении;

Qtk - средний расход ИР k-й номенклатуры на одного стационарного больного терапевтического профиля, в литрах;

Qxk - средний расход ИР k-й номенклатуры на одного стационарного больного хирургического профиля, в литрах.

Среднее количество ИР k-й номенклатуры, необходимых для проведения интенсивной терапии и леченияв стационареодномупострадавшему в тяжелом состоянии (Qvk) и пострадавшему со средней степенью тяжести (Qsk) находят по табл. 1.

Таблица 1

Средний расход ИР на весь период проведения интенсивной терапии в стационаре на одного пострадавшего в тяжелом состоянии (Qvk) и пострадавшего со средней степенью тяжести (Qsk) (в литрах)

№ п/п	Наименование инфузионных растворов	Qvk	Qsk
1	Раствор хлорида натрия 0,9 %	2,552	2,160
2	Раствор глюкозы 5 %	2,920	2,390
3	Раствор глюкозы 10 %	2,618	1,970
4	Раствор глюкозы 12,5 %	0,125	0,085
5	Раствор глюкозы 25 %	0,064	0,045
6	Раствор калия хлорида 7,5 %	0,109	0,107
7	Раствор кальция хлорида 1%	0,856	0,588
8	Раствор натрия гидрокарбоната 4%	0,390	0,264
9	Раствор Рингера	1,489	1,286
10	Раствор Рингера-Локка	2,178	1,600
11	Раствор новокаина 0,25 %	0,015	0,014
12	Раствор новокаина 0,5 %	0,242	0,194
13	Раствор новокаина 1%	0,038	0,032
14	Раствор новокаина 2%	0,257	0,175
15	Раствор кислоты аминокапроновой 4%	1,105	0,755
16	Раствор магния сульфата 25 %	0,021	0,021
17	Раствор фурацилина 1: 5000 стерильный	1,325	0,495
	ВСЕГО	16,304	12,181

Среднее количество ИР k-й номенклатуры, необходимых для обеспечения непрерывности процесса лечения на одного стационарного больного терапевтического профиля (Qtk) и хирургического профиля (Qxk) находят по табл. 2.

Таблица 2

Средний расход ИР на одного больного в терапевтических (Qtk) и хирургических (Qxk) отделениях стационарадля обеспечения непрерывности лечения (в литрах)

№ п / п	Наименование инфузионных растворов	Qtk	Qxk
1	Раствор хлорида натрия 0,9 %	1,725	1,768
2	Раствор глюкозы 5 %	1,925	1,860
3	Раствор глюкозы 10 %	3,140	1,320
4	Раствор глюкозы 12,5 %	0,050	0,105
5	Раствор глюкозы 25 %	0,014	0,015
6	Раствор калия хлорида 7,5 %	0,101	0,105
7	Раствор кальция хлорида 1%	0,707	0,320
8	Раствор натрия гидрокарбоната 4%	0,193	0,138
9	Раствор Рингера	1,609	1,083
10	Раствор Рингера-Локка	1,582	1,022
11	Раствор новокаина 0,25 %	0,060	0,040
12	Раствор новокаина 0,5 %	0,050	0,146
13	Раствор новокаина 1%	0,025	0,026
14	Раствор новокаина 2%	0,040	0,093
15	Раствор кислоты аминокапроновой 4%	0,390	0,405
16	Раствор магния сульфата 25 %	0,031	0,019
17	Раствор фурацилина 1: 5000 стерильный	0,280	0,350
	ВСЕГО	11,922	8,819

4. Количество ИР, которые необходимы для содержания в переходных неснижаемых запасах лечебных учреждений или запасах местных и региональных органов управления здравоохранением вычисляют по формуле:

$$Pz = [(Ht + Hs) * Ls + (Cv + Cs) * Ln] * d, \quad (4)$$

где Pz - количество 0,9 % раствора хлорида натрия, которое необходимо для содержания в переходных неснижаемых запасах лечебно-профилактических учреждений или запасах местных и региональных органов управления здравоохранением;

Ls- среднее количество 0,9 % раствора хлорида натрия, необходимое для оказания экстренной медицинской помощи одному пострадавшему в течение одного дня;

Ln - среднее количество 0,9 % раствора хлорида натрия, необходимое для лечения одного пострадавшего в течение одного дня;

d - количество дней, на которые рассчитан запас ИР.

Количество дней, на которые рассчитан переходный неснижаемый запас ИР в лечебно-профилактических учреждениях, устанавливается соответствующими органами управления здравоохранением в зависимости от конкретных условий населенного пункта, района, региона, но он не может быть менее 3х дней.

Выводы

1. Внедрение в практику предложенной научно-обоснованной методики «Определение неснижаемых запасов инфузионных растворов для проведения интенсивной терапии при оказании экстренной медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях» позволяет руководству органов управления здравоохранением и Государственной службы медицины катастроф совместно с аптечной сетью планировать потребность в количестве инфузионных растворов для оказания экстренной медицинской помощи при возникновении ЧС.

2. Научно-обоснованная методика позволяет усовершенствовать систему планирования организации обеспечения пострадавшего населения инфузионными лекарственными препаратами в период ликвидации последствий ЧС природного и техногенного происхождения.

3. Применение методики для определения потребности в инфузионных растворах, позволяет оптимизировать рациональность использования бюджетных средств для создания местных, районных и региональных резервов инфузионных растворов на период ликвидации последствий ЧС.

ЛИТЕРАТУРА

1. 1.Кочин И.В., Трошин Д.А., Курочка В.Л., Сидоренко П.И., Гут Т.М. Оптимизация оказания экстренной медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях. Актуальные вопросы медицинской науки и практики: Зборник науч. труд. – Вып. 78. – Т. 1. - Кн. 1. - Запорожье: ЗМАПО. 2011. С. 121 – 125.
2. Кочин И.В., Черняков Г.О., Сидоренко П.И. Медицина катастроф: Рабочее издание / Под ред. И.В. Кочина. - К.: Здоровье. 2008. 724 с.
3. Гончаров С.Ф., Лобанов Г.П., Сахно И.И. Закономерности формирования медико-санитарных последствий землетрясений. Методика прогнозирования возможных санитарных потерь населения при землетрясениях // Медицина катастроф. 2008. № 1 (25). С.10 -14.
4. Галицкий В.Ф., Гацан В.В., Давидов С.Б. Моделирование системы управления лекарственным обеспечением и помощью в условиях чрезвычайной ситуации // Человек и лекарство: Тез. докл. 11 Рос. нац. конгр. 19-23 апр. 2010 г. М. 2010. С. 605.
5. Демин С.А., Семочкин С.Ф., Чернов М.Л. Особенности медицинского обеспечения центра медицины катастроф и станции скорой медицинской помощи // Медицина катастроф. 2009. № 2 (26). С.33.

ПОСТУПИЛА 20.04.2014

УДК 616.5-006.61-097

В.В. Масляков, Е.В. Федотова, О.В. Дралина, Г.В. Захаров

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ

Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ»,
Кафедра клинической медицины.
410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, корпус 10. E-mail: maslyakov@inbox.ru

Цель: изучить состояние иммунного статуса у пациентов с плоскоклеточным раком в послеоперационном периоде.

Материалы и методы: изменения иммунного статуса проведено у 39 пациентов с плоскоклеточным раком кожи. Возраст пациентов составил 65±3 лет. У всех пациентов стадия заболевания составила T1-2N0M0. Исследования проводились до оперативного лечения в первые послеоперационные сутки, на пятые, седьмые, десятые послеоперационные сутки и через 18 мес. после перенесенной операции. При изучении иммунного статуса определялись основные показатели гуморального и клеточных звеньев иммунитета.

Результаты: в результате проведенного исследования установлено, что в клеточном звене системы иммунитета у пациентов с плоскоклеточным раком кожи до проведенного оперативного лечения отмечается снижение как относительного, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+, CD3+, CD4+, CD8+, которое значительно увеличивалось на десятые послеоперационные сутки. В гуморальном звене системы иммунитета у пациентов с плоскоклеточным раком кожи зарегистрировано снижение количества IgG, M, а также общего количества комплемента, его C3- и C4-фракций, фактора некроза опухоли, ИЛ 1β,6,10, интерферона, фагоцитарного индекса, фагоцитарного числу, нитросинеготетразолия спонтанного и стимулированного зимозаном, при этом отмечалось увеличение циркулирующих иммунных комплексов.

Выводы: частичное восстановление IgG, M происходит на десятые послеоперационные сутки.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, иммунный статус, ближайший послеоперационный период.

V.V. Maslyakov, E.V. Fedotova, O.V. Dralina, G.V. Zakharov

FEATURES OF IMMUNE SYSTEM AT PATIENTS WITH THE PLOSKOKLETOCHNY CANCER OF SKIN

Saratov medical institute «REAVIZ»,
Department of clinical medicine.
C. 10 Verhniy Rynok st., Saratov, 410012. E-mail: maslyakov@inbox.ru

Purpose: to study a condition of the immune status at patients with a cutaneous squamous cell carcinoma in the postoperative period.

Materials and methods: changes of the immune status it is carried out at 39 patients with a squamous cell carcinoma of the skin. The age of patients made 65 ± 3 years. At all patients the stage of a disease made T1-2N0M0. Researches were conducted before expeditious treatment, in the first postoperative days, for the fifth, seventh, tenth postoperative days and in 18 months after the undergone operation. When studying the immune status the main indicators humoral and cellular links of immunity were defined.

Results: in a cellular link of system of immunity at patients with a squamous cell carcinoma of the skin before the carried-out expeditious treatment decrease in both relative, and absolute number of the lymphocytes bearing receptors of CD16+, CD3+,CD4+, CD8+ which considerably increased by the tenth postoperative days is noted. In a humoral link of system of immunity at patients with a squamous cell carcinoma of the skin decrease in quantity of IgG, M, and also total of a complement, its S3-and C4 fractions, a tumor necrosis factor, SILT 1β, 6,10, interferon, a phagocytic index is registered, a Nitroblue tetrazolium spontaneous and stimulated by Zymosanum, thus the increase in the circulating immune complexes was noted.

Summary: partial restoration of IgG, M happens for the tenth postoperative days.

Keywords: squamous cell carcinoma of the skin, immune status, the next postoperative period.

Введение

Распространенность новообразований кожи делает их одной из важнейших проблем современного общества [1]. Плоскоклеточный рак кожи является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи [2]. Установлено, что данная патология сопровождается выраженным противоопухолевым иммунитетом. Это необходимо учитывать для прогноза течения данной патологии [3]. Однако вопросы, касающиеся изменений иммунного статуса у пациентов с плоскоклеточным раком, остаются малоизученными.

Цель – изучить состояние иммунного статуса у пациентов с плоскоклеточным раком в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Изменения иммунного статуса проведено у 39 пациентов с плоскоклеточным раком кожи. Возраст пациентов составил 65 ± 3 лет. У всех пациентов стадия заболевания составила T1-2N0M0. Исследования проводили до оперативного лечения, в первые послеоперационные сутки, на пятые, седьмые, десятые послеоперационные сутки и через 18 мес. после перенесенной операции. Для сравнения изучены показатели клеточного звена системы иммунитета у 17 относительно здоровых добровольцев того же возраста и пола (группа сравнения 1) и 20 пациентов оперированных по поводу фибромы кожи (группа сравнения 2), возраст и пол пациентов из группы сравнения 2 совпал с основной группой, изучение показателей проводилось на те же сутки. Всем пациента диагноз подтвержден морфологически до проведения оперативного лечения. Оперативное лечение выполнялось под местной анестезией, при раке проводилось широкое иссечение образования, при доброкачественных – иссечение образования. При изучении иммунного статуса определяли следующие показатели: субпопуляции Т- и В-лимфоцитов: количество в периферической крови лимфоцитов, несущих медиаторы CD3 (зрелые Т-лимфоциты); CD4 (Т-хелперы); CD8 (цитотоксические Т-клетки); CD16 (натуральные киллеры); CD20 (В-клетки), а также соотношение CD4 / CD8. Изучение названных показателей выполнялось с помощью проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами. CD25-рецептор к ИЛ-2, маркер активации Т- и В-лимфоцитов, CD95- Fas-антиген, HLA-DR- маркер активации Т-лимфоцитов) в микроварианте комплемент-зависимого лимфоцитотоксического теста [4]. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводилось турбодиметрическим методом. Для этого исследования применяли 3,5% раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 Д (США) в фосфатном буфере (pH 8,4). Результаты учитывали на спектрометре СФ-46 при длине волны 450 нм и выражали в условных единицах. Общее содержание IgG, M, A – по методу простой радиальной иммуннодиффузии по Mancini [5], а так же IgE, определяемый по методу ИФА. Содержание С3-, С4-компонентов комплемента, ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-γ (ИНФγ),ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови определяли с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур» г. Санкт-Петербург. Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивалось по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ) [6]. Активность кислородсодержащих систем нейтрофилов оценивалась по реакции восстановления нитросинеготетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСИ-ст.) зимозаном [7].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики медико-биологического профиля. Обработка включала расчет медиан и верхних и нижних квартилей, а также определение достоверности различий (p) с использованием критерия Манна-Уитни для независимых групп и критерия Уилкоксона для зависимых. Для этой цели применяли персональный компьютер с пакетом прикладных программ «Statistica 6.0» или Excel (Microsoft, 2003).

Результаты и обсуждение

Как показывает проведенное исследование клеточного звена системы иммунитета у пациентов с плоскоклеточным раком кожи, до проведенного оперативного лечения отмечается снижение как процентного, так и абсолютного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+ (натуральные киллеры),CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические Т-клетки), а так же лимфоцитов несущих рецепторы CD20+ (В-клетки), кроме того отмечалось уменьшение индекса CD4+ / CD8+. Снижение значений этих показателей происходило более чем в 3 раза по сравнению с ризалитами в группе сравнения из относительно здоровых людей. В группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи отмечалось изменение лишь некоторых показателей лимфоцитов: снижение как процентного, так и абсолютного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD8+, при этом отмечается увеличение процентного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. Остальные показатели не изменялись и соответствовали значениям, полученным в группе относительно здоровых людей (табл. 1)..

Таблица 1

Состояние клеточного звена системы иммунитета у пациентов основной группы и группы сравнения до оперативного лечения (M ± m)

Субпопуляции лимфоцитов	Результаты в группах					
	основная (n=39)		сравнения 1 (n=17)		сравнения 2 (n=28)	
	%	абс. число х109/л	%	абс. число х109/л	%	абс. число х109/л
CD3+	40 ± 1,2*	0,7±1,1*	61 ± 1,3	1,6 ± 1,4	61 ± 1,3	1,5 ± 1,4
CD4+	30 ± 1,4*	0,6±1,4*	48 ± 1,4	1,3 ± 2,3	48 ± 1,4	1,2 ± 2,3
CD8+	8 ± 1,1*	0,1±1,2*	15 ± 0,6	0,4 ± 1,2	13 ± 0,6*	0,2±1,2*
CD16+	6 ± 1,4*	0,2±1,1*	15 ± 1,4	0,5± 1,3	15 ± 1,4	0,4 ± 1,3
CD20+	6 ± 1,1*	0,1±1,4*	8 ± 2,1	0,3 ± 1,2	10 ± 2,1*	0,2 ± 1,2
CD4+ / CD8+	0,5 ± 1,3*		1,6 ± 1,3		1,5 ± 1,7	

Примечание: здесь и далее * - знак статистической достоверности по сравнению с данными группы относительно здоровых людей

На первые сутки изменений во всех группах не получено, все изучаемые показатели соответствовали, значениям, полученным до проведения оперативного лечения.

На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу плоскоклеточного рака и доброкачественных образований кожи, отмечается статистически достоверное снижение доли лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+, CD20+,CD3+, CD4+ и CD8+, при этом абсолютное содержание лимфоцитов не изменялось и соответствовало значениям до оперативного лечения.

На седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, происходит восстановление всех показателей клеточного звена системы иммунитета, т.к. полученные цифры соответствовали данным в группе сравнения. В тоже время, у пациентов, оперированных по поводу плоскоклеточного рака, изменений в клеточном звене системы иммунитета не отмечалось, полученные данные соответствовали данным на пятые послеоперационные сутки (табл. 2).

Таблица 2

Состояние клеточного звена системы иммунитета у пациентов основной группы и группы сравнения на седьмые послеоперационные сутки (M ± m)

Субпопуляции лимфоцитов	Результаты в группах					
	основная (n=39)		сравнения 1 (n=17)		сравнения 2 (n=28)	
	%	абс. число х109/л	%	абс. число х109/л	%	абс. число х109/л
CD3+	38 ± 1,2*	0,7±1,1*	61 ± 1,3	1,6 ± 1,4	60 ± 1,3	1,5 ± 1,4
CD4+	29 ± 1,4*	0,6±1,4*	48 ± 1,4	1,3 ± 2,3	47 ± 1,4	1,2 ± 2,3
CD8+	8 ± 1,1*	0,1±1,2*	15 ± 0,6	0,4 ± 1,2	14 ± 0,6	0,4±1,2
CD16+	5 ± 1,4*	0,2±1,1*	15 ± 1,4	0,5± 1,3	14 ± 1,4	0,4 ± 1,3
CD20+	5 ± 1,1*	0,1±1,4*	8 ± 2,1	0,3 ± 1,2	8 ± 2,1	0,2 ± 1,2
CD4+ / CD8+	0,5 ± 1,3*		1,6 ± 1,3		1,5 ± 1,7	

На десятые послеоперационные сутки зарегистрировано незначительное увеличение значений всех показателей в группе больных с плоскоклеточным раком, полученных до оперативного лечения, вместе с тем они были статистически достоверно снижены по сравнению с данными группы сравнения относительно здоровых людей.

При изучении показателей клеточного иммунитета в отдаленном послеоперационном периоде (18 мес.), полученные результаты не изменялись, и соответствовали результатам, полученным на десятые послеоперационные сутки.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с плоскоклеточным раком отмечается уменьшение как доли, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+ (натуральные киллеры), CD3+ (зрелые Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы) и CD8+ (цитотоксические Т-клетки), а так же CD20+ (В-клетки), кроме того, отмечается уменьшение индекса CD4+ / CD8+. В группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи отмечается изменение лишь некоторых показателей лимфоцитов: снижение как процентного, так и абсолютного числа несущих рецепторы CD8+, при этом отмечается увеличение процентного содержания лимфоцитов, несущих рецепторы CD20+. После оперативного лечения у пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, происходит восстановление всех показателей клеточного иммунитета на седьмые послеоперационные сутки. У пациентов с плоскоклеточным раком происходит частичное восстановление всех субпопуляций лимфоцитов. При этом оперативное лечение не приводит к восстановлению показателей клеточного иммунного статуса у больных анализируемой группы.

В результате проведенного анализа гуморального звена системы иммунитета установлено, что до начала оперативного лечения в группе пациентов с плоскоклеточным раком зарегистрировано снижение количества IgG, M а так же общего количества комплемента, его С3- и С4-фракций, ФНОα, ИЛ1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФγ, ФИ, ФЧ, СТ-сп., СТ-ст., при этом отмечалось увеличение ЦИК. В группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи выявлено статистически достоверное снижение ФНОα, ИНФγ, увеличение количества ЦИК.

Таблица 3

Состояние гуморального звена системы иммунитета у пациентов основной группы и группы сравнения на пятые послеоперационные сутки (M ± m)

Показатели, единицы измерения	Результаты в группах		
	основная (n=39)	сравнения 1 (n=17)	сравнения 2 (n=28)
1	2	3	4
IgA, г/л	1,3 ± 2,2	1,3 ± 2,2	1,3 ± 2,2
IgG, г/л	2,3 ± 3,4*	6,3 ± 3,4	6,3 ± 3,4

1	2	3	4
IgM, г/л	1,4 ± 1,3*	2,4 ± 1,3	2,4 ± 1,3
IgE, г/л	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,3
Общее количество комплемента, МЕ/мл	115 ± 1,4*	221 ± 2,4	221 ± 2,4
С3 – фракция комплемента, г/л	8,5 ± 1,6*	12,5 ± 1,6	12,5 ± 1,6
С4 – фракция комплемента, г/л	0,05 ± 1,3*	0,18 ± 1,3	0,18 ± 1,3
С1-инг. нг/мл	220,4 ± 2,4	220,4 ± 2,4	220,4 ± 2,4
ЦИК, у. е.	36 ± 1,8*	30 ± 1,4	30 ± 1,4
ФНОα, пг/мл	1,67 ± 2,2*	3,69 ± 2,2	2,89 ± 2,2*
ИЛ1β, пг/мл	2,89 ± 1,2*	5,94 ± 1,1	5,94 ± 1,1
ИЛ-6, пг/мл	0,22 ± 1,2*	1,48 ± 2,2	1,48 ± 2,2
ИЛ-8, пг/мл	26,1 ± 1,2	26,1 ± 1,2	26,1 ± 1,2
ИЛ-4, пг/мл	0,81 ± 1,1	0,81 ± 1,1	0,81 ± 1,1
ИЛ-10, пг/мл	25,6 ± 3,3*	29,8 ± 3,3	29,8 ± 3,3
ИЛ-2, пг/мл	0,08 ± 2,1	0,08 ± 2,1	0,08 ± 2,1
ИНФγ, пг/мл	1,02 ± 1,4*	4,02 ± 1,1	4,01 ± 1,1
Фактор Н, нг/мл	32,8 ± 2,3	32,8 ± 2,3	32,8 ± 2,3
ФИ, %	42,2 ± 1,1*	53,2 ± 1,1	53,2 ± 1,1
ФЧ, абс.	2,11 ± 2,1*	5,81 ± 2,1	5,81 ± 2,1
НСТ-сп., %	22,1 ± 1,2*	25,1 ± 1,2	25,1 ± 1,2
НСТ-ст., %	22,4 ± 1,3*	31,4 ± 1,3	31,4 ± 1,3

В первые послеоперационные сутки показатели гуморального иммунитета не изменялись и соответствовали данным, полученным до оперативного лечения. На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов с доброкачественными образованиями кожи происходило частичное восстановление показателей гуморального звена системы иммунитета. Зарегистрировано восстановление показателей ЦИК и ИНФγ, которые стали соответствовать данным в группе сравнения. Остальные показатели не изменялись. Однако показатели гуморального звена системы иммунитета у пациентов основной группы не изменялись (табл. 3).

На седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, отмечается восстановление всех показателей гуморального иммунитета, что проявляется увеличением значений таких показателей, как ФНОα, который стал соответствовать показателям группы сравнения. В группе пациентов с плоскоклеточным раком изменений не выявлено.

На десятые послеоперационные сутки в группе пациентов, оперированных по поводу доброкачественных образований кожи, изменений не получено, значение всех показателей соответствовало результатам, полученным на седьмые послеоперационные сутки и данным из группы сравнения. В группе пациентов, оперированных по поводу плоскоклеточного рака, зарегистрировано частичное восстановление значений таких показателей, как уровень IgG и IgM. Однако эти показатели оставались сниженными по сравнению со значениями в группе сравнения из относительно здоровых людей.

При изучении гуморального звена системы иммунитета в отдаленном послеоперационном периоде (18 мес.) существенных изменений не выявлено, все изучаемые показатели в обеих группах соответствовали результатам, полученным на десятые послеоперационные сутки.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты показали, что у пациентов с доброкачественными образованиями кожи в гуморальном звене системы иммунитета до начала оперативного лечения выявлено статистически достоверное снижение ФНОα, ИНФγ, увеличение количества ЦИК. После проведения оперативного лечения происходят следующие изменения: на пятые послеоперационные сутки восстанавливаются показатели ЦИК и ИНФγ, восстановление всех показателей гуморального иммунитета отмечается на седьмые послеоперационные сутки.

В группе пациентов с плоскоклеточным раком до начала операционного лечения в гуморальном звене системы иммунитета зарегистрировано снижение количества IgG, M а также общего количества комплимента, его С3- и С4-фракций, ФНОα, ИЛ1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИНФγ, ФИ, ФЧ, СТ-сп., СТ-ст. при этом происходит увеличение количества ЦИК. Частичное восстановление показателей гуморального звена системы иммуннитета зарегистрировано на десятые послеоперационные сутки, когда происходило частичное восстановление таких показателей, как уровень IgG и IgM. Однако значения этих показателей оставались сниженным по сравнению с данными группы сравнения из относительно здоровых людей. Изменений этих показателей не выявлено и в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы

1. В клеточном звене системы иммунитета у пациентов с плоскоклеточным раком кожи до проведенного оперативного лечения отмечается снижение как относительного, так и абсолютного числа лимфоцитов, несущих рецепторы CD16+, CD3+, CD4+, CD8+, которое

значительно увеличивалось на десятые послеоперационные сутки.

2. В гуморальном звене системы иммунитета у пациентов с плоскоклеточным раком кожи зарегистрировано снижение количества IgG, M, а так же общего количества комплемента, его С3- и С4-фракций, ФНОα, ИЛ1β,ИЛ-6,ИЛ-10, ИНФγ, ФИ, ФЧ, СТ-сп., СТ-ст., при этом отмечалось увеличение ЦИК. Частичное восстановление IgG, M происходит на десятые послеоперационные сутки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.Д., Ковалев Б.Н. Стратегия и тактика онкологической службы России на современном этапе // Российский онкологический журнал 2006. - №3. - С.4-7.
2. Гланцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи // Практическая онкология. – 2012. - №2. – С. 80-91.
3. Медведев А.Н., Чаленко В.В. Способы исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело - 1991. - №2. - С. 19-20.
4. Тоталян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Мед.иммунология. 1999. - №1 (5). – С. 21-43.
5. Mancini J., CarhjonaraA.O., HeremansHeremans Y. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // – Inf. J. Immunochemistry. - 1965. - №2. – P. 235 – 254.
6. Караулов А.В. Клиническая иммунология - М.: Медицина, 2008. - 40 с.
7. Виксман М.Е., А.Н. Маянский Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитрсинеготетразолия.: Методические рекомендации – Казань, 1979.

ПОСТУПИЛА 04.05.2014

УДК 616.831-005.1-07

Т.В. Мироненко[1], Л.В. Яковлева[1], Р.В. Канивец[2]

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

[1]Луганский государственный медицинский университет,
кафедра нервных болезней с нейрохирургией,
91000, Украина, Луганск, кв. 50 лет Обороны Луганска, 1. E-mail: pecilia@bk.ru
[2]Луганская городская поликлиника № 10,
91045, Украина, Луганск, ул. 30-летия Победы, 1б.

Цель: определение диагностического значения плазменного гомоцистеина и холестерина фракций липопротеидов на динамику неврологических расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы: обследовано 70 пациентов, перенесших ишемический инсульт давностью 1-4 месяца, и 20 лиц контрольной группы с атеросклеротической энцефалопатией I ст. При наблюдении за пациентами были использованы клинико-неврологические, нейровизуализационные, лабораторные и статистические методы исследования.

Результаты: в структуре выявленных неврологических симптомов превалировала вегетативная дисфункция наряду с очаговым неврологическим дефицитом. У всех пациентов отмечалось повышение содержания в крови ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ИА, ГЦ в сравнении с показателями контрольной группы ($p<0,001$).

Заключение: в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта определяется повышение в крови уровня общего холестерина, ХС липопротеидов низкой плотности и ХС липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, что сочетается с ростом плазменного гомоцистеина. Установлена прямая корреляционная связь между индексом атерогенности крови и плазменным уровнем гомоцистеина; уровнем гомоцистеина крови и уровнем ХС липопротеидов низкой плотности у пациентов, что имеет определённое диагностическое и, возможно, прогностическое значение.

Ключевые слова: ишемический инсульт, гомоцистеин, липиды крови.

T.V. Myronenko[1], L.V.Yakovlieva[1], R.V. Kanivets[2]

DIAGNOSTIC VALUE OF HOMOCYSTEINE AND INDICATORS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

[1]Lugansk State Medical University,
Department of Nervous Diseases with neurosurgery;
1 m. 50 years of Defense Lugansk, Lugansk, Ukraine, 91000. E-mail: pecilia@bk.ru
[2]Lugansk city hospital № 10
1b 30th anniversary of Victory, Lugansk, Ukraine, 91045.

Purpose: to evaluate the diagnostic value of plasma homocysteine and lipoprotein cholesterol fractions in dynamics of neurological disorders in the(не нужно) early recovery period of ischemic stroke.

Materials and Methods: 70 patients with ischemic stroke prescription of 1-4 months and 20 control subjects with atherosclerotic encephalopathy I st were examined. Methods of observation of patients included some clinical, neurological, neuroimaging, laboratory and statistical tests.

Results: the autonomic dysfunction and focal neurological deficitwere predominated in a structure of the revealed neurological symptoms. An increase of blood levels of total cholesterol, LDL, VLDL and IA, GC were registered in all patients in comparison with control group (p <0,001).

Summary: the study found out that in the early recovery period of ischemic stroke is determined by the increase in blood levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and very low density lipoproteins, triglycerides, atherogenic index, which is combined with an increase in plasma homocysteine. A direct correlation between the index of atherogenic blood and plasma homocysteine levels; homocysteine blood levels and low density lipoprotein cholesterol in patients which has a certain diagnostic and possibly prognostic value.

Key words: ischemic stroke, homocysteine, blood lipids..

Введение

Перед ангионеврологами стоят принципиальные задачи организации максимально эффективной и помощи пациентам не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ) [1,2]. Это обстоятельство диктует необходимость дальнейшего углублённого изучения механизмов патогенеза повреждения церебральных структур в ранние сроки после мозговых инсультов [3].

В последние годы большое внимание уделяется «новым» факторам риска [4,5], запускающим стойкие дисметаболические процессы в тканях, сосудистых стенках головного мозга. Среди них значимое место отводится гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая, по мнению ряда авторов, не только тесно связана с поражением сосудов внутренних органов и интракраниальных, но и способна предшествовать развитию церебральных сосудистых катастроф [6].

ГГЦ оказывает неблагоприятное влияние на механизмы сосудистой ауторегуляции и обмена липидов, а также на состояние коагуляционного потенциала крови [7]. Согласно данным литературы, ГЦ потенциирует агрегацию тромбоцитов, нарушает функциональную активность тканевого активатора плазминогена, способствует связыванию липопротеидов с фибрином, а также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов (антитромбин III и С-протеин) и отдельных факторов свёртывания – V, X и XII [8].

На сегодня остаются недостаточно изученными вопросы изменения показателей липидного обмена в динамике ИИ, его роль в сохранении неврологических нарушений в раннем восстановительном периоде заболевания [9].

В связи с этим, целесообразно изучение влияния концентрационных изменений гомоцистеина и липи-

дов крови на клиническое течение восстановительного периода ИИ, что позволит практикующим врачам прогнозировать исход заболевания и поэтому является актуальным.

Цель работы – определить диагностическое значение плазменного гомоцистеина и ХС фракций липопротеидов на динамику неврологических расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 70 пациентов в возрасте 54 - 70 лет (30 мужчин и 40 женщин) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (давность 1-4 месяца). У 48 больных ИИ был локализован в каротидном сосудистом бассейне, у 22 - в вертебро-базилярном. Диагноз ИИ верифицировался по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. В состав контрольной группы вошло 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с атеросклеротической энцефалопатией I ст. аналогичного возраста. Средний возраст пациентов основной группы составил 61,2 ± 7,8 лет, контрольной группы – 59,3 ± 5,8 лет.

Оценку неврологического статуса и динамику функционального восстановления неврологических расстройств оценивали при госпитализации больных и в процессе их лечения по шкале NIHSS и шкале Ренкина. ГЦ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Axis Homocysteine EL, производства Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology ParkDundee DD2, XA United Kingdom при поступлении в стационар и через 20 суток.

Исследование липидного обмена включало в себя определение уровня общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, индекса атерогенности. Уровень общего холестерина изучался по цветной реакции Либермана-Бухарда в модификации Abell et al.; содержание триглицеридов (ТГ) – с использованием компонентов реактивов фирмы «Лахема» Чехия; содержание ХС ЛПВП – по методике Burnstein and Samail в модификации А.Н. Климова; тестирование дислипидемий проводилось в соответствии с классификацией D. Friedrickson; содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле W.Freedwald, а индекс атерогенности - по А.Н. Климову (1984).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel, «Statistica». Для оценки разницы между показателями использовали параметрический критерий Стьюдента. Кроме того, были использованы и непараметрические методы, когда характер распределения показателей отличался от нормальных: для бинарных отличий – критерий x2, для сравнения двух независимых (несвязанных) групп – метод Манна-Уитни, зависимых групп – критерий знаков. При определении связей между показателями использовали корреляционно-регрессивный анализ (для параметрических данных – корреляцию Пирсона, для непараметрических данных – корреляцию Спирмена). Достоверной считали разницу показателей при $p < 0,05$. Результаты приведены в виде M ± m.

Результаты и обсуждение

Среди субъективных симптомов заболевания у пациентов основной группы превалировали жалобы на головную боль (54 - 77,1 %; p=0,03), головокружение (39 – 55,7 %; p=0,01), слабость в парализованных конечностях (51 - 72,8 %; p=0,04), шаткость при ходьбе (43 – 61,4 %), неустойчивое АД (64 – 91,4 %), боли в сердце (51 - 72,8 %), снижение памяти на текущие события (61 - 87,1 %), плохой сон (67 – 95,7 %), подавленное настроение (58 – 82,8 %) в сравнении с пациентами контрольной группы.

Среди объективных симптомов заболевания имели место мото-сенсорные расстройства (63 – 90 %), вестибуло-мозжечковый синдром (47 – 67,1 %), экстрапирамидная недостаточность (33 – 47,1 %), снижение функции краниальных нервов (66 – 94,3 %) ($p<0,05$) (которые регистрировались в 2 раза чаще в сравнении с контролем), вегетативная дисфункция (68 - 97,1 %), церебрастенический синдром (70 - 100 %), когнитивные расстройства лёгкой и умеренной выраженности (51 - 72,8 %).

Имеющиеся неврологические симптомы зависели от преимущественной локализации перенесенного ИИ, в их структуре превалировали функциональные изменения центральной нервной системы в виде вегетативной дисфункции и церебрастенического синдрома наряду с очаговым неврологическим дефицитом.

При проведении лабораторной диагностики были обнаружены следующие изменения. Уровень ГЦ у обследуемых контрольной группы составил 8,46 ± 0,82 мкмоль/л. У пациентов основной группы содержание ГЦ в раннем восстановительном периоде ИИ оказалось повышенным до 18,56 ± 2,1 мкмоль/л, по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Уровень плазменного ГЦ колебался в широких пределах от 8,6 до 23 мкмоль/л.

Более выраженная степень ГГЦ отмечалась у пациентов с тяжёлым неврологическим дефицитом и наличием комбинированных факторов риска ИИ в виде сочетания артериальной гипертензии с сахарным диабетом, церебральным атеросклерозом. В анамнезе у этих пациентов неоднократно наблюдались тромботические эпизоды – транзиторные ишемические атаки, инфаркт миокарда. Концентрация ГЦ, при этом, составила 21,6 ± 2,2 мкмоль/л ($p<0,001$) (табл. 1).

Результаты проведённого исследования также характеризовали более выраженную степень ГГЦ у лиц мужского пола, что, вероятно, связано с наличием у них факторов, благоприятствующих увеличению концентрации ГЦ, таких как: курение, злоупотребление алкоголем, диеты с высоким содержанием мясных и холестеринсодержащих продуктов. Однако у женщин, перенесших МИ, при лёгкой степени неврологического дефицита также регистрировалась тенденция к увеличению концентрации в крови уровня гомоцистеина ($p>0,05$), которая оказалась статистически достоверной, по мере возрастания степени выраженности постинсультных неврологических нарушений.

Таблица 1

Концентрация гомоцистеина в крови у пациентов в раннем восстановительном периоде ИИ

Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS	ГЦ (M±m), мкмоль/л		Контроль n=20
	при поступлении	на 20 сутки	
Лёгкая (5-6 баллов) n=22	10,9 ± 0,47 9,37 ± 0,31 p<0,05 p<0,05 p1>0,05	9,04 ± 0,42 8,93 ± 0,40 p<0,05 p<0,05 p1>0,05	8,46 ± 0,82
Средняя (7-10 баллов) n=28	17 ± 0,86 13,9 ± 0,73 p<0,001 p<0,05 p1<0,05	13,97 ± 0,83 9,81 ± 0,42 p<0,001 p>0,05 p1<0,05	
Тяжёлая (11-15 баллов) n= 20	20,6 ± 2,2 18,5 ± 2,0 p<0,001 p<0,001 p1>0,05	18,56 ± 2,1 16,2 ± 2,0 p<0,001 p<0,001 p1>0,05	

Примечание: в числителе - показатели гомоцистеина в крови у мужчин, в знаменателе – у женщин; – достоверность различий по отношению к контролю; p1- достоверность различий между мужчинами и женщинами.

При сравнении динамики исследуемого показателя гомоцистеина у женщин и мужчин в раннем восстановительном периоде достоверные отличия выявлены при умеренном неврологическом дефиците, при тяжёлой степени постинсультного дефекта, у лиц мужского и женского пола одинаково часто регистрировалась значимая гипергомоцистеинемия.

У всех пациентов в восстановительном периоде ИИ независимо от уровня его локализации отмечалось повышение содержания в крови ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и индекса атерогенности (ИА) в сравнении с показателями контрольной группы (p<0,001) (табл. 2). Высокие показатели ИА имели место у лиц мужского пола с тяжёлыми постинсультными неврологическими нарушениями.

Таблица 2

Показатели липидного обмена у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS	Основная группа n=70						Контроль n=20
	ОХС ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПОНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА	
Лёгкая (5-6 баллов) n=22	5,42±1 4,99±1,1	3,45±0,2 3,0±0,3	1,28±0,2 1,21±0,1	0,29±0,2 0,29±0,2	1,6±0,2 1,5±0,1	2,06±0,15 2,05±0,11	ОХС= 4,53±1,4 ХС ЛПНП= 2,95±0,8
Средняя (7-10 баллов) n=28	5,86±1* 5,97±1,3*	3,69±0,1 4,1±0,4*	1,15± 0,1 1,19±0,1	0,32±0,1* 0,33±0,1*	1,74±0,1 1,62±0,15	2,75±0,2*# 2,5±0,3	ХС ЛПВП= 1,35±0,4 ХС ЛПОНП= 0,28 ±0,1
Тяжёлая (11-15 баллов) n= 20	5,98±2* 5,93±2,2*	4,21±0,3**# 4,39±0,4**	1,05±0,2* 1,01±0,1*	0,46±0,2** 0,44±0,3**	1,83±0,3* 1,87±0,4*	3,39±0,23** 3,35±0,11**	ТГ= 1,38±0,2 ИА= 2,03±0,11

Примечание: в числителе - показатели липидного обмена у мужчин, в знаменателе – у женщин; ** -, * - достоверность различий по отношению к контролю при p<0,05 и p<0,001; # - достоверность различий между мужчинами и женщинами.

Отмечено достоверное увеличение ХС атерогенных липопротеидов в зависимости от тяжести неврологического дефицита. Наиболее информативна эта закономерность у обследованных больных со степенью тяжести неврологических расстройств по шкале NIHSS 12 баллов и более (p<0,01). При лёгкой степени неврологического дефицита исследуемые показатели ХС липопротеидов были слегка повышены (p>0,05).

Установлена прямая корреляционная связь между индексом атерогенности крови и уровнем гомоцистеина (r=0,97; p<0,001); гомоцистеином крови и показателем ХС липопротеидов низкой плотности (r=0,85; p<0,001) у пациентов с ИИ в раннем восстановительном периоде, эту взаимосвязь можно объяснить способностью ГЦ активировать атерогенез (рис. 1,2), что совпадает с данными литературы о роли умеренной гипергомоцистеинемии в поддержании дислипидемии [10].

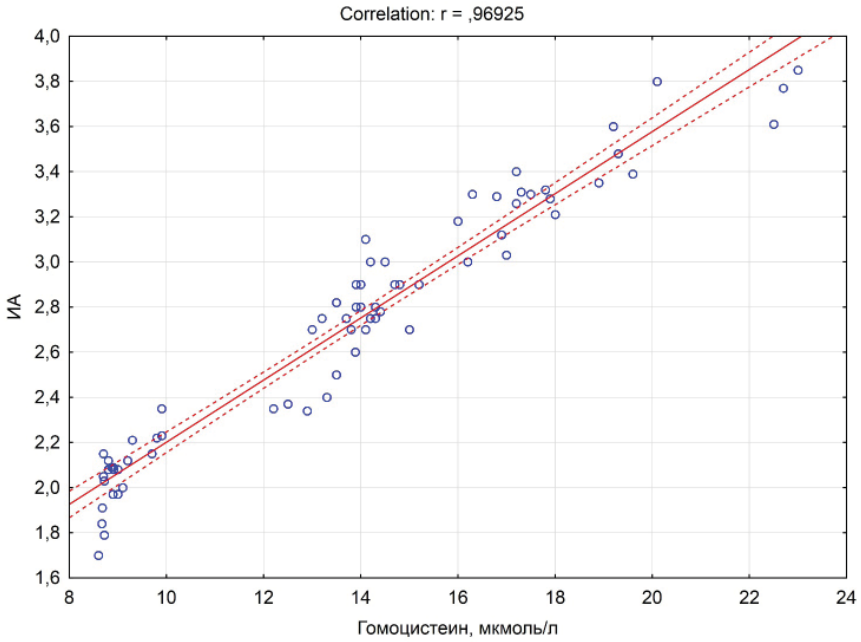


Рис. 1. Корреляционная связь гомоцистеина и индекса атерогенности.

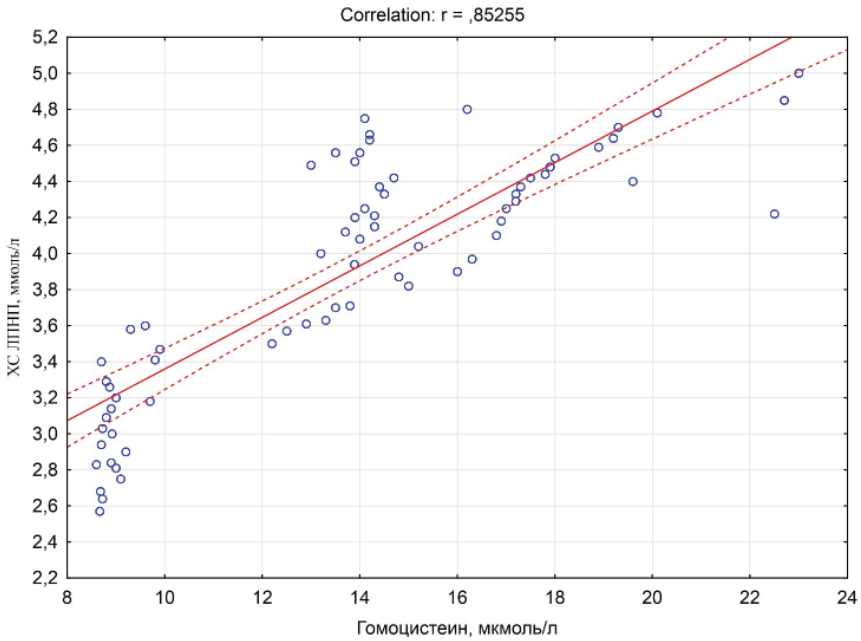


Рис. 2. Корреляционная связь гомоцистеина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Заключение

У пациентов, перенесших ИИ, установлено увеличение концентрации плазменного гомоцистеина и ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, индекса атерогенности (по сравнению с контролем), которые зависят от степени тяжести неврологического дефицита в восстановительном периоде, что имеет определённое диагностическое и, возможно, прогностическое значение.

Указанная тенденция особенно выражена у лиц, среди причинных факторов риска ИИ имеющих такие, как сочетание артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, которые существенно утяжеляют клиническое течение восстановительного периода заболевания.

Установлена прямая корреляционная связь между индексом атерогенности крови и плазменным уровнем ГЦ; уровнем гомоцистеина крови и уровнем ХС липопротеидов низкой плотности у пациентов, перенесших ИИ. Полученные лабораторные показатели отображают, в определённой степени, способность гипергомоцистеинемии повышать в крови и, возможно, эндотелиальных клетках концентрацию ХС липопротеидов низкой плотности и ХС липопротеидов очень низкой плотности, что ускоряет процессы атерогенеза.

Можно предположить, что ГГЦ неблагоприятно влияет на механизмы, регулирующие сосудистый тонус, липидный обмен, коагуляционный каскад.

Указанная информация обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова В.В. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение / В.В. Гудкова, Л.В. Стаховская, К.В. Шеховцова, В.И. Скворцова // Фарматека/ - №19 (134). - 2010. – С.12-15.
2. Мироненко Т.В. Избранные вопросы ангионеврологии / Т.В. Мироненко, Ю.Н. Сорокин, П.Д. Бахтояров //Луганск, 2008. - 286 с.
3. Ciaccio M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Therap. And Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 219-224.
4. Perna A.F. Homocysteine and oxidative stress / A.F. Perna, D. Ingrosso, N.G. De Santo // Amino Acids. — December 2006. — Vol. 25, Issue 3–4. — P. 409-417.
5. Freiberg J.J. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population / J. Freiberg, A. TybjaergHansen, J. Jensen, B. Nordestgaard // JAMA. — 2008. — Vol. 300. — P. 21422152.
6. Зозуля І.С. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку та перебігу ішемічного інсульту / І.С. Зозуля, В.І. Шевчук, Г.В. Безсмертна. – К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупіка, 2011. – С. 34–36, 124-125.
7. Филимонов Д.А. Взаимоотношения гомоцистеина с системой гемостаза и возможности медикаментозной коррекции у пациентов с цереброваскулярной патологией и факторы риска её развития / Д.А. Филимонов, С.К. Евтушенко, Д.Ш. Дюба, В.А. Симонян // Український вісник психоневрології - 2012. - Т.20, № 3 (72). – С. 147.
8. Colivicchi F. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke / F. Colivicchi, A. Bassi, M. Santini, C. Caltagirone // Stroke. — 2007. — Vol. 38(10). — P. 26522657.
9. Кузнецов В.В. Состояние церебральной гемодинамики, биоэлектрической активности головного мозга и липидного спектра крови у больных пожилого возраста, перенесших мозговой инфаркт в каротидном бассейне / В.В. Кузнецов, Ф.В. Юрченко, Д.В. Шульженко, Т.В. Зазгарская // Психічне здоров'я. – 2009. – №1 (22). –С. 4–14.
10. Евтушенко С.К. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) / С.К. Евтушенко, Д.А. Филимонов // Международный неврологический журнал. – 2013. - № 7 (61). – С. 19–30.

ПОСТУПИЛА 09.05.2014

УДК 616.988 574 : 614.4

Э.А. Москвитина[1], М. В. Забашта[1], Н.Л. Пичурина[1], И. В. Орехов[1], В.И. Адаменко[1], Д.А. Феронов[1], А.В. Забашта[1], И.В. Дворцова, Л.М. Веркина[1], В.А. Миноранский[2], М.Ю. Соловьев[3], Г.В. Айдинов[4], М.М. Швагер[4], К.С. Гайбарян[4], Т.В. Мазрухо[4], М.В. Говорухина[4]

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]Ростовский-на-Дону противочумный институт
344002, Россия, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru
[2]Южный федеральный университет,
Кафедра зоологии.
344006, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42.
[3]Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области
344019, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 18 линия, 17.
[4]Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области
344019, Россия, Ростов-на-Дону, 7-я линия, 67.

Цель: изучение лихорадки Западного Нила (ЛЗН) с оценкой результатов экологического, эпизоотологического мониторинга и эпидемических проявлений инфекции.

Материалы и методы: на антиген вируса Западного Нила (ЗН) исследованы 5754 экз. (4187 проб суспензий головного мозга) птиц 90 видов 15 отрядов; 4135 экз. (1038 проб суспензий головного мозга) млекопитающих 17 видов; 46113 экз. (2081) комаров 18 видов; 13883 экз. (1588) имаго клещей шести видов и другие (2001-2013 гг.).

Материалы и методы: иммунносерологический, эпидемиологический анализ.

Результаты: определены территории риска при ЛЗН с учетом экологии птиц, охарактеризована фауна комаров семейства Culicidae, выявлены экологические связи вируса ЗН с птицами, комарами, клещами и млекопитающими. Определен ареал вируса Западного Нила. Проведено эпизоотолого-эпидемиологическое районирование Ростовской области с определением территорий, различных по степени риска инфицирования населения вирусом ЗН.

Выводы: полученные результаты свидетельствуют о формировании природного и антропоургических очагов ЛЗН.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, Culicidae, природный очаг, ареал, эпизоотолого-эпидемиологическое районирование.

E.A. Moskvitina[1], M.V. Zabashta[1], N.L. Pichurina[1], I.V. Orekhov[1], V.I. Adamenko[1], D.A. Feronov[1], A.V. Zabashta[1], I.V. Dvortsova[1], L.M. Verkina[1], V.A. Minoransky[2], M.Yu. Solovyev[3], G.V. Aidinov[4], M.M. Shvager[4], K.S. Gaibaryan[4], T.V. Mazrukho[4], M.V. Govorukhina[4]

ECOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF WEST NILE FEVER IN THE ROSTOV REGION

[1]Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of the Federal Service on Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare of the Russian Federation.
117/40 M. Gorky St., Rostov-on-Don, Russia,344002. E-mail: plague@aaanet.ru
[2]South Federal University,
Department of Zoology.
105/42 B. Sadovaya St., Rostov-on-Don, Russia, 344006.
[3]Department of the Federal Service on Supervision in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region
17 18th Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344019.
[4]Centre of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region
67 7th Liniya St., Rostov-on-Don, Russia, 344019.

Purpose: The study of the West Nile Fever (WNF) with the estimation of results of ecological/epizootological monitoring and epidemic manifestations of infection.

Materials and methods: investigations for the presence of antigen of WN virus were carried out on 5754 specimen (4187 samples of brain suspensions) of birds belonging to 90 species, 15 orders; 4153 specimen (1038 samples of brain suspensions) of 17 species of mammals; 46113 specimen (2081) of 18 species of mosquitoes; 13883 specimen (1588) of imago ticks of six species, and others (2001-2013). Methods used: enzyme-linked immunosorbent assay, epidemiological analysis.

Results: the territories of risk for WNF were defined with regard to bird ecology, fauna of mosquitoes of Culicidae family was characterized, the ecological linkages of WN virus with birds, mosquitoes and mammals were defined. The area of habitation of West Nile (WN) virus was determined. Epizootological/epidemiological zoning of the Rostov Region was carried out with identification of territories, differing by the degree of risk of population infection with WN virus.

Summary: The results obtained can serve the evidence of formation of natural and anthropurgic foci of WNF.

Key words: West Nile fever, Culicidae, natural focus, area of habitation, epizootological/epidemiological zoning.

Введение

В течение последних десятилетий в мире, в том числе в России, отмечены крупные вспышки и спорадическая заболеваемость лихорадкой Западного Нила [1]. В соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.), лихорадка Западного Нила может вызывать чрезвычайную ситуацию в области национального здравоохранения, имеющую международное значение. Эпидемиологическая значимость лихорадки определяется тяжестью клинического течения с поражением центральной нервной системы и летальностью от 2 до 14 %, большим удельным весом инаппарантных форм инфекции с вирусемией, отсутствием средств специфического лечения и профилактики, наличием эндемичных территорий в странах Азии и Африки [1].

В настоящее время отмечены расширение ареала вируса Западного Нила и активизация природных очагов этой арбовирусной инфекции. Данные серологического мониторинга свидетельствуют о наличии иммунной прослойки к вирусу ЗН среди населения в ряде субъектов Российской Федерации, в том числе в тех, где не зарегистрирована заболеваемость [1]. Проблема лихорадки Западного Нила является актуальной для Южного федерального округа (Волгоградская, Астраханская, Ростовская области, Краснодарский край, Республика Калмыкия) в связи с имевшими место крупными вспышками и регистрацией спорадической заболеваемости [1, 2]. Географическое положение Ростовской области на трансконтинентальных путях пролета птиц, природно-климатические условия, различные виды ландшафтов, наличие естественных и искусственных водоемов, околоводных биотопов, благоприятных для массового скопления авифауны, обитания кровососущих комаров и их репродукции свидетельствуют о возможности существования потенциальных носителей, переносчиков и резервуара вируса ЗН.

Материалы и методы

В работе использованы материалы эпизоотологических обследований в 41 районе и 15 городах Ростовской области, в том числе на стационарах многолетнего наблюдения (2000-2013 гг.). Изучение видового состава, динамики численности и особенностей пространственного распределения птиц и млекопитающих (мышевидных грызунов) – носителей вируса ЗН, комаров и иксодовых клещей – кровососущих переносчиков – осуществляли на стационарах многолетнего наблюдения: в дельте Дона, в классической ее части с сохранившимися природными биоценозами, переходной и антропогенной (Азовский, Мясниковский, Неклиновский районы) и пойме Дона (г. Ростов-на-Дону, Аксайский район), пойме р. Маныч (Багаевский район), на урбанизированных территориях, прилегающих к Веселовскому водохранилищу (Веселовский район) и озеру Маныч-Гудило (Орловский район), а также на других территориях с учетом деления территории Ростовской области на Доно-Донецкую и Доно-Сало-Манычскую провинции [3].

На антиген вируса ЗН исследованы 5754 экз. (4187 проб суспензий головного мозга) птиц 90 видов 15 отрядов; 4135 экз. (1038 проб суспензий головного мозга) млекопитающих 17 видов; 46113 экз. (2081) комаров 18 видов, 13883 экз. (1588) имаго клещей шести видов; 111 (5) экз. гамазовых клещей, снятых с птиц, из их гнезд и с млекопитающих; 198 экз. (6) мошек (сем. Simulidae), 4 экз. (1) мух-кровососок. В работе использованы метеорологические данные ГО «Ростовского-на-Дону Центра гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды» о среднемесячных температурах воздуха с апреля по октябрь (2000-2010 гг.).

При эпидемиологическом анализе заболеваемости ЛЗН использованы данные из разработанной «Анкеты для сбора данных у перенесших ЛЗН», включающей сведения из карт эпидемиологического обследования очагов (учетная форма 357/У) и историй болезни. Для изучения иммунной прослойки среди населения совместно с сотрудниками ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» исследовано 3228 сывороток крови доноров на наличие IgG к вирусу ЗН (2000-2004; 2007-2010 гг.).

Сбор и учет кровососущих комаров и иксодовых клещей проводили согласно действующим методическим документам [4]. Определение видового состава комаров, иксодовых клещей, птиц и млекопитающих осуществляли с учетом определителей [5, 6, 7, 8, 9]. Для выявления антигена вируса ЗН в пробах из полевого материала использован иммуноферментный анализ (ИФА) в «сэндвич»-модификации с тест-системой производства института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, а также набор реагентов «ВектоНил-Ag». Учет результатов осуществляли с помощью спектрофотометра Titertec Multiscan Plus MK II с учетом оптической плотности при длине волны 450 нм. Для определения специфических IgG в сыворотках крови обследуемого населения использован ИФА, набор реагентов «ВектоНил - IgG».

Эпидемиологический анализ заболеваемости проведен с использованием традиционных методов. Для изучения особенностей территориального распределения больных

ЛЗН применен критерий «плотность инфекции» (число больных/площадь территории х 1000). При районировании Ростовской области для определения административных районов, различных по степени эпидемической опасности инфицирования населения возбудителем ЛЗН, использовали следующие показатели и данные: показатель заболеваемости на 100 тыс. населения (0/0000); показатель «плотность инфекции»; положительные находки антигена вируса ЗН в пробах от птиц, комаров, иксодовых клещей, снятых с КРС и собранных в открытых стациях, млекопитающих (мышевидные грызуны); положительные результаты на наличие IgG в сыворотках крови доноров при изучении иммунной прослойки среди населения. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере IBM Pentium IV в программах MS Office XP с использованием программы Excel 7.0.

Результаты и обсуждение

Ростовская область расположена на Восточно-Европейском пути пролета птиц из стран Азии и Африки. По данным маршрутных учетов в природных и антропогенных биоценозах дельты Дона и прилегающих к ней антропогенных биоценозах в пойме р. Дон выявлено 119 видов птиц 15 отрядов (87 гнездящихся и 32 пролетных вида), в том числе мигрантов – 77; лимнофилов – 59; потенциальных носителей вируса ЗН (на основании данных литературы о выделении вируса, антител к нему, антигена) – 47 (большой баклан, цапли, чайки, утки, лысуха и др.). В антропогенных биоценозах поймы Дона, рекреационных зонах города Ростова-на-Дону и на территориях жилой застройки учтено 107 видов птиц 15 отрядов (78 гнездящихся и 29 пролетных видов), среди них – 67 мигрантов; 41 лимнофил; 40 видов потенциальных носителей вируса ЗН (врановые, голуби, чайки, цапли, лысуха, кряква и др.). В природных биоценозах в пойме Маныча, переходящих в антропогенные на территориях, прилегающих к Веселовскому водохранилищу, где проходит крупная миграционная трасса авифауны, учтено 128 видов птиц 14 отрядов (96 гнездящихся и 32 пролетных вида), в том числе мигрантов – 86; лимнофилов – 60; потенциальных носителей вируса ЗН – 47 (кряква, красноголовая чернеть, чирок-трескунок, лысуха и др.). На стационарном участке заповедника «Ростовский» и в его охранной зоне, прилегающей к оз. Маныч-Гудило, учтен 131 вид птиц 15 отрядов (83 гнездящихся и 48 пролетных видов), из них мигрантов – 75; лимнофилов – 63; потенциальных носителей вируса ЗН – 43 (кулики, крачки, чайки и др.). Установлено, что в природных и антропогенных биоценозах многочисленны виды птиц синантропного комплекса: грач, серая ворона, сорока, обыкновенный скворец, полевой и домовый воробьи, сизый голубь и другие.

При изучении экологии орнитофауны выявлено, что весенний прилет птиц на гнездовье начинается в феврале-марте и продолжается до мая. С учетом этого они разделены на ближних мигрантов, зимующих в Азово-Черноморском регионе, Средиземноморье (большие бакланы, поганки, цапли, чайки, утки, гуси, грач и др.) и дальних (некоторые виды цапель, чаек, крачки, мелкие воробьиные и др.) – на морских побережьях и внутренних водоемах Африки и Азии. Результаты экологического мониторинга птиц явились обоснованием для определения территорий риска, куда может быть занесен вирус ЗН. Это территории, расположенные в дельте и пойме Дона, пойме Маныча, а также урбанизированные территории, прилегающие к Веселовскому водохранилищу и озеру Маныч-Гудило, которые, в свою очередь, являются биотопами, благоприятными для кровососущих двукрылых.

Установлено, что фауна кровососущих комаров представлена 18 видами семейства Culicidae, относящимися к шести родам: Aedes, Anopheles, Culex, Culiseta, Coquillettidia, Uranothaenia. При оценке численности комаров выявлены полициклические виды, доминирующие в сборах, – Ae. caspius и Ae. vexans, обитающие в луговых, степных стациях, и субдоминирующие – Ae. flavescens, Ae. cinereus, Cx. modestus, Cx. pipiens, развитие которых приурочено к пойменно-болотным и древесно-кустарниковым стациям. Указанные виды комаров добыты в природных и антропогенных биоценозах Доно-Донецкой провинции (Мясниковский, Неклиновский, Каменский районы, г. Каменск-Шахтинский и др.), а также в Доно-Сало-Манычской провинции (города Ростов-на-Дону, Азов, Азовский, Аксайский, Багаевский, Веселовский, Орловский и другие районы) со степным типом ландшафта, интразональными луговыми и водными типами в пойме Северского Донца, дельте и пойме р. Дон, пойме р. Маныч. Малочисленными в сборах были Ae. cantans, Ae. communis, An. maculipennis; редкими – Ae. leucomelas, Ae. geniculatus, Ae. pulchritarsis, Ae. behningi, C. annulata, Coq. richiardii и Ur. unguiculata. При изучении сезонной динамики среднемноголетней численности комаров Culicidae в пойме Дона (зона рекреации Ростова-на-Дону) установлено, что максимум численности комаров р. Aedes приходился на июнь с повторным ростом численности в августе, в основном за счет полициклических видов (рис. 1).

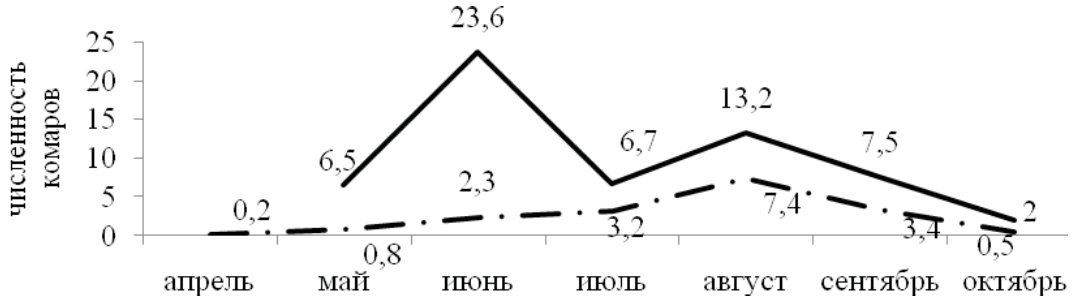


Рис. 1. Сезонная динамика среднемноголетней численности комаров р. Aedes и Culex. Ростов-на-Дону (пойма Дона), 2000-2013 гг.
р. Aedes **р. Culex**

Для комаров р. Culex характерно постепенное увеличение численности имаго в течение лета с максимумом в августе. Численность других видов комаров родов Anopheles и Coquillettidia при учетах была низкой – от 0,1±0,1 до 0,6±0,2 экз. При обследовании затопленных подвалов многоэтажных жилых домов в Ростове-на-Дону установлено обитание комаров Cx. pipiens f. molestus, которые могут сохранять вирус в межэпизоотический период.

В природных и антропогенных биоценозах выявлено семь видов иксодовых клещей пяти родов, в том числе пять видов – H. m. marginatum, H. scupense, D. marginatus, R. rossicus и I. ricinus – потенциальных переносчиков вируса ЗН. Выявлен 21 вид мелких млекопитающих, среди которых в циркуляцию вируса ЗН могут включаться заяц-русак, обыкновенная полевка, мышь лесная, мышь домовая и мышь полевая.

При изучении экологических связей вируса ЗН с птицами за период исследования антиген вируса ЗН выявлен в 0,4+0,11 % проб. При этом в природных биоценозах, в дельте Дона, маркеры вируса ЗН обнаружены в 14,3 % проб из мозга больших бакланов (2001 г.), в 12,5 % и 3,0 % проб от озерной чайки (2010 и 2012 гг.), в 9,1 % проб от сизой чайки (2010 г.), в 6,6 % проб от хохотуньи (2012 г.). В пойме р. Маныч инфицированными оказались птицы околоводного комплекса – речная крачка (33,3 %, 7,7 %, 6,3 % положительных проб, 2003, 2012 и 2013 гг.). Следует отметить, что 90 % крачек зимуют в Африке и за счет механизма хронического персистирования вируса ЗН в их организме могут осуществлять занос патогена с мест зимовок.

Циркуляция вируса ЗН выявлена среди птиц синантропного комплекса в природных и антропогенных биоценозах. Так, в дельте Дона маркеры вируса выявлены в 15,4 % проб от серой вороны (2006 г.); в пойме Дона, в Ростове-на-Дону – в 20,0 % проб от обыкновенного скворца (2010 г.) и в 8,3 % от полевого воробья (2012 г.). На урбанизированных территориях, прилегающих к Веселовскому водохранилищу, персистенция вируса ЗН установлена у грачей – 33,3 % и 16,7 % положительных проб (Веселовский и Багаевский районы, 2010 г.), а также в популяции обыкновенного скворца – 5,0 % (Багаевский район, 2013 г.).

При исследовании кровососущих комаров различных видов семейства Culicidae, собранных в антропогенных биоценозах поймы Дона, в зоне рекреации города Ростова-на-Дону, положительные результаты выявлены в 0,6+0,2 % проб. Установлено, что в циркуляцию вируса включаются комары Ae. vexans – 5,6 % положительных находок (2001 г.) и 6,6 % (2003 г.), Ae. caspius – 12,5 % (2003 г.) и 6,7 % (2012 г.), Ae. cinereus – 33,3 % (2007 г.) и Cx. pipiens – 13,3 % (2010 г.), а также An. claviger (2002 г.) и An. maculipennis (2010 г.) с положительными находками в единичных пробах. В 2012 году обнаружены маркеры вируса в 25,0 % проб от комаров An. maculipennis (Таганрог, Веселовский и Орловский районы) и в единичных пробах от комаров Cx. pipiens (Кагальницкий район); в 2013 году – в 12,5 % проб от комаров р. Anopheles (Мясниковский район, 2013 г.). Комары указанных видов могут питаться на птицах, обеспечивая функционирование паразитарной системы природного очага и передачу вируса по схеме «птица – комар – птица». В свою очередь, зараженные комары Ae. vexans, Ae. caspius, Ae. cinereus и Cx. pipiens выявлены в период сезонной активности ЛЗН, в июле-августе, обеспечивая реализацию трансмиссивного механизма передачи возбудителя в популяции населения по схеме «птица – комар – человек».

Антиген вируса ЗН выявлен в 0,3+0,1 % проб от клещей в антропогенных биоценозах: от R. rossicus – 16,6 %, в дельте Дона (2005 г.) и 2,5 %, в пойме Дона (2010 г.), а также – от H. m. marginatum – 25,0 %, снятых с КРС в Песчанокопском районе (2005 г.), и 10,0 %, снятых с грача в Аксайском районе (2013 г.). Положительные находки антигена вируса ЗН в пробах от клещей могут свидетельствовать об адаптации занесенной с птицами вирусной популяции и возможности сохранения ее в межэпизоотический период с учетом трансфазовой и трансовариальной передачи возбудителя.

Маркеры вируса ЗН выявлены в 0,7+0,2 % проб от мелких млекопитающих. Установлено, что в циркуляцию вируса ЗН включаются в антропогенных биоценозах, в дельте Дона, обыкновенная полевка – 11,1 % положительных проб (2005 г.), лесная мышь – 14,2 % (2011 г.) и малая белозубка (единичная положительная находка, 2011 г.); в пойме Дона – домовая мышь – 20,0 % и 33,3% (2010 г., 2012 гг.), лесная мышь (единичная находка, 2011 г.); на урбанизированных территориях, прилегающих к Веселовскому водохранилищу, лесная мышь – 16,7 % (2010 г.). Приведенные данные могут свидетельствовать о носительстве вируса у мышевидных грызунов, но нельзя исключить включение их в схему циркуляции «птица – комар – млекопитающие (мышевидные грызуны)» или «птица – клещ – млекопитающие (мышевидные грызуны)».

Таким образом, в результате экологического и эпизоотологического мониторинга установлены экологические связи вируса ЗН с птицами, комарами, клещами и млекопитающими, возможные схемы циркуляции вируса и формирование вторичных природных очагов в дельте Дона и антропоургических очагов в поймах рек Дон, Маныч и на территориях, прилегающих к Веселовскому водохранилищу, что, в свою очередь, явилось причиной выхода возбудителя в популяцию населения и как следствие – осложнения эпидемиологической ситуации.

В Ростовской области с 2000 по 2013 год зарегистрировано 208 больных ЛЗН, летальность – 0,48 %. Выявлено сохранение тенденции роста заболеваемости по прямолинейной линии тренда (относительно 2000 г.) со средним ежегодным темпом прироста – 2,9 % (рис. 2).

Больные ЛЗН зарегистрированы в 16 административных районах и 11 городах Ростовской области, что указывает на разлитой характер эпидемического процесса с преобладанием больных в городах – 164 (78,8 %). Это подтверждает одну из эпидемиологических особенностей этой лихорадки – преобладание городских жителей в общей структуре заболевших. Неоднородность распределения заболеваемости по территории подтверждается наиболее высокими показателями «плотности инфекции» в городах (Сальск – 67,114, 2006); Ростов-на-Дону – 123,386, 2010) по сравнению с сельскими административным районами, где значение показателей варьировалось от 0,286 (Сальский район, 2006- 2007 гг.) до 2,564 (Аксайский район, 2010 г.). Начиная с 2004 г., выявлено расширение нозоареала на север (Чертковский, Миллеровский районы), юг (Сальский и Песчанокопский районы), юго-восток (Орловский район) и юго-запад (Неклиновский район, г. Таганрог) области. В Ростове-на-Дону отмечена ежегодная регистрация больных ЛЗН, что обусловлено формированием антропоургического очага в пойме р. Дон.

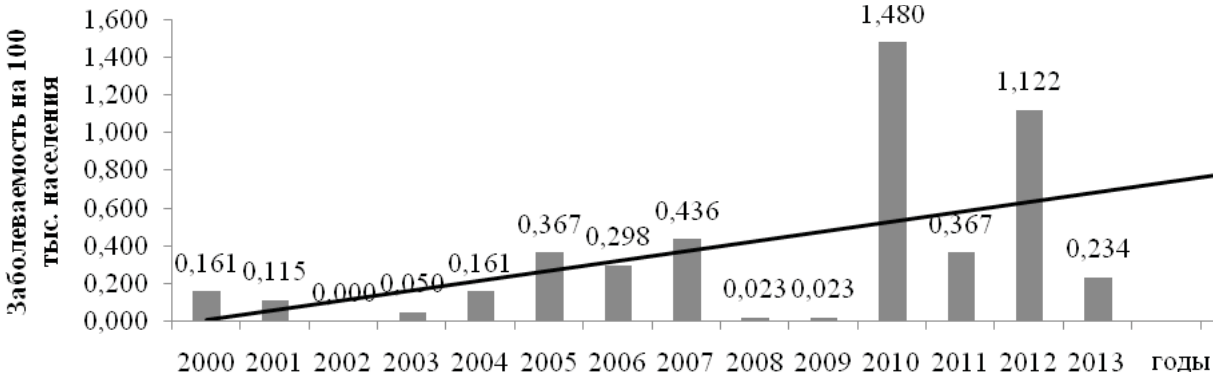


Рис. 2. Динамика заболеваемости лихорадкой Западного Нила. Ростовская область. 2000-2013 гг.
——— – тенденция прямолинейная

Установлено, что больных регистрировали с мая по октябрь с наибольшим удельным весом их в августе – 65,9 % (137 больных) и в сентябре – 22,1 % (46). Высокие показатели заболеваемости выявлены среди больных в возрастных группах 40-49 лет – 2,3500/0000, 50-59 лет – 2,5710/0000 и 60 лет и старше – 1,8860/0000. Вовлечение в эпидемический процесс лиц в возрасте от 20-29 до 50-59 лет может быть обусловлено, на наш взгляд, низким популяционным иммунитетом или отсутствием его среди указанных возрастных групп. Больные относились к различным социальным группам (пенсионеры, рабочие и служащие, школьники и студенты, водители, медработники, не работающие).

Следует отметить имевшую место крупную вспышку ЛЗН в 2010 году, когда с 15 июля по 22 сентября в Ростовской области было зарегистрировано 63 больных (показатель заболеваемости – 1,4800/0000) с одним летальным исходом (летальность – 1,59 %). В динамике заболеваемости установлены подъемы в I и II декадах августа. Реализация трансмиссивного механизма передачи возбудителя установлена у 90,5 % больных. Пик заболеваемости совпал с массовым выплодом комаров родов Culex и Aedes. При анализе среднемесячных температур воздуха в Ростове-на-Дону (2000-2010 гг.) установлено, что температуры воздуха в 2010 г. с мая (18,7 о С) по август (27,5 о С) превышали их значения за предшествующий период. Выявлены изменения сезонного хода численности кровососущих комаров, характеризующиеся смещением роста численности на более ранние сроки, что явилось, на наш взгляд, одной из причин активизации эпидемического процесса. Так, численность комаров Cx. pipiens – основного переносчика вируса ЗН – достигла максимума в июле, соответствуя среднемноголетним показателям августа – 7,4±3,2 экз., и продолжала оставаться на высоком уровне в августе – 6,2±2,6 экз. Установлена корреляция между показателями температуры воздуха и численностью комаров Cx. pipiens (r=0,83+0,14).

Наибольший удельный вес больных ЛЗН – 67,2 % выявлен в городе Ростове-на-Дону с инфицированием их на дачных участках, в зонах рекреации р. Дон, используемых для отдыха, купания и рыбной ловли. Лихорадка Западного Нила протекала у 44,4 % больных со стертой клинической формой заболевания; у 42,9 % больных – без поражения ЦНС и у 12,7 % – с поражением ЦНС.

По данным А.Е. Платонова и др. (2011 г.), при генотипировании штаммов вируса ЗН, циркулирующих на юге России, установлено, что вспышка 2010 г. была обусловлена вирусом ЗН II генотипа, идентичного ростовским штаммам 2004 г., что косвенно свидетельствует о формировании природного очага в Ростовской области.

При анализе результатов иммунносерологического обследования населения установлено наличие иммунной прослойки среди выборочных групп (доноров и др.) в 3,2+0,4 % (2000-2004 гг.) и 5,9+0,8 % (2007-2010 гг.). Превышение значений показателей иммунной прослойки среди населения в 2007-2010 гг. по сравнению с показателями 2000-2004 гг. ($t>1,97$, при $p<0,05$) указывает на увеличение инфицированности населения и является дополнительным признаком, подтверждающим циркуляцию вируса ЗН.

Нозоареал и ареал вируса (с учетом данных об обнаружении антигена вируса ЗН в пробах из мозга птиц, органов млекопитающих, от комаров и клещей и выявленной иммунной прослойки среди населения) включают 30 районов и 11 городов (2000-2013 гг.).

На основании данных о нозоареале и ареале вируса Западного Нила проведено эпизоотолого-эпидемиологическое районирование Ростовской области. В группу территорий высокого риска инфицирования включены 16 административных районов и 11 городов, где зарегистрированы больные ЛЗН с показателями заболеваемости от 0,0100/0000 до 4,1000/0000, показатель «плотность инфекции» варьировал от 0,286 до 123,386, выявлен антиген вируса ЗН в пробах от птиц, комаров, иксодовых клещей, млекопитающих и получены положительные результаты на наличие IgG (от 1,4+1,4 % до 24,5+5,9 %) среди выборочных групп населения. К территориям повышенного риска инфицирования отнесены 14 административных районов, где обнаружен антиген вируса ЗН в полевом материале и/или выявлено наличие иммунной прослойки среди обследуемых групп населения (от 0,9+0,9 % до 10,7+4,4 %). К территориям низкого риска инфицирования отнесены районы, где не установлена циркуляция вируса ЗН. Районирование Ростовской области по степени эпидемической опасности инфицирования населения лихорадкой Западного Нила направлено на совершенствование тактики эпидемиологического надзора с учетом установленных экологических связей вируса ЗН с птицами, комарами, иксодовыми клещами и млекопитающими, сезонов и биотопов их обитания.

Заключение

В результате проведенных исследований определен видовой состав, численность птиц, кровососущих членистоногих, мелких млекопитающих, в том числе потенциальных носителей и переносчиков вируса ЗН, установлены экологические связи вируса с птицами синантропного, водного и околоводного комплексов, кровососущими комарами, иксодовыми клещами и мелкими млекопитающими. На основании данных эколого-эпизоотологических обследований установлено формирование природного и антропоургических очагов лихорадки Западного Нила. Проанализированы эпидемические проявления ЛЗН с выявлением тенденции роста в динамике заболеваемости (2000-2013 гг.), ежегодной регистрацией вспышек и спорадической заболеваемости. Проведено эпизоотолого-эпидемиологическое районирование Ростовской области при лихорадке Западного Нила с определением территорий, различных по риску инфицирования населения, что направлено на реализацию задач эпидемиологического надзора и его совершенствование.

Прогноз по лихорадке Западного Нила в Ростовской области с учетом формирования природного и антропоургических очагов, расширения ареала вируса и нозоареала является неблагоприятным в плане возможного осложнения эпидемиологической ситуации, в том числе на территориях с потенциальными и реальными рисками инфицирования. Это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований по оптимизации эпидемиологического надзора за лихорадкой Западного Нила, совершенствованию профилактических мероприятий для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Путинцева Е.В., Антонов В.А., Смелянский В.П. и др. Особенности эпидемической ситуации по лихорадке Западного Нила в 2013 г. в мире и на территории Российской Федерации и прогноз ее развития в 2014 г. // Пробл. особо опас. инф. – 2014. – Вып. 2 – С. 33-39.
2. Москвитина Э.А., Забашта М.В., Пичурина Н.Л. и др. Лихорадка Западного Нила в Ростовской области: эколого-эпидемиологические особенности вспышки 2010 года // Пробл. особо опасн. инф. – 2011. – Вып. 4. – С. 31-35.
3. Хрусталев Ю.П., Смагина Т.А., Меринов Ю.Н. и др. Природа, хозяйство и экология Ростовской области. – Ростов-на-Дону, 2002. – 446 с.
4. Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней. МУ 3.1.3012–12. – М., 2012. – 31 с.
5. Гуцевич А.В., Мончадский А.С., Штакельберг А.А. Комары (Семейство Culicidae) //Фауна СССР. Насекомые двукрылые. – Л., 1970. – Т. 3, Вып. 4. – 384 с.
6. Филиппова Н. А. Иксодовые клещи подсемейства Amblyomminae // Фауна России и сопредельных стран. Паукообразные. – СПб, 1997. – Т. IV, Вып. 5. – 436 с.
7. Филиппова Н.А. Иксодовые клещи подсемейства Ixodinae // Фауна России и сопредельных стран. Паукообразные. – СПб, 1977. – Т. IV, Вып. 4. – 396 с.
8. Флинт В.Е., Мосалов А.А., Лебедева Е.А. и др. Птицы Европейской России. Полевой определитель. – М., Союз охраны птиц России, 2001. – 244 с.
9. Громов И. М., Ербаева М. А. Млекопитающие фауны России и сопредельных территорий: Зайцеобразные и грызуны. – СПб.: РАН, 1995. – 522 с.
10. Платонов А.Е., Карань Л.С., Шопенская Т.А. и др. Генотипирование штаммов вируса лихорадки Западного Нила, циркулирующих на юге России, как метод эпидемиологического расследования: принципы и результаты // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2011. – №2. – С. 29-37.

ПОСТУПИЛА 16.05.2014

УДК: 618.15-002-008.9

О.Г. Саркисян, Э.Г. Криволапова

ПЕРЕСТРОЙКА ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ АТРОФИЧЕСКИМ КОЛЬПИТОМ, НАХОДЯЩИХСЯ В ПОСТРЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ

Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра общей и клинической биохимии № 1.
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru

Цель: анализ ряда параметров углеводно-энергетического обмена ткани влагалища во взаимосвязи с жирнокислотным составом и активности Mg2+ и Ca2+-зависимых АТФ-аз женщин, больных атрофическим кольпитом в пострепродуктивном периоде.

Материалы и методы: исследована ткань влагалища 35 женщин (возраст 51 ± 2,8 лет), имеющих объективные признаки умеренной атрофии. Группа сравнения - 35 женщин (возраст 48 ± 3,6 лет) без патологической урогенитальной симптоматики. Исследована активность ферментов углеводно-энергетического обмена, активностьCa2+, Mg2+-зависимых АТФ-аз и жирнокислотный состав ткани.

Результаты: в ткани влагалища при атрофическом кольпите происходят изменения активности ферментов углеводно-энергетического обмена. На этом фоне отмечается увеличение количества ненасыщенных высших жирных кислот. Такие изменения сопровождаются увеличением активности Ca2+, Mg2+-зависимых АТФ-аз.

Выводы: при атрофическом кольпите формируется патогенетическая цепь, связанная с изменением направления различных метаболических путей, нарушением работы клеточных транспортных систем, приводящих к различным системным изменениям на клеточном уровне, которые могут быть связаны не только со снижением стероидогенеза, но и с нарушением гормонально-рецепторной передачи различных сигнальных систем.

Ключевые слова: атрофия, метаболизм.

O.G. Sarkysjan, E.G. Krivolapova

METABOLISM REBUILDING OF VAGINA TISSUESIN AT WOMEN WITH ATROPHIC COLPITIS IN POSTREPRODUCTIVE PERIOD

Rostov State Medical University,
Department of general and clinical biochemistry.
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru

Purpose: the analysis of carbohydrate-energetic metabolism of vaginal tissue taken in conjunction with estimation of interrelations between fatty acids composition and efficacy of Mg2+and Ca2+-dependent ATP-ase working at women with atrophic colpitis in postreproductive period.

Materials and methods: it was established the vaginal tissue of 35 women (age of 51 ± 2,8лет) with signs of light atrophia. The comparative group – 35 women (age of 48 ± 3,6лет) without pathologic urogenital symptoms. It was established the activity of enzymes of carbohydrate and energetic metabolism, the activity of Ca2+, Mg2+-dependent ATP-ase and composition of fatty acids of vaginal tissue.

Results: iIt was found the changes of enzymes of carbohydrate and energetic metabolism at atrophic colpitis. In this situation it was found the increasing of polyunsaturated fatty acids. This changes combines with increasing activity of Ca2+, Mg2+-dependent ATP-ase.

Summary: results of investigation suggest formation of pathogenic chain in atrophic colpitis. This chain binds with change of priority direction of different metabolic pathways, affection of cell transport systems work that lead to different system changes on cell level which may be connect not only with affection of steroidogenesis but also with disturbance in hormone-receptor sending of different signal systems.

Keywords: atrophy, metabolism.

Введение

Атрофические изменения слизистой влагалища остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, что объясняется существенным снижением качества жизни профессионально и творчески активных женщин в пострепродуктивном периоде. Уточнение патогенетических механизмов формирования атрофического процесса позволит выбрать наиболее правильные пути решения улучшения качества жизни у женщин данной возрастной группы.

Патогенез атрофического кольпита чаще всего связывают с эстрогенным дефицитом [1]. Эстрогенные рецепторы влагалища расположены в эпителии, строме и в миофибриллах гладкой мускулатуры. Поскольку в клетках стромы влагалища содержатся эстрогеновые рецепторы, коллаген, входящий в состав соединительной ткани влагалищной стенки, является эстрогенчувствительной структурой и обеспечивает эластичность вагинальной стенки. В результате, эстрогенный дефицит сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня ишемии различной степени, вследствие чего формируются процессы, которые могут быть предикторами атрофических изменений ткани влагалища [1].

Особый интерес представляют данные о том, что начальные проявления атрофии ткани влагалища могут возникать и у женщин, больных миомой матки, находящихся в пострепродуктивном периоде. Установлено, что патогенез лейомиомы связан с гиперэстрогенией, усилением обменных процессов во внутреннем слое миометрия, с формированием так называемых зон роста, располагающихся обычно вокруг тонкостенных сосудов, к которым непосредственно примыкают гипертрофированные гладкомышечные клетки [2]. В связи с этим, актуальным представляется анализ изменения метаболической перестройки обменных процессов в ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом и вклад этих изменений в процесс атрофии, который может формироваться вне зависимости от гормонального фона [1].Однако до настоящего времени в медицинской литературе полностью не представлена информация о роли молекулярных механизмов формирования атрофических изменений во влагалищной ткани.

Среди обменных процессов, протекающих во влагалищной ткани, углеводно-энергетический обмен находится под сложным нейрогуморальным контролем, а превращение гликогена в молочную кислоту зависит от состояния микрофлоры влагалища[1]. Ткань влагалища имеет ферментную систему, регулирующую распад глюкозы и дальнейшую утилизацию продуктов расщепления глюкозы и использования их для синтеза веществ неуглеводного характера. На работу транспортных систем влияет количество АТФ, которое синтезируется клеткой. Помимо этого, на работу транспортных систем влияют физико-химические свойства мембран, которые зависят от состава высших жирных кислот и уровня холестерина. Установлено, что фосфолипиды клеточных мембран (фосфолипиды и гликолипиды) содержат ненасыщенные жирные кислоты (ЖК), которые играют важную роль в обеспечении текучести мембран. В свою очередь, текучесть мембран влияет на передачу различных сигналов на клетки-мишени [3] и состояния мембранных рецепторов.

Нарушение функционального единства этих составляющих может явиться одной из причин дезинтеграции метаболизма влагалищной ткани и развития атрофического процесса вне зависимости от состояния гормонального фона.

Целью работы - выяснение роли изменений активности ферментов углеводно-энергетического обмена, состояния Mg2+и Ca2+-зависимых АТФ-аз и жирнокислотного состава влагалищной ткани в патогенезе формирования атрофического кольпита у женщин в пострепродуктивном периоде.

Материалы и методы

Клиническую группу составили 35 пациенток (средний возраст 51 ± 2,8 лет), имеющих объективные признаки умеренной атрофии слизистой влагалища.

Группа сравнения (контрольная группа) представлена 35 пациентками (средний возраст 48 ± 3,6 лет) без патологической урогенитальной симптоматики и признаков атрофии, проходивших оперативное лечение в гинекологической клинике. В этой группе из обследованных методом ультразвукового сканирования были исключены пациентки с органической патологией (миома матки, эндометриоз, киста яичника и др.). Все исследования проводились у пациенток в пострепродуктивном периоде.

Методами диагностики вагинальной атрофии явились морфологическое исследование (определение карипикнотического индекса (КПИ) и морфология), определение pH вагинального содержимого (pH индикаторы Нео-Пенотран форте фирмы BayerHealthCare) и гистологических срезов, окрашенных рутинным способом и импрегнация серебром, микробиологическое исследование [4].

Для определения тяжести атрофического процесса во влагалище использовались кольпоцитологические методы исследования: определение значения зрелости вагинального эпителия, подсчет индекса вагинального здоровья, изучение вагинального микроценоза. Диагноз умеренной атрофии слизистой влагалища определялся по следующим признакам: средняя эластичность вагинальной стенки, характер транссудата – поверхностный белый, pH – 5.1-5.5, кровоточивость при соскабливании, минимальная влажность [1].

В гомогенате ткани влагалища определяли следующие показатели: активность ферментов–гликогенфосфорилазы (КФ 2.4.1.1.), фосфогексоизомеразы (ФГИ) (КФ 5.3.1.9.), гексокиназы(КФ2.7.1.1.),глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.49), сукцинатдегидрогеназы(СДГ) (КФ 1.9.3.1.), цитохромоксидазы(ЦХО) (КФ 1.9.3.1.), Ca2+-зависимой иMg2+-зависимой АТФ-аз (КФ 3.6.1.4);а также концентрацию пировиноградной (ПВК) и молочной кислот общепринятыми спектрофотометрическими методами.

Спектр жирных кислот липидов был изучен хромотографическим методом.

Идентификацию жирных кислот осуществляли с использованием внутренних стандартов и меток-свидетелей. Полученные результаты выражали в процентном соотношении отдельных жирных кислот к их общему количеству [5].

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ Statistica 6.1. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p<0.05$ [6].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования изложены в таблицах 1,2.

Известно, что основным метаболическим путем влагалищной ткани является синтез и распад гликогена. В связи с этим проанализирована роль параметров углеводно-энергетического обмена в формировании молекулярных механизмов возникновения атрофического процесса в ткани влагалища.

Результаты исследования показали (табл. 1), что у женщин, больных атрофическим кольпитом, в ткани влагалища достоверно снижена активность гликогенфосфорилазы на 52,25%, что свидетельствует о снижении вовлечения гликогена в обменные процессы. Однако на этом фоне отсутствуют достоверные изменения активности фермента гексокиназы, что отражает сохранение темпа образования глюкозо-6-фосфата.

Таблица 1.

Показатели углеводно-энергетического обмена в ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения M±m	Атрофия M±m	p
СДГ [нмоль/мг белка]	18,6±0,24	9,35±0,18	<0,001
ЦХО [нмоль/мг белка]	0,248±0,0038	0,156±0,0035	<0,001
Фосфогексоизомераза[мкмоль/мг белка]	0,267±0,0062	0,696±0,011	<0,001
Фосфорилаза[мкмоль/мг белка]	2,040±0,032	0,973±0,033	<0,001
Лактат[мкмоль/мг белка]	0,458±0,016	0,257±0,0090	<0,001
ПВК [мкмоль/мг белка]	0,079±0,0021	0,116±0,0017	<0,001
Гексокиназа х 105 [мкмоль/мг белка]	0,171±0,0121	0,172±0,0119	>0,5
Глюкозо-6-фсфатдегидрогиназа [мкМ/мг белка]	1,27±5,42×10-2	1,75±7,54×10-2	<0.001

Примечание: p – значимость различий между группой женщин, больных атрофическим кольпитом и группы сравнения

Следует отметить, что активность фермента ФГИ, обеспечивающего дальнейшее превращение глюкозы по пути гликолиза, достоверно увеличивается на 160%.

Обращает на себя внимание активация начальных этапов пентозофосфатного пути (ПФ-путь), о чем свидетельствует достоверное увеличение фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы на 27,43%.

В атрофичной ткани нарушается соотношение конечных продуктов гликолиза. Так, достоверно увеличивается на 53,1% содержание ПВК, тогда как концентрация молочной кислоты снижается на 43,9%. Однако при увеличении концентрации ПВК активность СДГ резко снижена на 49,85%. На этом фоне регистрируется снижение активности конечного фермента дыхательной цепи ЦХО на 37,1%. Эти результаты могут отражать угнетение тканевого дыхания и снижение энергопродукции. На основании изложенных данных следует сделать заключение о том, что при формировании атрофического процесса происходит изменение активности ферментов, регулирующих соотношение основных энергетических циклов - гликолиза и ПФ-пути в сторону использования глюкозы-6-фосфата в ПФ-пути. Активация ПФ-пути может быть интерпретирована как явление суперкомпенсации, что особенно четко проявляется в условиях ингибирования СДГ участка дыхательной цепи. Известно, что чем выраженнее патологический процесс, тем больше вероятность ингибирования СДГ и ПФ-путь берет на себя функции поставщика восстановленных эквивалентов никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН2).

Обсуждая полученные данные, следует учитывать, что активность гликоген-фосфорилазы регулируется не только концентрацией субстрата, то есть уровнем гликогена, а также и другими факторами, например, гормональными и функциональными потребностями (адреналином или мышечными сокращениями). Это позволяет предположить то, что в атрофичной ткани могут происходить системные перераспределения, которые определяются изменением приоритета метаболических путей как на уровне нейрогуморальной регуляции так и функциональным состоянием самого организма. Резкое повышение активности фермента гликолиза – ФГИ, ответственного за превращение глюкозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат свидетельствует о том, что в клетке образуется достаточное количество фруктозо-1,6-дифосфата, необходимого для активации гликолиза как основного источника АТФ в атрофичной ткани. На этом фоне параллельно усиливается функционирование фермента-глюкозо-6-фосфатдегидрогиназы. Как уже отмечалось выше, активация этого фермента свидетельствует об усилении скорости ПФ-пути, как альтернативного окисления глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконолактон. Такой характер изменений в атрофичной ткани может отражать ход адаптивных реакций, направленных на генерацию высоких концентраций НАДФН2, который используется в восстановительных процессах, в частности, для восстановления окисленного глутатиона, поддержания функционально активных клеток, сохранения морфологической специфики ткани в условиях формирующейся атрофии. С другой стороны накопление НАДФН2 характерно для развития тканевого восстановительного потенциала клетки. В тоже время увеличение НАДФН2 способствует активации липогенеза[7], что подтверждено увеличением количества полиненасыщенных жирных кислот и холестерина в ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом.

Результаты и обсуждение

В ткани влагалища женщин группы сравнения было определено 18 высших жирных кислот: лауриновая (12:0), миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пентадекаеновая (15:1), пальмитиновая (16:0), пальмитолеиновая (16:1), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1),стеариновая (18:0), олеиновая (18:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахиновая (20:0), эйкозаеновая (20:1), эйкозадиеновая (20:2), эйкозатриеновая (20:3), арахидоновая (20:4).

Жирнокислотный состав ткани влагалища при атрофическом кольпите имеет достоверные отличия, касающиеся таких жирных кислот, как миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пальмитиновая (16:0), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахиновая (20:0). Установлено достоверное увеличение ($p<0,05$) количеств миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линоленовой (18:3), арахиновой (20:0) кислот соответственно на 43%, 22%, 239%, 27%, 456%, 203%, 486% и 131% в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом. Снижается количество пентадекаеновой (15:1) и линолевой (18:2) жирных кислот соответственно на 47% и 30%. Такое изменение содержания жирных кислот в атрофичной ткани относительно контрольной группы может рассматриваться как адаптация клеток в связи с нарушением их метаболических функций и свойств мембраны. Изменение состава жирных кислот в атрофичной ткани, очевидно, приводит к изменению физико-химических характеристик клеточных, ядерных, митохондриальных и других мембран. Это может сопровождаться, прежде всего, нарушением работы сигнальных систем, изменением соотношения оттока и притока среди продуктов клеточного метаболизма, изменением работы транспортных систем. Такие нарушения на молекулярном уровне могут являться одним из предикторов формированию атрофических изменений во влагалищной ткани.

Согласно полученным раннее данным, в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом, содержание холестерина увеличивается на 45,8% [8], что указывает на изменение текучести мембран, нарушение их свойств и разобщение работы транспортных и сигнальных систем.

Известно, что жирные кислоты входят в состав фосфолипидов биологических мембран и влияют на их микровязкость [9]. С одной стороны, повышение уровня полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на фоне повышения шиффовых оснований (ШО) на 60,86% [8] позволяет думать о том, что клетка адаптивно «пытается» сохранить текучесть биологической мембраны для облегчения работы транспортных систем и рецепторного аппарат. Однако наличие большого количества ПНЖК может приводить к изменению структуры мембраны и даже формы клетки, а также служить субстратом для протекания перекисного окисления липидов (ПОЛ) [10]. С другой стороны, изменение жирнокислотного состава приводит к нарушению транспортной и сигнальной функции мембран. Известно, что одним из этапов механизма передачи гормонального сигнала в клетку происходит при участии гормонсвязывающего гликопротеина крови – транскортина, - а также альбумина специализированными участками клеточной мембраны [3].Можно предположить, что такой комплекс альбумин-транскортин-стероидный гормон содержит оптимальное для клетки соотношение гормонов и его биологическое значение заключается в обеспечении дублирующего механизма доставки гормонов за счет клеточных рецепторов к транспортным белкам. Очевидно, такие изменения в структуре мембран приводят к нарушению осуществления отбора регуляторных молекул из крови, в частности – эстрогенов. В такой ситуации процесс атрофии влагалищной ткани может не зависеть от складывающегося гормонального фона.

Следует отметить, что при умеренной атрофии во влагалищной ткани не меняется активность гексокиназы. Известно, что образование глюкозо-6-фосфата в гексокиназной реакции связано с освобождением значительного количества свободной энергии системы (энергияаденозинтрифосфата (АТФ)) и считается практически необратимым процессом. По-видимому, в клетке сохраняется как достаточное количество глюкозы, так и запасы АТФ для процесса фосфорилирования глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Наряду с этим, достоверное увеличение продукта гликолиза (ПВК) и синхронное снижение конечного продукта анаэробного гликолиза (молочной кислоты), позволяет предположить, что в атрофичной ткани происходит, с одной стороны, снижение процесса гликолитической оксидопродукции, а с другой – торможение активности пируватдегидрогеназногомультиферментного комплекса, ответственного за окислительное декарбоксилирование ПВК.

Снижение скорости окислительного декарбоксилирования ПВК в ацетил-SkoA, необходимого для непрерывной работы цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), приводит к нарушению работы этого цикла, что доказывает резкое снижение активности фермента СДГ на 49,8%. Накопление ПВК имеет важное патогенетическое значение, так как может приводить к смещению кислотно-основного состояния клетки и изменению pH клетки, что может сказываться на активности различных ферментных систем. Кроме того, высокие концентрации ПВК приводят к перераспределению жидкости в клетке и внеклеточном пространстве, а также между клеточными органеллами. Такое перераспределение жидкости может привести к нарушению осмотической работы клетки и внутриклеточного гомеостаза, также может препятствовать работе различных сигнальных систем.

Значительное падение активности фермента ЦТК – СДГ, катализирующего превращение сукцината в фумарат, также позволяет предполагать значительное снижение эффективности ЦТК. Такое резкое замедление СДГ участка приводит к снижению концентрации восстановленных коферментов, которые являются донорами протонов для дыхательной цепи.

Достоверное снижение активности фермента конечного сопряженного участка дыхательной цепи – ЦХО, свидетельствует о падении скорости окислительного фосфорилирования и, как следствие, снижение концентрации АТФ, используемой на полифункциональные потребности влагалищной ткани. Очевидно, такие метаболические изменения, сопровождающиеся увеличением активности

фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогиназы, снижением активности ферментов СДГ и ЦХО, накоплением ПВК являются следствием тканевой гипоксии, которая является одной из причин, приводящих к атрофии влагалищной ткани. Видимо, в условиях гипоксии под влиянием изменения нейрогуморального сигнала начинает меняться приоритет метаболических путей углеводного обмена за счет перераспределения общих промежуточных метаболитов. Скорее всего, большая часть глюкозо-6-фосфата используется по ПФ-пути – альтернативному пути окисления глюкозы в сложившейся метаболической ситуации.

На основании анализа фактического материала возможно предположить, что в результате активации фермента ФГИ образующийся промежуточный продукт гликолиза-3-фосфоглицериновый альдегид включается в неокислительную ветвь ПФ-пути, усиливая компенсаторные значения ПФ-цикла в условиях атрофии. Итак, одной из особенностей атрофического процесса влагалищной ткани может являться изменение скорости различных метаболических путей углеводного обмена, снижение эффективности дыхательной цепи на СДГ участке, накопление недоокисленных субстратов никотинамидадениндинуклеотида и НАДФН2, приводящих к нарушению интеграции процессов углеводно-энергетического обмена.

У женщин, больных атрофическим кольпитом, в ткани влагалища активность ферментаCa2+ -зависимой АТФ-азы увеличивается на 43,5%, а фермента Mg2+-зависимой АТФ-азы увеличивается на 28,2% (табл. 2).

Таблица 2.

Активность Ca2+ и Mg2+ зависимых АТФ-аз в ткани влагалища в группе женщин сравнения и больных атрофических кольпитом

	Группа сравнения M±m	Атрофия M±m	p1-2
Ca2+- зависимая АТФаза[мкмоль/мг белка]	0,184± 0,0028	0,264± 0,0044	p1-2<0.001
Mg2+-зависимая АТФаза [мкмоль/мг белка]	0,188± 0,0025	0,241± 0,0043	p1-2<0.001

Примечание: p – значимость различий между 1 клинической группой и группой сравнения.

Повышение активности этих ферментов связано с изменением электролитного баланса в клетке.

Полученные данные свидетельствуют о компенсаторной активации ионо-транспортных систем, направленных на поддержание электролитного состава ткани. Известно, что одной из причин развития атрофического процесса влагалищной ткани является нарушение микроциркуляции [1], то есть создаются условия, формирующие гипоксию ткани. В анаэробных условиях в присутствии ионов Ca2+ наблюдают повреждение внутренней митохондриальной мембраны. Ионы Ca2+ активируют эндогенную фосфолипазу A2внутренней мембраны митохондрий, а высокие концентрации ионов Mg2+ угнетают активность эндогенной фосфолипазы A2. Активность Ca2+-зависимой АТФ-азы во влагалищной ткани при атрофическом кольпите превышает на 15,8% активность Mg2+-зависимой АТФ-азы, что свидетельствует о накоплении высоких концентраций Ca2+, приводящего к нарушению работы, в первую очередь, митохондриальной мембраны и других клеточных структур. Высокие концентрации Ca2+ способствует образованиюнеспецифических «пор повышенной проницаемости». Это приводит к изменению мембранного потенциала, разности pH между матриксом митохондрий и внешней мембраной. Такие внутриклеточные изменения приводят к снижению синтеза АТФ. Нарушение синтеза АТФ может являться одной из причин снижения синтеза гликогена, приводящего к изменению микробиологического пейзажа влагалищной ткани. Таким образом, нарушение работы транспортных систем является одним из механизмов, запускающих порочный круг, приводящий к развитию атрофических изменений во влагалищной ткани.

Полученные данные углубляют имеющиеся представления о патогенезе атрофического кольпита и показывают, что основной причиной атрофии ткани влагалища не всегда является изменение гормонального фона. Как показали наши исследования, при атрофическом кольпите формируется патогенетическая цепь, связанная как с нарушением работы ферментов углеводно-энергетического обмена, ионо-транспортных ферментов, изменением соотношения клеточных метаболитов, что, очевидно, приводит к нарушению гормонально-рецепторной передачи различных сигнальных систем.

Заключение

Причиной атрофии слизистой влагалища могут являться различные системные многопрофильные изменения на клеточном уровне, связанные не только с нарушением метаболизма эстрогенов, но и с нарушением работы ферментов углеводно-энергетического обмена, повышением активности в работе клеточно-транспортных систем, изменением состава жирных кислот ткани влагалища. Такие многопрофильные внутриклеточные изменения метаболизма приводят к нарушению работы различных сигнальных систем. В пострепродуктивном периоде наблюдается системная перестройка обменных процессов, запускающая различные механизмы, приводящие к атрофии ткани влагалища вне зависимости от гормонального фона. Эти нарушения влияют на различное состояние эстроген-зависимых рецепторов тканей влагалища, что запускает порочный круг, приводящий, с одной стороны, к локальной ишимизации ткани влагалища, а с другой – к снижению пролиферации влагалищного эпителия, нарушению эластичности влагалищной стенки, и, как следствие, развитие атрофического процесса во влагалищной ткани. Изучение молекулярных механизмов развития атрофии позволит разработать новые индивидуальные схемы лечения атрофического процесса влагалищной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П. Медицина климактерии. Ярославль. – 2006. – 848 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по диагностики и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ. – 2004. – 400 с. Ил.
3. Марри Р., Греннер Д., Мейсс П., Родуэл В. Биохимия человека в 2х томах. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2009.
4. Саркисян О.Г. Изменение микрофлоры влагалища как один из механизмов развития атрофического кольпита / О.Г. Саркисян, З.И. Микашинович, Л.И. Васильева, Л.Е. Брагина, М.Л. Бабаева // Проблемы репродукции. – Москва. – Том 16. – 2010. – С. 90-91.
5. Арутюнян Н.С. Лабораторный практикум по химии жиров / Н.С. Арутюнян, Е.П. Корнена, Е.В. Мартовщук[и др.]; под ред. проф. Н.С. Арутюняна, проф. Е.П. Корненой. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ГИОРД. – 2004. – 264 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. – 2002. – 312 с.
7. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – 704 с.
8. Саркисян О.Г. Состояние мембранных белково-липидных компонентов и жирнокилостного состава ткани влагалища при атрофическом кольпите / О.Г. Саркисян, З.И. Микашинович // Материалы международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». – Москва. – 2006. – С. 444-445.
9. Северин Е.С. Биохимия. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 784 с.
10. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенкова, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.

ПОСТУПИЛА 23.03.2014

УДК 616-006.6-084:614.2(1-31)

Северин Г.К.

УРОВЕНЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОСМОТРОВ НАСЕЛЕНИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА (По результатам социологического исследования)

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
Кафедра социальной медицины, организации здравоохранения и истории медицины.
83003, Украина, г. Донецк-3, пр. Ильича 16. E-mail: soc.med.dsmu@mail.ru

Цель: изучить уровень охвата населения крупного промышленного региона целевыми ежегодными профилактическими онкоосмотрами и информированность населения о необходимости прохождения таких осмотров.

Материалы и методы: опрос 530 жителей Донецкой области.

Результаты: установлено, что информированы о необходимости прохождения ежегодных профилактических онкоосмотрах 19,06±1,71% сельских и 11,13%±1,37% городских жителей. В течение 5 лет и более флюорографически не обследовано 8,11±1,19% сельских и 2,26±0,65% городских жителей, в т.ч., 5,65±0,99% мужчин и 4,72±0,92% женщин. 9,38±1,26% городских и 12,75±1,44% сельских женщин пять и более лет не осматривались гинекологом с цитологическим исследованием мазков. При наличии родимых пятен у 28,30±1,96% опрошенных мужчин и 47,74±2,17% женщин за консультативной медицинской помощью обращалось 2,23±0,62% и 9,43±1,27% соответственно.

Заключение: установлен недостаточный уровень информированности населения крупного промышленного региона о необходимости прохождения ежегодных целевых онкоосмотров и низкий уровень их прохождения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, целевые профилактические осмотры, население.

G.K. Severyn

THE LEVEL OF CANCER PREVENTION INSPECTIONS OF POPULATION OF THE INDUSTRIAL REGION (Based on the results of social research)

M. Gorky Donetsk National Medical University,
Department of social medicine, health organization and history of medicine.
16 Ave. Ilicha, Donetsk-3, Ukraine83003. E-mail: soc.med.dsmu@mail.ru

Purpose: to study the level of scope of the population of large industrial region by special-purpose annual cancer prevention examinations and public awareness of the necessity of being examined.

Materials and methods: public inquiry of 530 residents of the Donetsk region.

Results: It was established that 19,06±1,71% of rural and 11,13%±1,37% of urban residents are informed about the necessity to undergo the cancer preventive examination. More than 8,11±1,19% of villagers and 2,26±0,65% of urban residents are not fluorography examined for five years and more, including 5,65±0,99% of men and 4,72±0, 92% of women. 9,38±1,26% of urban and 12,75±1,44% of rural women are not inspected by a gynecologist with cytological examination of smear for five or more years. Among 28,30±1,96% of men and 47,74±2,17% of women with moles 2,23±0,62% and 9,43±1,27% respectively resorted to medical advice.

Summary: There is determined that awareness of the population of large industrial region about the necessity to undergo the cancer preventive examination is insufficient and the number of people who undergo such examinations is rather small.

Keywords: cancer, special-purpose preventive examinations, population.

Онкологическая патология занимает второе место в причинах смертности населения [1,2] при устойчивой тенденции роста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них [3,4], уровень которой достиг высоких показателей и в обозримом будущем будет нарастать [5].

Причина высокого уровня смертности в результате онкологических заболеваний состоит в том, что лишь незначительная часть в том числе и визуальных форм локализации выявляется на начальных стадиях, когда проводимое лечение является эффективным [6,7].

Перед медицинскими работниками, особенно первичного звена медицинской помощи, стоит задача проведения комплекса мероприятий, направленных на информирование населения о факторах окружающей среды и образа жизни, способствующих развитию предопухолевых состояний и онкологических заболеваний и о путях их устранения, формирование приверженности к ежегодному прохождению профилактических осмотров и организации выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях развития [8,9].

Цель - изучить уровень охвата населения крупного промышленного региона целевыми ежегодными профилактическими осмотрами с целью выявления злокачественных новообразований и информированности населения о необходимости прохождения таких осмотров.

Материалы и методы

При проведении исследования был использован социологический метод исследования. С помощью специально разработанной, прорецензированной и утвержденной биоэтической комиссией университета анкеты было опрошено 530 жителей Донецкой области. Активность респондентов составила 96,3%. Опрошенные жители сельской местности составили 54,34%, а городов 45,66%; мужчины – 40,94%, женщины – 59,06%. Респонденты в возрасте до 40 лет составили 50,76%, а старше 40 лет – 49,25%. По социальному статусу наибольшую группу респондентов составили рабочие – 31,89%, пенсионеры -18,11%, студенты – 16,42% и служащие – 12,64%, а наименьшую – предприниматели – 7,17% и безработные 9,25%. Группа прочих контингентов составила 4,53%.

Результаты анкетирования кодировались и вносились в электронные таблицы. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Statistica-6.

Результаты и обсуждение

С учётом того, что в организационном аспекте профилактика злокачественных новообразований представляет собой комплекс мероприятий, направленных на выявление предопухолевых заболеваний и состо-

яний, а также раннюю диагностику онкологических заболеваний, что обеспечивает наиболее высокую эффективность их лечения, на первом этапе исследования изучен вопрос об информированности населения области о целесообразности и сроках прохождения целевых онкологических осмотров.

В ходе исследования установлено, что информированы о необходимости и целях прохождения ежегодных онкологических осмотров 19,06±1,71% сельских и 11,13±1,37% городских жителей, в том числе 21,7±1,79% мужчин и 8,49±1,21% женщин.

Для сельских жителей основными источниками получения информации являются телевидение – 15,09±1,56%; семейные врачи – 13,02±1,46%; знакомые и родственники -10,00±1,30%. Для городского населения соответственно: телевидение – 13,96±1,51%, медицинские работники – 10,57±1,34%, интернет – 8,49±1,21%.

При этом качеством получаемой информации удовлетворено 20,38±1,75% городских и 25,09±1,88% сельских жителей. Полученные данные говорят с одной стороны о недостаточном уровне информированности населения о необходимости прохождения ежегодных целевых онкоосмотров, а с другой – о неприоритетности данного вида работы для медицинских работников, что и определило низкий уровень удовлетворенности населения полученной информации.

Далее изучался вопрос последних сроков прохождения респондентами целевых медицинских осмотров на раннее выявление онкологических заболеваний легких (флюорографическое обследование). Полученные данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

Последний год прохождения жителями Донецкой области флюорографического обследования (%)

Категория респондентов	Годы				
	2009 и ранее	2010	2011	2012	2013
Мужчины	5,66±1,00	4,91±0,94	23,75±1,85	27,88±1,95	37,80±2,11
Женщины	4,72±0,92	2,45±0,67	16,25±1,61	14,38±1,53	62,20±2,11
Сельские жители	8,11±1,19	6,23±1,05	21,88±1,80	20,24±1,78	43,54±2,15
Городские жители	2,26±0,65	1,13±0,46	18,13±1,68	22,02±1,80	56,46±2,15
Возрастные категории:					
- до 20 лет	-	-	3,13±0,77	53,28±2,17	43,40±2,15
20-29 лет	1,33±0,50	1,13±0,46	37,50±2,10	27,80±1,95	32,54±2,04
30-39 лет	1,13±0,46	1,51±0,53	6,25±1,06	53,40±2,17	37,70±2,11
40-49 лет	1,89±0,59	2,08±0,62	6,25±1,06	40,64±2,13	49,14±2,17
50-59 лет	2,26±0,65	0,94±0,42	25,00±1,88	31,75±2,02	40,05±2,13
60 лет и старше	3,96±0,85	1,51±0,53	21,88±1,77	45,47±2,16	27,18±1,93

Данные, которые приведены в табл. 1, указывают на то, что более 40% мужчин и 25% женщин ежегодно не проходят флюорографическое обследование. При этом уровень ежегодного обследования городских жителей более высокий, чем сельских. Полученные данные говорят о высоком уровне профилактического флюорографического обследования жителей возрастных групп до 20 лет и 30-49 лет и более низком в возрастных группах 20-29 лет и старше 50 лет.

Полученные во время социологического исследования данные свидетельствуют о том, что у 24,09±1,85% городских и 19,62±1,73% сельских респондентов имеются взрослые члены семьи, которые не проходили флюорографическое исследование больее трех лет.

Анализ полученных и отраженных в табл. 1 результатов исследования с учетом уровня информированности населения о необходимости прохождения ежегодных целевых онкоосмотров свидетельствует о более высокой приверженности городских жителей, по сравнению с сельскими, к профилактическим осмотрам и более высокого уровня доступности для них специализированной медицинской помощи.

Следующим этапом исследования было изучение сроков прохождения целевых профилактических осмотров женщин на выявление визуальных форм злокачественных заболеваний (табл. 2).

Полученные и приведенные в табл. 2 результаты свидетельствуют о низком уровне прохождения женщинами Донецкой области ежегодных целевых профилактических осмотров на раннее выявление визуальных форм злокачественных новообразований.

Таблица 2

Последний год прохождения женщинами целевых профилактических онкологических осмотров (%)

Категории	Годы									
	2009 год и ранее		2010		2011		2012		2013	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Сельский житель	12,75± 1,44	27,93± 1,95	19,50± 1,72	14,70± 1,53	18,42± 1,68	19,60± 1,72	26,90± 1,92	21,43± 1,78	22,43± 1,81	16,34± 1,60
Городской житель	9,38± 1,26	12,00± 1,41	21,49± 1,78	19,52± 1,72	21,34± 1,78	21,32± 1,78	21,22± 1,77	27,59± 1,94	26,57± 1,92	19,57± 1,72
Возрастные группы										
до 20 лет	-	-	-	-	-	-	9,62± 1,28	1,51± 0,53	10,00± 1,03	2,08± 0,62
20-29 лет	7,96± 1,17	5,83± 1,00	16,67± 1,62	17,60± 1,65	21,11± 1,77	19,45± 1,72	22,12± 1,80	23,48± 1,84	32,14± 2,03	33,64± 2,05
30-39 лет	9,36± 1,26	15,69± 1,58	33,33± 2,05	27,45± 1,94	18,52± 1,69	17,67± 1,65	23,08± 1,83	25,17± 1,88	15,71± 1,58	14,02± 1,51
40-49 лет	21,53± 1,78	19,97± 1,73	18,33± 1,68	19,70± 1,73	18,52± 1,69	16,43± 1,61	20,19± 1,74	22,40± 1,81	21,43± 1,78	21,50± 1,78
50- 59 лет	21,08± 1,77	14,99± 1,55	25,00± 1,88	27,31± 1,93	25,93± 1,90	22,17± 1,80	14,42± 1,52	19,64± 1,73	13,57± 1,48	15,89± 1,59
60 лет и старше	17,49± 1,65	37,68± 2,10	15,00± 1,55	9,54± 1,27	25,93± 1,90	21,15± 1,77	20,58± 1,76	24,15± 1,86	7,14± 1,11	7,48± 1,13

Примечание: 1 – осмотр гинекологов с цитологическим исследованием мазков;
2 – осмотр молочных желез

При этом уровень прохождения целевых ежегодных онкоосмотров ниже среди женщин, которые проживают в сельской местности. Самый низкий уровень прохождения указанных профилактических осмотров определен в возрастной группе от 60 лет.

Далее изучался вопрос владения женщинами методикой самообследования молочных желез. Установлено, что данной методикой владеет 25,56±1,89% женщин, которые проживают в городах и 15,56±1,57%, тех, кто живет в сельской местности. Обучали их данной методике в 73,64±1,92% случаях врачи-гинекологи; 7,75±1,16% - врачи-хирурги; 7,75±1,16% - врачи-онкологи; 4,65±0,90% - врачи-мамологи; 1,55±0,53% - семейные врачи, в остальных случаях – врачи других специальностей.

Увеличение уровня заболеваемости населения меланомой кожи и злокачественность данной болезни явились основанием для изучения профилактической настороженности населения по отношению к данному заболеванию.

Установлено, что родимые пятна имеют 28,30±1,96% мужчин и 47,74±2,17% женщин. Из проживающих в городах их имеют 37,74±2,11%, а в сельской местности 38,30±2,11%. При этом 49,43±2,17% мужчин, которые проживают в городах, и 74,15±1,90% мужчи -т жителей сельской местности, а также 61,13±2,12% городских и 85,15±1,55% сельских женщин и ежедневно в летнее время более трех часов подряд находятся на солнце. Установлено, что из числа имеющих родимые пятна, за консультативной медицинской помощью с профилактической целью обращалось 2,23±0,62% мужчин и 9,43±1,27% женщин. Из числа живущих в сельской местности обратившиеся составили 4,47±0,89%, а в городах – 7,20±1,12%.

Таким образом, по результатам социологического исследования среди жителей крупного промышленного региона Украины, можно говорить о недостаточном уровне информированности населения о необходимости прохождения целевых ежегодных профилактических онкоосмотров, что приводит к низкому уровню их прохождения населением. При этом онконастороженность сельского населения ниже, чем городского.

ЛИТЕРАТУРА

1. Онкологическая заболеваемость и смертность в Липецкой области / Е.А. Голованова, Т.С. Короткова, А.В. Иванова и др. //Здравоохранение Российской Федерации. – М., 2011. - №4.- С.54
2. Онкологические заболевания по-прежнему представляют смертельную опасность. А оптимистические оценки не отражают реального положения дел // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения. – М., 2010. - №5. - С.63
3. Бондарь Г.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Донецкой и Кемеровской областей за 1990 - 2005 гг. / Г.В. Бондарь, А.Н. Глушков, СВ. Грищенко // VI съезд онкологов и радиологов стран СНГ: материалы. - Душанбе, 2010. - С.15
4. Онкологическая заболеваемость и смертность среди населения активного трудоспособного возраста промышленного города Западной Сибири / Р.М. Тахауов, Д.Е. Калинкин, А.Е. Карпов и др. //Здравоохранение Российской Федерации. - М., 2011. -№1. - С.11-16.

5. Прогнозирование онкологической ситуации в угледобывающих регионах / Г.В. Бондарь, А.Н. Глушков, Л.Н. Кузнецова, Е.А. Дмуховская // Клиническая онкология. - 2011. - Спец. випуск II. Матеріали ХП з'їзду онкологів України. - С.3.
6. Бондарь, Г.В. Онкологическая помощь в Украине / Г.В. Бондарь // Журнал НАМН України. - 2011. - Т.17, №1. - С. 26-32.
7. Выявление злокачественных новообразований и оказание медицинской помощи онкологическим больным // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения/ Гл. ред. А.Ю. Шендрик.- М, 1997 – 2008.- №4.- С.26-34.
8. Медико-соціальне обґрунтування системи профілактики онкологічних захворювань жіночих статевих органів: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.03 / О.Л. Самотовка; Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика — К., 2010. — 24 с.
9. Организация профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований // Вопросы экономики и управления для руководителей здравоохранения / Гл. ред. А.Ю. Шендрик.- М., 1997 – 2008.- №12.- С.39-55

ПОСТУПИЛА 05.04.2014

УДК: 616.211:617.52-009.7

И.В. Стагниева[1], А.С. Симбирцев[2], А.Г. Волков[1]

ЛЕЧЕНИЕ ЛИЦЕВОЙ БОЛИ ПРИ РИНОСИНУСИТЕ

[1]Ростовский государственный медицинский университет
кафедра болезней уха, горла, носа.
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru
[2]Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов
Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская,7.

Цель: оценка эффективности лечения лицевой боли на основе изучения нейрогенного механизма болевого симптома при риносинусите.

Материалы и методы: обследовано 380 больных риносинуситом с различной выраженностью болевого симптома. Возраст обследуемых составил от 15 до 81 года. Проведено исследование уровня субстанции Р в плазме крови.

Результаты: сверхвысокие концентрации субстанции Р в сыворотке крови больных риносинуситом более 2000 пг/мл отражают участие в воспалительном процессе нейрогенных механизмов и требуют патогенетической терапии. Лечение нейрогенного воспаления проводили препаратами Преднизолон и Мильгамма.

Выводы: купирование нейрогенного компонента воспалительного процесса при риносинусите позволяет повысить эффективность и сократить сроки лечения на 3-5 дней.

Ключевые слова: риносинусит, лицевая боль, субстанция Р.

I.V. Stagnieva[1], A.S. Simbirtsev[2], A.G. Volkov[1]

TREATMENT OF FACIAL PAIN IN RHINOSINUSITIS

Rostov State Medical University
ENT department.
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru
2 Research Institute of Highly Pure Biopreparations
7 Pudozhsky st., St. Petersburg, 197110, Russia.

Purpose: to evaluate the effectiveness of treatment of facial pain based on the study of the mechanism of neurogenic pain symptoms in rhinosinusitis.

Materials and methods: the study includes 380 patients with rhinosinusitis with varying severity of pain symptoms . Age subjects ranged from 15 to 81 years. The investigation of the level of substance P in plasma.

Results: in excess of the high end - tration of substance P in the serum of patients with rhinosinusitis more than 2000 pg / ml reflect participation in the inflammatory process of neurogenic mechanisms and require pathogenetic therapy.

Summary: treatment of neurogenic inflammation was performed drugs prednisolone and Milgamma. Relief of neurogenic component of the inflammatory process in rhinosinusitis improves the effectiveness of treatment and reduce the time to 3-5 days.

Key words: rhinosinusitis, facial pain, substance P.

Заболевания носа и околоносовых пазух занимают ведущее место среди патологии ЛОР органов. Удельный вес госпитализированных больных с патологией носа и околоносовых пазух ежегодно увеличивается на 1,5-2% [1]. Среди пациентов, обращающихся за первичной амбулаторной помощью, 15-20% составляют больные с заболеваниями носа и околоносовых пазух . Риносинусит часто сопровождается многообразными болевыми ощущениями как в проекции пазух, так и в зонах иррадиации [2, 3]. При неосложнённом риносинусите синусите характерны умеренная тупая, распирающая боль, ощущение тяжести и напряжения в пазухе. Анализ болевого симптома у больных с острыми и хроническими риносинуситами, проведенный на большом количестве случаев показал, что выраженность болевого симптома не коррелирует с тяжестью течения процесса [4].

Выраженный болевой симптом при риносинусите, как правило, свидетельствует о нейрогенном компоненте воспалительного процесса. Воспалительная реакция в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух бывает вызвана или усилена медиаторами нейрогенного воспаления и требует соответствующего лечения [5].

Субстанция Р, нейротрансмиттер нехолинергических нервов, рассматривается в настоящее время как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как боль, отек слизистой оболочки и гиперсекрецию слизи [6]. Нейрогенное воспаление при повышении уровня субстанции Р в сыворотке крови сопровождает и усугубляет уже имеющееся воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, инициатором которого является инфекционный агент [7].

В настоящее время в России имеется множество региональных и муниципальных стандартов лечения риносинусита, рекомендаций различных профессиональных сообществ, во многом противоречащих друг другу [8]. Все способы лечения риносинусита направлены на восстановление аэрации и дренажа околоносовых пазух, а также на элиминацию возбудителя. Эти стандарты лечения не предусматривают купирование нейрогенного болевого симптома при риносинусите.

Целью исследования - оценка эффективности лечения лицевой боли на основе изучения нейрогенного механизма болевого симптома при риносинусите.

Материал и методы

Было обследовано 380 больных риносинуситом, находившихся на лечении в базовых отделениях кафедры болезней уха, горла, носа Ростовского государственного медицинского университета. Критериями включения был риносинусит с различной выраженностью болевого симптома. Критериями исключения стали аллергические риносинуситы; внутричерепные и орбитальные риногенные осложнения; сопутствующие хронические заболевания. Возраст обследуемых составил 15-81 год(206 мужчин (54,2%), 174 женщины (45,8%)). По наличию болевого симптома больные были разделены на 2 группы: 1-я с болевым симптомом (n=232), 2-я - без боли (n=148).

Оценка болевого симптома выполнялась с помощью «Многомерного вербально-цветового болевого теста» (МвцБТ) [9]. Всем больным проведено исследование уровня субстанции Р (SP) в плазме крови. Уровень субстанции Р в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа наборами Peninsula Laboratories, LLC фирмы Bachem Group (USA), Cat. No. S-1153. Всем больным было выполнено полное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, эндоскопию ЛОР органов и рентгеновское исследование. Контрольную группу составили здоровые молодые люди в возрасте 20-32 года, не страдающие хроническими заболеваниями.

Результаты и обсуждение

Уровень субстанции Р в 1-й группе пациентов с болевым симптомом составил 2220,341± 66,927 пг/мл, что более чем в 10 раз превысило уровень субстанции Р у пациентов 2-й группы без боли и контрольной группы. Во 2 группе с отсутствием болевого симптома уровень субстанции Р составил 187,819±10,077 пг/мл. В контрольной группе - 161,406±7,039 пг/мл. Различия уровня субстанции Р во 2-й группе и в контрольной оказались не достоверными (p>0,1). В высоких концентрациях субстанция Р стимулирует секрецию подслизистых желез, увеличивает назальный кровоток, способствует дегрануляции определенных типов тучных клеток. Оно высвобождается при стимуляции первичных афферентных ноцицепторов, вызывая расширение сосудов и отек. Эти факты позволяют предполагать, что вещество Р являясь медиатором нейрогенного воспаления, является маркером нейрогенного болевого симптома при риносинусите.

Для определения дифференциального разделительного значения уровня субстанции Р, при котором болевой симптом не является проявлением воспалительного процесса, а свидетельствует о вовлечении нейрогенного компонента боли, был использован ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Для этого показателя площадь под ROC – кривой (AUC) была набольшей - 0,932±0,0196 (z statistic 21,9 при p<0,0001). Соотношение чувствительности и специфичности показало, что диагностической точкой разделения уровня субстанции Р в сыворотке крови, превышение которой ассоциируется с нейрогенным компонентом боли, была величина 1998,7 пг/мл или приближенное значение 2000 пг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 98,1%, а специфичность – 88%.

Пациенты в 1 группе были разделены в зависимости от дифференциального разделительного значения уровня субстанции Р равного 2000 пг/мл.

При умеренном болевом симптоме, т.е. у пациентов 1 группы с болевым симптомом и уровнем вещества Р не выше 2000 пг/мл (n=124), прослеживается положительная корреляция между значениями уровня субстанции Р и тяжестью течения воспалительного процесса (r=0,3531; p=0,000). Таким образом, типичный болевой симптом (SP<2000 пг/мл) соответствует тяжести течения воспалительного процесса. Воспалительный процесс в полости носа и околоносовых пазух является следствием инфекционного фактора и требует стандартной общепринятой терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей.

При выраженном болевом симптоме, т.е. у пациентов 1-й группы с болевым симптомом и уровнем субстанции

Р выше 2000 пг/мл (n=108), отсутствует положительная корреляция между значениями уровня субстанции Р и тяжестью течения воспалительного процесса (r= - 0,0051; p=0,909). Таким образом, выраженный болевой симптом (SP≥2000 пг/мл) не соответствует тяжести течения воспалительного процесса. Нейрогенное воспаление с участием субстанции Р проявляется выраженным болевым симптомом по типу неврогенной боли. Этим, по-видимому, и объясняется наличие лицевых болей у пациентов с незначительными клиническими признаками риносинусита. Сверх высокие концентрации субстанции Р в сыворотке крови более 2000 пг/мл отражают участие в воспалительном процессе нейрогенных механизмов и требуют патогенетической терапии.

В настоящее время в литературе нет единых эффективных подходов к лечению «нейрогенного воспаления». При соблюдении принципов этиопатогенетической терапии синуситов [8], необходимо воздействие на периферические компоненты боли: на устранение алгогенов, факторов, стимулирующих болевые рецепторы. К таким факторам относятся дефекты продукции медиаторов, повышенное выделение медиаторов воспаления, повышенное выделение нейротрансмиттеров, дефект адренергических нервов или рецепторов, нарушение баланса между возбуждающими и тормозящими стимулами на различных участках воздействия ВНС, в том числе и медиаторами воспаления. Наиболее вероятна вторичность нейрогенного механизма в развитии воспаления слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Выявление дисбаланса между возбуждающими и тормозящими отделами может говорить о нарушении вегетативной нервной регуляции и в какой-то степени о возможном участии ее в формировании воспаления, его нейрогенного компонента.

Пациентам с выраженным болевым симптомом при значении уровня субстанции Р в сыворотке крови 2000 пг/мл и более в схему общепринятой терапии риносинусита с первого дня лечения в течение 5 дней мы включили препараты Преднизолон и Мильгамму. Преднизолон в дозе 30 мг 1 раз в день вводили перорально. Мильгамму вводили внутримышечно в дозе 2 мл также 1 раз в день.

В анальгезирующем действии глюкокортикоидов главную роль играют периферические механизмы с торможением медиаторов боли на уровне нервных терминалей. Ингибирующее влияние стероидных противовоспалительных препаратов на выработку и активность медиаторов воспаления снижает сенсибилизацию болевых рецепторов к действию химических и механических раздражителей. Выбор препарата обусловлен его высокой эффективностью для купирования нейрогенного воспаления [10]. Препарат Мильгамма выбран для восстановления нормальной афферентной импульсации тройничного нерва. Нейротропные витамины группы В в высоких дозах обладают анальгезирующим действием, антиоксидантной активностью, регулирует проведение нервного импульса, влияя на передачу возбуждения.

Для подтверждения эффективности лечения пациенты были разделили их на две однородные группы. Часть пациентов (58 человек) получали лечение по схеме: Топический кортикостероидный препарат – 2 раза в день, деконгестант– 3-4 раза в день, антибактериальный препарат (защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины 3-го поколения) в/м или внутрь, Преднизолон 30 мг в день, Мильгамма 2,0 мл внутримышечно 1 раз в день. Остальные пациенты (50 человек) получали лечение без акцента на нейрогенное воспаление по обычной схеме: Топический кортикостероидный препарат – 2 раза в день, деконгестант– 3-4 раза в день, антибактериальный препарат (защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины 3-го покаления) в/м или внутрь.

Эффективность проводимого лечения оценивали на 5 день лечения. Повторно определяли концентрацию субстанции Р в сыворотке крови, проводили тестирование с помощью многомерного вербально-цветового болевого теста.

Болевой симптом у больных с риносинуситом, получающих терапию нейрогенного воспаления, был купирован на 1-2 день заболевания. К 5 дню лечения больные отмечали отсутствие болевого симптома. Тестирование по программе МвцБТ показало средний балл 0,71. В контрольной группе (лечение по стандартной схеме) болевой симптом сохранялся на уровне 2-4 баллов, с преимущественным преобладанием соматических шкал и составил 2,17 баллов.

У больных, получающих нейротропную терапию, концентрация субстанции Р на 5-й день лечения нейрогенного воспаления уменьшилась в 5 раз. Нормализации концентраций субстанции Р (по сравнению со здоровыми) на 5-й день лечения не было. В группе больных, пролеченных по стандартной схеме концентрация субстанции Р тоже снизилась, но всего на 33% (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменений концентрации субстанции Р в сыворотке крови

Содержание субстанции Р, пг/мл	Лечение по стандартной схеме, контроль (n=50)	Лечение по схеме нейрогенного воспаления (n=58)	достоверность различий
До Лечения	2686,49±65,241	2587,97±59,234	p>0,1
5 день Лечения	1790,49±84,717	526,62±89,217	p<0,0001

Субъективно, у больных, получающих терапию нейрогенного воспаления, носовое дыхание нормализовалось на 4-5 день, у больных, не получающих этих препаратов, – на 6-8 день лечения.

Таким образом, применение предложенной нами схемы лечения нейрогенного воспаления у больных с риносинуситом и выраженным болевым симптомом, проявляющимся в высоких цифрах концентрации субстанции Р в сыворотке крови (более 2000 г/мл), позволяет эффективно купировать нейрогенный воспалительный процесс, блокировать сенситизацию ноцицепторов, профилактировать развитие невропатической боли, сократить сроки лечения до 5 дней.

Выводы:

Сверх высокие концентрации субстанции Р в сыворотке крови больных риносинуситом более 2000 пг/мл отражают участие в воспалительном процессе нейрогенных механизмов и требуют патогенетической терапии.

Для лечения нейрогенного болевого симптома у больных риносинуситом необходимо в схему лечения включать препараты преднизолон и мильгамма.

Купирование нейрогенного компонента воспалительного процесса при риносинусите позволяет повысить эффективность лечения, блокировать сенситизацию ноцицепторов, профилактировать развитие невропатической боли, сократить сроки лечения на 3-5 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хирургическое лечение эпителиального копРязанцев С.В., Кочеровец В.И. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Национальный регистр, 2010. - 40с.
2. Бойко Н.В., Стагниева И.В. Дифференциальная диагностика лицевых болей // Российская ринология. – 2012. - №4. – С.39-41.
3. Волков А.Г., Стагниева И.В. Острый и хронический фронтит: современный взгляд проблему // Вестник оториноларингологии. - 2012. - №6. – С.98-102.
4. Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В, Чиньков Н.А. Характер цефалгий при острых и хронических синуситах, их влияние на качество жизни // Российская оториноларингология – 2009. - № 2 (39). – С. 96-101.
5. Thornton M.A., Brown C. Up front about frontal headaches and sinusitis // Ir. Med J. – 2009. - Vol.102(4). – P.120-122).
6. Hokfelt T., Pernow B., Wahren J. Substance P: a pioneer amongst neuropeptides // J. Int. Med. – 2001. – Vol. 249. – P. 27–40.
7. Johnson J.F. Neuropathic pain // J Am Dent Assoc. – 2009. - Vol.140. – N9. – P. 1080.
8. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации / Х.Т.Абдулкеримов, Т.И.Гаращенко, В.И.Кошель и соавт. - СПб.: Полиформ Групп, 2014. -40с.
9. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е. Многомерный вербально-цветовой тест // Боль. - 2005. - №1(6). – С.26-33.
10. Baradaran M., Ahmadi-Ahangar A., Teimourian F. [et al.] Concomitant administration of alprazolam and ibuprofen in acute migraine headache // Journal of the Neurological Sciences. - 2013. - V.333. - Supp.1. - P.515-516.

ПОСТУПИЛА 07.04.2014

УДК 615.21 2.7-032.13-003.96-06:616.98:578.828:613.85

Э.П. Станько[1], С.А. Ляликов[1], С.А. Игумнов[2,3], В.М. Цыркунов[1], Н.В. Матиевская[1]

ИНЪЕКЦИОННОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКОВ КАК ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАНИЮ

[1] Гродненский государственный медицинский университет, 230009,Республика Беларусь, г.Гродно, Горького 80.
[2] Белорусский государственный медицинский университет, 220116,Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского 83. E-mail: Sigumnov67@gmail.com.
[3] Государственный институт управления и социальных технологий Белорусского государственного университета, 220004, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Обойная, 7

Цель: установить характера воздействия инъекционных наркотиков на показатели клеточного иммунитета и оценка значимости наркопотребления, как фактора, способствующего ВИЧ-инфицированию и влияющего на течение заболевания у ВИЧ-позитивных пациентов.

Материалы и методы: обследованы 144 человека – 109 пациентов с наркозависимостью, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-позитивных потребителей инъекционных наркотиков и 35 практически здоровых лиц.

Результаты: потребление инъекционных наркотиков потенцирует вызываемое ВИЧ-инфекцией снижение процентного содержания хелперов (CD4+лимфоцитов), Т-естественных киллеров (CD3+16+56+ лимфоцитов), естественных киллеров (CD3-16+56+ клеток), повышение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+лимфоцитов), доли и абсолютного числа Т-лимфоцитов с признаками активации (CD3+HLA-DR+клеток).

Выводы: употребление инъекционных наркотиков повышает риск инфицирования у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) без ВИЧ и понижает противовирусный ответ у ВИЧ-позитивных пациентов, статистически значимо потенцируявызванные ВИЧ-инфекцией снижение в крови количества хелперов, естественных и Т-естественных киллеров, регуляторных клеток, иммунную гиперактивацию, что способствует прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: инъекционные наркотики, клеточный иммунитет, ВИЧ.

E.P. Stanko[1], S.A. Lyalikov[1], S.A. Igumnov[2,3], V.M. Cyrkunov[1], N.V. Matievskya[1]

INJECTING DRUG USE AS A FACTOR CONTRIBUTES TO HIV-INFECTION

[1] Grodno State Medical University, 80 Gorky st., Grodno, Belarus, 230009.
[2] Belarusian State Medical University, 83 pr. Dzerzhinsky, Minsk, Belarus, 220116. E-mail: Sigumnov67@gmail.com.
[3] State Institute of Management and Social Technologies, Belarusian State University, 7 Oboynaya st., Minsk, Belarus 220004

Purpose: to determine the nature of the impact of injecting drug use on cellular immunity and assessment of the importance of drug use as a factor contributing to HIV infection and affect the course of disease in HIV- positive patients.

Materials and methods: surveyed 144 people - 109 patients with drug addiction, HIV infection and HIV - positive injecting drug users and 35 healthy individuals.

Results: found that injecting drug potentiates caused by HIV infection decrease the percentage of helper cells (CD4 + lymphocytes), natural killer T (CD3 +16 +56 + lymphocytes), natural killer cells (CD3- 16 +56 + cells), increased cytotoxic T lymphocytes (CD8 + lymphocytes), the proportion and absolute number of T- lymphocyte activation characteristics (CD3 + HLA-DR + cells).

Summary: injecting drug use increases the risk of infection among injecting drug users (IDUs) without HIV, and decreases the antiviral response in HIV- positive patients, a statistically significant potentiating caused by HIV in the blood decrease in helper cells, and natural killer T- natural, regulatory cells, immune hyperactivation that contributes to the progression of the disease.

Key words: injecting drug users, cellular immunity, HIV.

Потребители инъекционных наркотиков (ПИН) являются одной из основных групп риска передачи ВИЧ и других гемоконтактных инфекций. Клиническая картина ВИЧ в этой среде отличается от картины ВИЧ-инфекции других пациентов[1,2]. Изучение особенностей иммунитета у ПИН, также оценка их вклада в формировании ВИЧ-индуцированного иммунодефицита является актуальной проблемой, тем более, что имеющиеся в научной литературе данные об иммунологических нарушениях у ПИН, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией неоднозначны и противоречивы [3].

Цель – установить характер воздействия инъекционных наркотиков на показатели клеточного иммунитета и оценить значимость наркопотребления, как фактора способствующего инфицированию ВИЧ и влияющего на течение заболевания у ВИЧ-позитивных наркопотребителей (ВПН).

Материал и методы

По единой программе были включены в исследование и обследованы 144 человека: 109 пациентов (49 – с наркозависимостью, 23 – с ВИЧ-инфекцией, 37 – с наркозависимостью и ВИЧ-инфекцией) и 35 практически здоровых. Все обследованные распределены на 4 группы.

I группу (сравнения) составили 35 человек (26 женщин и 9 мужчин), средний возраст 29,86±8,74 лет. Критериями включения в эту группу являлись наличие информированного согласия на обследование, возраст свыше 18 лет, критериями исключения – зависимость от наркотиков, наличие на момент обследования ВИЧ, острых или обострения хронических заболеваний. Во II группу вошли 49 человек (26 женщин и 23 мужчины), средний возраст 28,80±5,04 лет. Критериями включения в эту группу являлись наличие информированного согласия на обследование, возраст (старше 18 лет), синдром опийной зависимости, критериями исключения – инфицирование ВИЧ, наличие на момент обследования острых или обострения хронических заболеваний. В III группе было 23 человека (11 женщин и 12 мужчин), средний возраст 34,96±7,01 лет. Критериями включения в эту группу являлись наличие информированного согласия на обследование, возраст (старше 18 лет), лабораторно подтвержденное носительство ВИЧ, критериями исключения – зависимость от наркотиков, наличие на момент обследования острых или обострения хронических заболеваний. IV группа состояла из 37 лиц (18 женщин и 19 мужчин), средний возраст 31,03±4,68 лет. Критериями включения в эту группу являлись наличие информированного согласия на обследование, возраст (старше 18 лет), лабораторно подтвержденное носительство ВИЧ, синдром опийной зависимости, критериями исключения – наличие на момент обследования острых или обострения хронических заболеваний. Диагностика ВИЧ была осуществлена с использованием метода иммуноблоттинга. Для определения стадии ВИЧ-инфекции проводилось определение вирусной нагрузки и уровня CD 3, CD 4, CD 8 лимфоцитов.

Дизайн исследования был определен как аналитическое исследование типа «случай-контроль». При обработке данных использовался стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты

Общеклинический анализ крови обследованных из различных групп показал, что наиболее высокий уровень лейкоцитов (9,55±2,88) с наиболее низким процентным содержанием лимфоцитов (32,45±9,04) статистически значимо определялись у пациентов II группы (p=0,05). Абсолютное количество лимфоцитов у пациентов III и IV групп (2,48±0,86 и 2,45±1,12 соответственно) было существенно ниже, чем у лиц, входящих в I и II группы (2,90±0,82 и 3,02±1,01 соответственно) при p=0,03. Следует отметить, что содержание лейкоцитов в крови в IV группе у мужчин значимо выше по сравнению с женским полом (соответственно 8,72±4,74 и 6,57±1,94, p=0,02). Наиболее высокая концентрация лейкоцитов наблюдается у пациентов II группы, причем у женщин II группы число лейкоцитов достоверно выше, чем у женщин IV (соответственно 9,66±3,24 и 6,57±1,94, p=0,01). Дисперсионный анализ показал, что на абсолютное число лимфоцитов статистически значимое влияние оказывала только инфицированность ВИЧ (F=8,41, p=0,004), вызывающая снижение их количества. Вклады наркозависимости и половой принадлежности в дисперсию этого показателя были недостоверны (в обоих случаях p>0,05). Анализ содержания популяций Т-лимфоцитов у представителей различных групп показал, что наиболее высокий средний процент клеток с фенотипом CD3+ был характерен для пациентов IV группы. У пациентов III группы процент клеток с фенотипом CD3+ был выше, чем у обследованных I и II групп, а у пациентов II группы – выше, чем у обследованных I группы (табл. 1).

Таблица 1

Содержание основных популяций Т-лимфоцитов у представителей различных групп (M±SD)

ПАРАМЕТРЫ	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	P
1	2	3	4	5	6
CD3+ (%)	73,47±5,66	77,90±6,78	81,39±9,68	85,41±5,82	P_{1-2}=0,004; P_{1-3}=0,00003; $P_{1-4}<10^{-10}$; P_{2-3}=0,05; P_{2-4}=0,000001; P_{3-4}=0,03

1	2	3	4	5	6
CD3+ (*10^9/л)	2,13±0,62	2,35±0,83	2,01±0,73	2,09±0,98	-
CD4+ (%)	43,11±4,76	41,96±5,40	33,02±7,34	23,11±7,43	$P_{1-3}<10^{-7}$; $P_{1-4}<10^{-17}$; $P_{2-3}<10^{-6}$; $P_{2-4}<10^{-17}$; $P_{3-4}10^{-7}$
CD4+ (*10^9/л)	1,25±0,40	1,28±0,49	0,82±0,34	0,57±0,35	P_{1-3}=0,0002; $P_{1-4}<10^{-10}$; P_{2-3}=0,00004; $P_{2-4}<10^{-11}$; P_{3-4}=0,03
CD8+ (%)	28,16±6,35	31,53±8,24	50,52±14,99	58,08±9,53	$P_{1-3}<10^{-14}$; $P_{1-4}<10^{-17}$; $P_{2-3}<10^{-11}$; $P_{2-4}<10^{-17}$; P_{3-4}=0,003
CD8+ (*10^9/л)	0,81±0,30	0,94±0,35	1,25±0,56	1,42±0,69	P_{1-3}=0,001; $P_{1-4}<10^{-6}$; P_{2-3}=0,01; P_{2-4}=0,00001;
CD4/CD8	1,64±0,54	1,46±0,60	0,77±0,45	0,42±0,18	$P_{1-3}<10^{-8}$; $P_{1-4}<10^{-17}$; $P_{2-3}<10^{-6}$; $P_{2-4}<10^{-17}$; P_{3-4}=0,008

Дисперсионный анализ продемонстрировал наличие значимого влияния на долю CD3+ клеток таких факторов, как инфицированность ВИЧ (F=42,41, p=0,000000001) и наркозависимость (F=12,68, p=0,0005), но не половой принадлежности (p>0,05). Вместе с тем, средние значения абсолютного количества CD3+ лимфоцитов в сравниваемых группах значимых различий не имели.

Самый низкий средний процент клеток с фенотипом CD4+ был характерен для пациентов III и IV групп (табл. 1). Причем, у пациентов IV группы этот показатель был достоверно ниже, чем в III группе. Наиболее высокий средний процент клеток с фенотипом CD4+ наблюдался у обследованных I группы (43,11±4,76). Следует отметить, что у пациентов II группы средний процент клеток с фенотипом CD4+ был значимо выше по сравнению с пациентами III и IV групп. На величину этого показателя статистически значимо влияли инфицированность ВИЧ, наличие наркозависимости и половая принадлежность (табл. 2).

Таблица 2

Вклад инфицированности ВИЧ, наркозависимости и половой принадлежности в дисперсию процентного содержания CD4+ клеток

ПАРАМЕТРЫ	SS	Степень свободы	MS	F	P
ВИЧ	6175,01	1,0	6175,01	168,79	<10-17
Наркозависимость	894,31	1,0	894,31	24,44	0,000002
Пол	329,30	1,0	329,30	9,00	0,003
ВИЧ*Наркозависимость	670,89	1,0	670,89	18,34	0,00004
ВИЧ*Пол	13,57	1,0	13,57	0,37	0,5
Наркозависимость*Пол	9,11	1,0	9,11	0,25	0,6
ВИЧ*Наркозависимость*Пол	30,25	1,0	30,25	0,83	0,4

Абсолютное количество CD4+ клеток у пациентов III и IV групп было достоверно ниже, чем у представителей I и II групп, кроме того, в IV группе среднее количество хелперов было значимо ниже, чем в III. Наиболее выраженное снижение доли хелперов наблюдали у пациентов IV группы, причем у лиц мужского пола показатели были в целом ниже, хотя достоверно различались по процентному содержанию CD4+ клеток только представители III группы (у мужчин – 30,42±7,48%, у женщин – 35,86±6,32%, p=0,03).

Установлено, что на абсолютное число лимфоцитов с фенотипом CD4+ существенно влияет инфицированность ВИЧ (F=61,47, p<10-11).

Средняя величина процентного содержания CD8+ лимфоцитов у пациентов IV группы была значимо выше, чем во всех остальных группах, в III группе – значимо выше по сравнению с I и II группами. Самый низкий показатель процентного содержания CD8+ лимфоцитов был у обследованных I группы (табл. 1). Значимое влияние на долю клеток с фенотипом CD8+ оказывали все анализируемые факторы, в том числе и половая принадлежность. В целом, у женщин величина этого показателя была меньше, чем у мужчин, однако достоверно различия были выявлены только у пациентов III группы (у мужчин – 55,38±14,49%, у женщин – 45,22±14,30%, p=0,01). Кроме этого, у наркозависимых женщин с ВИЧ-инфекцией процент CD8+ клеток был достоверно выше, чем у ВИЧ-позитивных женщин без наркозависимости (соответственно 56,22±6,70% и 45,22±14,30%, p=0,002).

Средние значения показателей абсолютного числа CD8+ клеток у ВИЧ-позитивных пациентов были существенно выше аналогичного показателя обследованных I и II групп (табл. 1). Максимальный показатель абсолютного числа CD8+ клеток наблюдался у пациентов IV группы, минимальный – у обследованных I группы. Значимое влияние на число цитотоксических Т-лимфоцитов оказывали инфицированность ВИЧ (F=25,23, p=0,000002) и половая принадлежность (F=4,21, p=0,04). Статистически значимо относительное и абсолютное число клеток с фенотипом CD8+ различалось у мужчин и женщин только в III группе (у мужчин – 1,49±0,46, у женщин – 1,02±0,57, p=0,02).

Наиболее низкая средняя величина соотношения клеток с фенотипами CD4+ и CD8+ была характерна для пациентов IV группы (таблица 1). В III группе этот показатель также был значимо ниже, чем у обследованных I и II групп. Достоверный вклад в дисперсию этого индекса вносили все анализируемые факторы. У ПИН соотношение было ниже, хотя достоверные различия были получены только у ВИЧ-позитивных женщин (без наркозависимости – 0,94±0,55; с наркозависимостью – 0,45±0,15, p=0,007). У женщин, в целом, индексы были выше, чем у мужчин, но статистически значимые гендерные различия были выявлены только во II группе (у мужчин – 1,30±0,44, у женщин – 1,61±0,69, p=0,02).

Анализ содержания В-лимфоцитов у представителей различных групп показал, что средний процент CD 19+ клеток у пациентов IV группы (6,19±3,40) был значимо ниже, чем у обследованных остальных групп. В III группе (8,46±2,46) величина среднего процента CD 19+ клеток существенно ниже, чем в I и II группах (11,42±3,54 и 11,33±4,79 соответственно) при p=0,005. Абсолютное число В-лимфоцитов также было значимо ниже у ВИЧ-позитивных пациентов (III и IV группы) по сравнению с ВИЧ-негативными (I и II группы) при p=0,01. Наиболее низкий показатель абсолютного числа В-лимфоцитов отмечен у пациентов IV (0,15±0,11) и III (0,22±0,13) групп. С помощью дисперсионного анализа было установлено, что и на долю, и на абсолютное количество CD19+ лимфоцитов из всех изученных факторов достоверно влияет инфицированность ВИЧ (в обоих случаях p<0,0000003).

Анализ содержания киллеров у представителей различных групп показал, что доля клеток с фенотипом CD3+16+56+ у пациентов IV группы (5,43±3,25; p=0,05) была значимо существенно ниже, чем у обследованных остальных групп, на величину которой влияли наркозависимость (F=7,54, p=0,007) и половая принадлежность (F=4,86, p=0,03). Следует отметить, что доля клеток с фенотипом CD3+16+56+ у пациентов III группы (8,09±3,91) была выше, чем у пациентов II группы (6,96±3,97). Абсолютное количество таких клеток самым низким было характерным для пациентов IV группы. На число Т-естественных киллеров статистически значимое влияние оказывали инфицированность ВИЧ (F=5,89; p=0,02) и наркозависимость (F=6,27; p=0,01), а также сочетание наркозависимости и половой принадлежности (F=4,26; p=0,04). При попарном сравнении установлено, что среднее содержание CD3+16+56+ лимфоцитов в крови у мужчин в III группе было достоверно выше, чем у женщин этой же группы (соответственно 0,28±0,17 и 0,14±0,08, p=0,01) и мужчин IV группы (соответственно 0,28±0,17 и 0,13±0,07, p=0,001).

Результаты сравнения между группами величин процентного и абсолютного содержания клеток с фенотипом CD3-16+56+ были практически идентичными. Значимо ниже эти показатели были в IV группе, чем во всех остальных, а во II и III – существенно ниже, чем в I группе. Результаты дисперсионного анализа процентного и абсолютного числа естественных киллеров также не различались: статистически значимо на эти показатели влияли инфицированность ВИЧ (p<0,0004) и наркозависимость (p<0,00003), но не половая принадлежность (p>0,05).

Анализ содержания лимфоцитов с различными фенотипами у обследованных показал, что процентное количество CD3+HLA-DR+ клеток у ВИЧ-позитивных пациентов было значимо выше, чем у ВИЧ-негативных, кроме того, в IV группе (32,92±13,57) этот показатель был значимо выше, чем в III (19,30±8,43). Подобным образом различались между группами средние значения абсолютных количеств активированных Т-лимфоцитов. Как на процентное, так и на абсолютное число клеток с фенотипом CD3+HLA-DR+ значимое влияние оказывали инфицированность ВИЧ (p<10-9) и наличие наркозависимости (p<0,00005).

Употребление наркотиков приводило к существенному увеличению экспрессии HLA-DR на CD3+ лимфоцитах, индуцированной ВИЧ-инфекцией. У пациентов III группы (3,38±1,60) в крови определялся наименьший процент CD4+25+ клеток, существенно более низкий, чем у обследованных всех остальных групп, а в IV группе (4,65±2,67) этот показатель был достоверно ниже, чем в I (5,95±1,72) и II (6,43±3,59) группах при p=0,04. Абсолютное количество лимфоцитов с фенотипом CD4+25+ у ВИЧ-позитивных пациентов (III - 0,09±0,05; IV - 0,11±0,08) было значимо ниже, чем у ВИЧ-негативных (II - 0,19±0,10) и группе сравнения (I - 0,17±0,07) при p=0,001. На долю и количество указанной минорной популяции лимфоцитов статистически значимо влияла инфицированность ВИЧ (p<0,000008).

Заключение

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, свидетельствуют о том, что инфицированность ВИЧ и зависимость от наркотиков статистически значимо снижают процентное содержание хелперов, взаимно потенцируя супрессивные эффекты друг друга. Наиболее выраженное снижение доли клеток с фенотипом CD4+ наблюдается у ВПН, при этом показатели у лиц мужского пола более низкие. Абсолютное количество хелперов, главным образом, зависит от инфицированности ВИЧ,

отмечается лишь тенденция к достоверности синергического ему эффекта, вызываемого употреблением наркотиков. Потенцирующий эффект можно объяснить, тем что опиоидные наркотики снижают продукцию IL2 [4], что приводит к снижению пролиферации и, соответственно, числа хелперов за счет уменьшения доли TH1, так как опийные наркотики направляют дифференцировку CD4 клеток преимущественно по пути образования TH2 [5, 6]. Подавление образования TH1 снижает резистентность к вирусной инфекции: увеличивается риск инфицирования и уменьшается эффективность противовирусного иммунного ответа [7].

Общее количество Т-лимфоцитов не зависит от инфицированности ВИЧ, инъекционного потребления наркотиков и половой принадлежности или сочетанного влияния этих факторов. Общееколичество лимфоцитов, процент и абсолютное количество В-клеток (CD19+ лимфоцитов), также CD4+25+ клеток (преимущественно Т- регуляторных лимфоцитов) в крови у пациентов с ВИЧ-инфекциейзначимо ниже, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции. Потребление инъекционных наркотиков и половая принадлежность существенного влияния на эти показателине оказывают.

Потребление ВПН инъекционных наркотиков потенцирует вызываемое ВИЧ-инфекцией снижение процентного содержания хелперов (CD4+лимфоцитов), количества Т-естественных киллеров (CD3+16+56+ лимфоцитов), процентного и абсолютного содержания естественных киллеров (CD3-16+56+ клеток), а также повышение процентного содержания цитотоксических Т- лимфоцитов (CD8+лимфоцитов), доли и абсолютногочисла Т- лимфоцитов с признаками активации (CD3+HLA-DR+клеток).Общееколичество лейкоцитовзначимо зависит от инфицированности ВИЧ и потребления инъекционных наркотиков. Если инфицированность ВИЧ приводит к их снижению, тоинъекционное потребление наркотиков – к их повышению, причем, в большей степени эти эффекты проявляются у женщин. Болеевыраженноезначимое увеличение абсолютного числа CD8+ лимфоцитовиснижениепроцента клеток с фенотипом CD4+, соответственно – уменьшение величины иммунорегуляторного индекса наблюдается у лиц мужского пола. У женщин, инфицированных ВИЧ уровень CD3+16+56+ клеток существенно ниже, чем у ВИЧ-позитивныхмужчин.

Инъекционное потребление наркотиков повышает риск инфицирования ВИЧ-негативных наркопотребителейи снижает противовирусный ответ у ВИЧ-позитивных пациентов, статистически значимо потенцируявызванные ВИЧ-инфекцией эффекты: снижение в крови числа хелперов, естественных и Т-естественных киллеров, регуляторных клеток,иммуннуюгиперактивацию, которые могут способствовать прогрессированию заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунонаркология / Под ред. В.Н. Цыгана, П.Д. Шабанова. – СПб.: ВМедА, 2008. – 224 с.
2. Хамитов, Р. Ф. Наркозависимость и инфекционная патология: клинико-иммунологические аспекты (обзор литературы) / Р.Ф.Хамитов, И.Г. Мустафин, О.Л. Пайкова // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 54-59.
3. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling / C.Borner [et al.] // Immunol. – 2009. – Vol. 183. – P. 882–889.
4. Morphine induces CD4+ T cell IL-4 expression through an adenylyl cyclase mechanism independent of the protein kinase A pathway / S. Roy [et al.] // Immunol. – 2005. – Vol. – 175. – P. 6361–6367.
5. Short communication: Lack of immune response in rapid progressor morphine-dependent and SIV/SHIV-infected rhesus macaques is correlated with downregulation of TH1 cytokines / V. Rivera-Amill, [et al.] // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2010. – Vol. 26. – P. 919–922.
6. Conservation of total T-cell counts during HIV infection: alternative hypotheses and implications / Z. Grossman [et al.] // Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. – 1998. – Vol. 17. – P. 450–457.

ПОСТУПИЛА 16.03.2014

УДК 616.366-089.87-089.168.1

Ю.В. Хоронько, А.Н. Ермолаев, Е.Ю. Хоронько

АРЕФЛЮКСНЫЕ СОУСТЬЯ В ХИРУРГИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ БИЛИАРНЫХ СТРИКТУР

Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра оперативной хирургии и топографический анатомии, хирургическое отделение.
344022, Россия, г.Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: khoronko507@gmail.com

Цель: улучшить результаты билиодигестивных (БД) реконструктивных операций при доброкачественных билиарных стриктурах применением арефлюксной модификации гепатико-/холедохоеюноанастомоза (ГЕА/ХЕА).

Материал и методы: в анатомическом исследовании на 14 органокомплексах изучена арефлюксная сущность клапанного механизма разработанного БД анастомоза. Клинические исследования основаны на сравнении течения послеоперационного периода двух группах больных (всего 75 человек). Пациенты I (контрольной) группы (44 больных) подверглись БД реконструкции по общепринятой методике наложения ГЕА/ХЕА по Ру, II группы (31) – созданию соустья с использованием арефлюксной модификации.

Результаты: установлено более гладкое течение послеоперационного периода и меньшее количество осложнений по исследуемым параметрам (показатели общего и биохимических анализов крови, диспептические расстройства, качество жизни) у больных II (арефлюксной) группы наблюдений.

Заключение: применение арефлюксной модификации ГЕА/ХЕА более предпочтительно по сравнению с общепринятой методикой создания соустья.

Ключевые слова: билиодигестивные реконструкции, билиарные стриктуры, арефлюксные соустья.

Yu.V. Khoronko, A.N. Ermolaev, E.Yu. Khoronko

AREFLUX ANASTOMOSES IN SURGERY OF BENIGN BILIARY STRICTURES

Rostov State Medical University,
Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Department of Surgery.
29, Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: khoronko507@gmail.com

Purpose: to improve on the results of biliodigestive (BD) reconstructive operations for benign biliary strictures using of areflux modification of hepatico-/choledochojejunostomy (HJS/CJS) (Russian Fed.Patent No2470592).

Material and methods; a valve mechanism of proposed BD-anastomosis was studied on 14 organ complexes. Clinical researches based on comparable studies of postoperative period in two groupsof patients: I (control group) included 44 patients operated on using standard surgical procedure, II – 31 patients were undergone BD reconstruction with areflux valve.

Results: estimation of postoperative period by such parameters as dynamics of blood analyses, complications, symptoms of dyspepsia and quality of life showed advantages in II group of patients.

Summary: use of areflux modification of HJS/CJS allows reach the better results of postoperative period on parameters of comlications and quality of life in compare with standard method of BD reconstruction.

Key words: biliodigestive reconstruction, biliary stricture, areflux anastomosis.

Введение

Современный этап реконструктивной билиодигестивной хирургии характеризуется тем, что при доброкачественных билиарных стриктурах наиболее часто применяются методики, суть которых заключается в наложении гепатикоеюно- или холедохоеюноанастомоза (ГЕА/ХЕА) с использованием участка тонкой кишки, предварительно подготовленного формированием Y-образного межкишечного анастомоза по Ру (Roux) и перемещенного в верхний этаж брюшной полости [1,2]. Многолетняя история хирургического лечения рубцовых стриктур желчных протоков (ЖП) и накопленный отечественными и зарубежными хирургами за недавние два десятилетия опыт позволили сформулировать принципы осуществления ГЕА/ХЕА, обеспечившие данному типу вмешательств высокую эффективность и ставшие поэтому почти неоспоримыми [3,4]. К ним относятся хирургическое освобождение желчного протока из рубцовых тканей и полноценное их иссечение; создание билиодигестивного соустья размером не менее 15 мм; обеспечение максимальной конгруэнтности анастомозируемых протока и кишки; наложение однорядного анастомоза с использованием рассасывающейся мононити на атравматической игле колющего профиля диаметром 3/0-5/0; применение операционной увеличительной оптики и сосудистого инструментария; длина участка тонкой кишки, выключенного по Ру, должна составлять не менее 80-90 см. Применение кишечного трансплантата такой длины предотвращает рефлюкс кишечного содержимого в желчный проток и возможный холангит. Однако использование означенного сегмента кишечника в совокупности с отступлением от двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба еще, по меньшей мере, 50 см для наложения Y-образного анастомоза по Ру, приводит к выключению из процессов пищеварения около 1,5 м кишечной трубки, что способствует развитию диспепсии, утяжелению послеоперационного периода, ухудшению качества жизни [5,6]. В ряде случаев устранение этих недостатков обеспечивается применением арефлюксных билиодигестивных соустий, которые позволяют выключить из пищеварительной функции значительно меньший участок кишечника. В различных публикациях такие анастомозы именуются по-разному (клапанные, антирефлюксные, компрессионные) [7-9]. Данный факт свидетельствует об отсутствии единодушия специалистов не только в терминологии, но и, по сути, вмешательства. Предлагаемых методик опубликовано много, они являются объектами взаимной критики, а сложность при наложении такого соустья не всегда обеспечивает его арефлюксную эффективность.

Цель работы – улучшить результаты билиодигестивных реконструктивных операций при доброкачественных билиарных стриктурах применением арефлюксной модификации гепатико-/холедохоеюноанастомоза.

Материал и методы

В анатомическом исследовании на 14 трупах обоих полов и различных типов телосложения была обоснована анатомическая возможность и разработана хирургическая техника арефлюксной модификации ГЕА/ХЕА (защищена Патентом РФ №2470592). Арефлюксная сущность сформированного клапанного механизма была исследована на 14 органокомплексах, состоящих из желчного протока с длиной культи не менее 8 мм, и анастомозированного с ним участка кишки длиной до 40 см. Анатомическому эксперименту, заключающемуся в оценке арефлюксных возможностей разработанной модификации ГЕА/ХЕА, предшествовали исследования, выполненные еще на 11 аналогичных органокомплексах, у которых культя анастомозируемого желчного протока составляла от 3 до 7 мм. При такой короткой культе протока нам не удавалось добиться формирования эффективного арефлюксного клапана, но зато стало возможным установить наименьшую длину культи (8 мм), короче которой формирование арефлюксного анастомоза нецелесообразно. Далее была изучена клапанная функция арефлюксной модификации гепатико-еюноанастомоза. Мерой количественной характеристики было избрано давление, необходимое для преодоления сопротивления созданного клапана ретроградному поступлению жидкого содержимого из кишки в проток через сформированное соустье.

Клинические исследования основаны на анализе течения заболевания у 75 больных, находившихся на стационарном лечении и подвергнутых хирургическому пособию в отделении хирургии печени и поджелудочной железы, отделении портальной гипертензии, отделении хирургическом ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России в период с 1997 по 2014 гг. Необходимо заметить, что за эти годы в названных хирургических отделениях были оперированы 148 пациентов по поводу доброкачественных билиарных стриктур, из них по поводу ятрогенных повреждений (ЯП) внепеченочных ЖП и их последствий – 81 больной и еще у 67 человек показаниями к вмешательству стали стриктуры терминального отдела общего ЖП воспалительного генеза. Однако, руководствуясь целью настоящего исследования, мы исключили из него часть больных. Критериями исключения были установлены: (1) - высокие билиарные поражения (при культе общего печеночного протока короче 8 мм); (2) – сочетанные поражения протоков и сосудов, потребовавшие резекции печени помимо реконструктивного билиодигестивного вмешательства; (3) – наличие билиарного цирроза; (4) – механическая желтуха с высокой гипербилирубинемией; (5) – непротяженные стриктуры терминального отдела общего ЖП, методом выбора лечения которых были эндоскопические мероприятия (такие как папиллосфинктеротомия, баллонная дилатация и иные миниинвазивные методики); (6) – протяженные стриктуры терминального отдела общего ЖП, при которых было предпринято наложение холедохо-дуоденоанастомоза; (7) – восстановление травмированного ЖП наложением шва протока. Пациенты были разделены на две группы исследований, сопоставимые между собой по основным клинико-диагностическим параметрам. Первую (контрольную) группу составили 44 больных, подвергшиеся наложению ГЕА/ХЕА по общепринятой методике, заключающейся в наложении соустья по типу «конец-

в-бок» между общим печеночным или общим желчным протоком с участком тощей кишки, выключенным по Ру (Roux). Длина выключенного участка составляла не менее 80-90 см, размер соустья – не менее 15 мм, применявшийся шовный материал – рассасывающаяся синтетическая мононить диаметром 3/0-5/0 на атравматической игле колющего профиля. При выполнении вмешательств наложению билиодигестивного анастомоза предшествовало полноценное иссечение рубцовых тканей, а при создании соустья добивались максимальной конгруэнтности анастомозируемых протока и кишки. Во вторую группу включён 31 пациент, который был подвергнут наложению ГЕА/ХЕА с использованием разработанной нами арефлюксной методики. Соотношение женщин и мужчин – 53:22 (70,7%:29,3%). Возраст больных – от 23 до 85 лет (45,6 ± 10,3). Этиологическими факторами, приведшими к формированию стриктур внепеченочных ЖП, были следующие: (1) - ЯП у 60 пациентов; (2) – воспалительные процессы общего ЖП, приведшие к формированию протяженных рубцовых стриктур его терминального отдела – у 15 человек. По уровню ЯП пациенты распределились следующим образом: 38 (63,3%) – общий печеночный проток, 22 (36,7%) – общий желчный проток. В состав I (контрольной) и II (арефлюксныйГЕА/ХЕА) групп были также включены 15 больных (7 и 8, соответственно) с протяженными стриктурами терминального отдела общего ЖП воспалительного генеза, подвергшиеся наложению ХЕА. Как видно, из исследования были исключены 45 больных, применение у которых эндоскопической папиллосфинктеротомии стало успешным, а также 28 пациентов, подвергшихся наложению холедоходуоденоанастомоза. Из 60 больных с последствиями ЯП в 37 случаях использовалась общепринятая техника наложения ГЕА/ХЕА, а в 23 – применена арефлюксная методика. У 15 пациентов с протяженными стриктурами терминального отдела общего ЖП воспалительного генеза у 7 человек анастомоз накладывали традиционным способом, а у остальных 8 – с применением арефлюксной модификации.Существенным отличительным признаком билиодигестивной реконструкции, примененной у пациентов первой (контрольной) группы по сравнению со второй, является длина отводящего участка кишки, составляющая не менее 80-90 см, что позволяет предотвратить рефлюкс кишечного содержимого в желчные протоки.

Результаты и обсуждение

В результате анатомических исследований установлено, что давление, создаваемое минипомпой и достаточное для антеградного поступления окрашенной жидкости из протока в кишку через сформированное соустье, составляло от 5,2 до 7,7 мм рт.ст. (среднее значение – 6,67 ± 0,79). На этих же органокомплексах давление, необходимое для преодоления сопротивления сформированного арефлюксного клапана (ГЕА/ХЕА) составляло от 31,9 до 44,3 мм рт.ст. (среднее значение – 38,97 ± 5,94, $p < 0,01$). Столь значимая разница в показателях позволила сделать вывод об удовлетворительно функционирующем клапанном механизме разработанной модификации ГЕА/ХЕА.Создание билиодигестивного соустья, при котором формируется арефлюксный клапан, позволяет использовать такой, более короткий участок кишки, что способствует профилактике нарушений процессов пищеварения в послеоперационном периоде, вызванных выключением из пищеварительного тракта значительного участка кишечника.

Был проведен сравнительный анализ течения послеоперационного периода в I (контрольной) и II клинической группах. Основание считать результаты сравнительного исследования легитимными давала сопоставимость групп по основным клинико-диагностическим показателям. Течение раннего послеоперационного периода в сравнительном аспекте оценивалось, в частности, по динамике данных общего анализа крови и ключевых показателей биохимического профиля, свертывающей системы и водно-электролитного баланса. В обеих группах клинических наблюдений отмечено снижение гемоглобина (со 127,4±14,8 г/л и 115,7± 12,1 г/л до операции, $p>0,05$, соответственно группам, до 106,5±12,7 г/л и 111,0±9,8 г/л через 7 дней после операции, $p>0,05$, и 108,2±15,8 г/л и 110,6±14,2 г/л, $p>0,05$, через 14 суток). Равнозначная динамика была и у значений количества эритроцитов. Выполнение реконструктивных билиодигестивных вмешательств, как правило, не сопровождалось серьезной кровопотерей, которая в максимальном выражении не превышала 550 мл. Ни в одном случае гемотрансфузия не понадобилась. Тем не менее, определенное снижение показателей «красной» крови, пропорциональное в I и II группах, и сохраняющееся через 7 и 14 суток после операции, свидетельствует о сопоставимости операций, выполненных пациентам обеих групп, по критерию их травматичности, оцененной, в частности, по влиянию на динамику гемоглобина и эритроцитов. Лейкоцитоз, возрастающий к 7-м суткам (14,2±3,1 $x10^9$/л и 12,6±3,4 $x10^9$/л, соответственно группам, $p>0,05$) по сравнению с предоперационными показателями (8,9±1,2$x10^9$/л и 9,3±1,2 $x10^9$/л, соответственно) лишь незначительно снижался через 14 дней (до 12,7±2,8 $x10^9$/л и 11,3±1,9 $x10^9$/л). Отмечено увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов к 7-му дню (13,8±2,4% и 11,6±2,4%, $p>0,05$), с тенденцией к нормализации на 14 сутки (10,8±1,9% и 7,9±0,8%, $p<0,01$).

Показательны различия в структуре послеоперационных осложнений. Желчеистечение по «улавливающему» дренажу наблюдалось у 4-х пациентов (9,1%) из I группы (оперированных общепринятым методом, при котором билиодигестивный анастомоз был однорядным) и у 2-х больных (6,4%) из II группы. При этом количество желчного отделяемого у этих пациентов варьировало от 20 до 70 мл в сутки и продолжалось 4-5 дней в I (контрольной) группе и 20-40 мл не дольше 2-х суток во II группе. Такую разницу мы объясняем лучшей герметичностью анастомоза в его арефлюксной модификации, при которой тоже накладывается однорядный анастомоз, но далее производится его «погружение» двумя полукисетными швами, наложенными на стенку кишки и создающими своего рода эластичный «хомут», а на следующем этапе операции выполняется окутывание культей кишки зоны анастомоза, усиливающее клапанный механизм. Относительно

худшей герметичностью соустья объясняется формирование биломы - скопления желчи в подпеченочном пространстве - у одного пациента из I группы. Данное осложнение потребовало выполнения пункции с УЗ-сопровождением и эвакуации экссудата. Подобных осложнений во II группе не было.

Нагноением раны течение послеоперационного периода осложнилось у 4х больных из I группы (9,1%) и тоже 4-х – из II группы (12,9%). В семи случаях из этих восьми реконструктивное вмешательство предпринималось на фоне наружного желчного свища, а более чем у половины из них нагноение произошло на фоне надапоневротической гематомы мягких тканей, дренированной в стадии гемолиза.

Частота развития острого холангита была практически одинаковой в обеих группах. Развитие холангита после билиодигестивных реконструкций относится к вполне закономерным осложнениям операций подобного рода, так как одним из ключевых факторов, приводящих к его развитию, является рефлюкс кишечного содержимого в протоки. Этому может способствовать создание рукотворного соустья. Поэтому выявление признаков ожидаемого холангита у оперированных больных проводилось целенаправленно. В исследовании острый холангит в течение 30 дней после вмешательства был у 1 больного в I группе (2,3%) и у 1 – во II группе (3,2%); на протяжении первого года данное осложнение зарегистрировано в 3-х случаях (6,9%) в I группе и у 2 пациентов (6,4%) – во второй. В отдаленные сроки наблюдений (от года до 12 лет в I группе и от года до 7 лет – во II группе) клинические и лабораторные симптомы холангита были установлены у 8 человек, по 4 из каждой группы. Таким образом, учитывая практически одинаковое количество случаев развития острого холангита в обеих группах как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки наблюдения, сделан следующий вывод: использование общепринятого в современной гепатобилиарной хирургии отводящего участка кишки по Ру длиной не менее 80-90 см в значительном большинстве случаев обеспечивает хорошую дренажную функцию отведения желчи, что способствует профилактике рефлюкса и холангита, благодаря чему последний осложняет течение послеоперационного периода весьма редко (I группа больных). Аналогичное количество случаев развития холангита во II группе дает основание считать, что разработанная арефлюксная модификация ГЕА/ХЕА является эффективной, обеспечивает удовлетворительный клапанный механизм, что позволяет использовать значительно более короткий кишечный трансплантат, подготовленный по методике Ру, чем достигается уменьшение количества и тяжести диспептических расстройств, обусловленных выключением из процессов пищеварения значительного участка кишечника.

Явления диспепсии имели место у 32 больных (72,7%) I (контрольной) группы и у 16 пациентов (51,6%), включенных во II группу. Варианты её манифестации отличались разнообразием и были представлены такими симптомами, как тяжесть в надчревье, блуждающие спазматические боли, отрыжка, вздутие живота, неприятный привкус во рту, снижение аппетита, тошнота. У больных они проявлялись как в виде одиночного признака, так и в сочетании с другими. Самым частым симптомом диспептических расстройств была диарея, которую отметили 12 больных I контрольной группы (27,3%) и лишь 5 пациентов (16,1%) из группы II. Аналогичные различия значений были зарегистрированы при сравнительном анализе по признаку «Стеаторея». В I (контрольной) группе она имела место у 9 человек (20,5%), в то время как во второй - только у 4 (12,9%).

Столь значимая разница в количестве случаев и выраженности симптомов, характерных для расстройств пищеварения, была отмечена не только объективно (цифровыми значениями), но и оценена самими пациентами при заполнении ими гастроэнтерологического опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Было исследовано влияние проявлений диспепсии на качество жизни (КЖ) в сроки от трех до 12 месяцев после вмешательства у 27 пациентов (61,4%) I группы исследований и у 24 больных (77,4%) от общего их количества во второй группе. Особенностью данного опросника является то, что чем более высоким баллом пациент отмечает тот или иной признак, тем более выражено ухудшение КЖ по рассматриваемому показателю. Сравнительный анализ результатов установил следующее. В послеоперационном периоде отмечается равнозначная в обеих группах наблюдения редукция симптомов по критериям «Абдоминальная боль», «Обстипационный синдром» и «Гастроэзофагеальный рефлюкс» (>0,05 во все сроки проводимого наблюдения). По критерию «Диарейный синдром» через 3 месяца после операции разница в оценке пациентами диареи, как фактора ухудшения КЖ, является весьма существенной (3,6±0,4 в I группе и 2,5±0,2 во второй, $p<0,01$). Она (разница) сохраняется таковой через 6 месяцев и даже через 12. Таким образом, ухудшение КЖ по критерию «Диарейный синдром» было более выраженным у больных I (контрольной) группы на протяжении всего 12-месячного периода наблюдения. Аналогичные результаты были получены и по критерию «Диспептический синдром» через 3 и 6 месяцев после операции. Эти субъективные оценочные характеристики подтверждают описанные выше особенности течения послеоперационного периода, свидетельствующие о менее выраженных расстройствах пищеварения среди больных, оперированных с использованием арефлюксной модификации ГЕА/ХЕА (II группа), позволяющей выключить из пищеварительного процесса значительно меньший участок тонкого кишечника, чем при общепринятой в билиодигестивной хирургии методики, подразумевающей длину кишечного трансплантата по Ру не менее 80-90 см.

Отдаленные результаты билиодигестивных реконструкций, выполненных пациентам I (контрольной) группы были прослежены в сроки от 6 месяцев до 12 лет, а выполненных больным II группы – от 6 месяцев до 7 лет. В эти сроки наблюдений клинические и лабораторные симптомы холангита были установлены у 8 человек, по 4 из каждой группы. Осложнение в виде стеноза анастомоза развилось у двух пациентов (4,5%) I группы и одной больной (3,2%) из группы II. Во всех этих случаях потребовалось выполнение повторного

реконструктивного вмешательства. В I группе это было наложением бигепатикоеюноанастомоза после прецизионного иссечения рубцовых тканей в одном случае и создание гепатико-еюноанастомоза на сменном транспеченочном дренаже в другом. Во II группе пациентке выполнили иссечение рубцовоизмененных тканей, а затем был наложен новый гепатикоеюноанастомоз.

Заключение

Применение гепатико-/холедохоеюноанастомозов с использованием участка кишки поРу, безусловно, является общепринятым в современной билиодигестивной реконструктивной хирургии. Однако данная методика имеет ряд недостатков, которые становятся очевидными на фоне достоинств разработанной арефлюксной модификации ГЕА/ХЕА. Применение арефлюксного анастомоза позволяет использовать более короткий сегмент кишки, что способствует профилактике расстройств пищеварения, обусловленных выключением участка кишечника значительной длины, благодаря чему создаются условия для более гладкого течения послеоперационного периода, уменьшения количества и тяжести осложнений, сокращения сроков реабилитации и улучшения качества жизни пациентов. Важно подчеркнуть, что преимущества данной методики по сравнению с иными видами билиодигестивных реконструкций проявляются при условии длины анастомозопригодной культи желчного протока не менее 8 мм, позволяющей создать арефлюксный анастомоз с удовлетворительными клапанными функциями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И. Операции при рубцовых стриктурах желчных протоков. / Э.И. Гальперин, Т.Г. Дюжева, А.Ю. Чевокин // В кн.: Руководство по хирургии желчных путей.2-е изд./ Под редакцией Гальперина Э.И., Ветшева П.С. – М.: Издательский дом Видар-М, 2009. – 568 с. – С.530-557.
2. Эволюция хирургического лечения доброкачественных стриктур внепеченочных желчных протоков / О.Г. Скипенко, Н.Г. Ратникова, Н.Н. Багмет, А.И. Лабия // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. - 2007. - №4. – 17-24.
3. Чевокин А.Ю. Технические особенности формирования прецизионных анастомозов при рубцовых стриктурах желчных протоков / А.Ю. Чевокин // Анналы хирургической гепатологии . 2011. – Т.16, №3. – С.79-87.
4. Heidenhain C. Hepatobiliary anastomosis techniques / C. Heidenhain, R. Rosch, U.P.Neumann // Chirurg. – 2011. – Vol.82, N1. – P.7-10.
5. Buchman A.L. Etiology and Initial Management of Short Bowel Syndrome / A.L. Buchman // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130, N.2. – S.5-15.
6. Donohoe C.L. Short bowel syndrome / C.L. Donohoe, J.V. Reynolds // Surgeon. – 2010. – Vol.8, N.5. – P.270-279.
7. Арефлюксный гепатикоеюноанастомоз при раке внепеченочных желчных протоков и головки поджелудочной железы / Г.К. Жерлов, А.В. Карпович, Д.В. Зыков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2009. - №3. – С.17-22.
8. Development of a novel reflux-free bilioenteric anastomosis procedure by using a bioabsorbable polymer tube / M. Aikawa, M. Miyazawa, K. Okada [et al] //J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2010. – Vol.17, N.3. – P.284-290.
9. Successful treatment of recurrent cholangitis after adult liver transplantation with a Tsuchidaantireflux valve / G. Orlando, J.S. Blairvacq, J.B. Otte [et al] // Transplantation. – 2004. – Vol.77, N8. – P.1307-1308..

ПОСТУПИЛА 31.05.2014

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

   УДК: 612.23:616.12
   Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.
   НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
   Ростовский государственный медицинский университет,
   кафедра общей и клинической биохимии № 1,
   Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Внимание, уважаемые авторы!

С 2016 г. изменится порядок оформления статей, который будет опубликован в №2 (2015) журнала.