СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Бондаренко А.Л., Веселова А.П., Савиных М.В.
ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В КЛИНИКЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ 3

Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Соловьева Г.В., Леушина Н.П., Федяева Е.А.
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДОЗА
У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ 6

Наймушин Д.А., Банников С.А., Чичерина Е.Н.
ГЕНДЕРНЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ И КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИАПФ
БОЛЬНЫМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 7

Мосунова Е.П., Абрамова Т.В., Мазина Н.К.
ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ
ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СИНДРОМЕ СУХОГО ГЛАЗА 12

Максимчук Н.С., Тарловская Е.И., Сапожникова И.Е., Мальчикова С.В.
ВОЗМОЖНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАН/ АМЛОДИПИН
В МНОГОГРАННОМ СНИЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА 18

Кисличко С.А., Поздеев Н.М., Кисличко А.Г.
ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПЛЕВРИТА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ
РАКЕ ЛЕГКОГО 22

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Городецкая О.С., Чандра-Д`Мелло Р., Гречканев Г.О.
ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫУ ПАЦИЕНТОК
С ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ 27

Захарова Н.Н., Дворянский С.А.
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА
СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ 29

Коротаева К.Н., Циркин В.И., Костяев А.Н.
ИНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА
В ОПЫТАХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МИОКАРДОМ КРЫСЫ 32

Немцов Б.Ф., Троегубова Л.А., Братчикова Г.Г.
ПОЛИОРГАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНОЙ
СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ 37

ОБЗОРЫ

Смирнова А.И., Россихина Е.В., Дюпина Н.С.
РОЛЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОВ В АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ 41

Шлейсснер Э.
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ 47

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Зайков А.А.
ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ КИРОВСКОЙ ГМА 55

Мышкина Л.В., Шкатова Е.Ю., Мухачева Е.А.
СТРУКТУРНО-УПРАВЛЕНЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
«МЕНЕДЖЕР СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА – МЕДСЕСТРА – ПАЦИЕНТ» 56

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Чепурных А.Я., Савиных Е.А.
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХОСПИСОВ 61

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36-002-008.6-022:616.831-002

А.Л. Бондаренко, А.П. Веселова, М.В. Савиных

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В КЛИНИКЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

A.L. Bondarenko, A.P.Veselova, M.V. Savinykh

HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN COURSE OF VIRAL HEPATITIS

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Печеночная энцефалопатия наиболее часто осложняет течение острой и хронической HBV-инфекции и хронического гепатита С. Летальный исход развился у 55% больных с печеночной недостаточностью. Основными причинами смерти явились отек мозга и ДВС-синдром.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, печеночная энцефалопатия.

Hepatic encephalopathy is the most commonly encountered complication of acute and chronic HBV-infection and chronic hepatitis C. Fatal outcome has developed in 55% of patients with hepatic failure. Main death reasons were the cerebral edema and the trombohemorrhagic syndrom.

Key words: viral hepatitis, hepatic encephalopathy.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике гепатотропной вирусной инфекции, эта проблема далека от своего решения. Данное обстоятельство связано с широким распространением вирусных гепатитов и глобальной тенденцией к росту инфицированности. В мире 300–350 миллионов хронических HBV-носителей, в том числе в России – свыше 5 миллионов. Инфицированность населения HCV, по оценкам разных специалистов, составляет от 170 до 500 миллионов человек [1, 5]. В нашей стране, как и во всем мире, ведущее место среди причин хронических болезней печени занимают HBV и HCV. На настоящий момент вирусные гепатиты с гемоконтактным путем передачи характеризуются непрерывным ростом заболеваемости. Так, данный показатель при впервые выявленных хронических гепатитах В и С в 2000–2009 годах увеличился на 20% [6].

Одной из серьезных проблем в клинике вирусных гепатитов является острая печеночная энцефалопатия (ОПЭ). Под данным осложнением понимают синдром потенциально обратимых психических и неврологических нарушений, возникающих в результате острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [2].

Целью нашего исследования было выявление этиологической структуры вирусных гепатитов, сопровождающихся развитием ОПЭ, и клинико-лабораторная характеристика данного осложнения.

Материалы и методы исследования

Были проанализированы 18 историй болезни пациентов в возрасте от 17 до 79 лет с установленным диагнозом вирусного гепатита, осложненного острой печеночной энцефалопатией, находившихся на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице в период с 1999-го по 2009 годы. Среди обследованных 50,0% составили женщины. Средний возраст пациентов – 39,9±3,2 лет. В группе обследованных неработающих было 50,0%, рабочих и служащих – 38,9%, учащихся – 11,1%. Среднее количество койко-дней составило 22,3±4,1.

Острый вирусный гепатит выставлялся пациентам с развернутой клинико-биохимической картиной заболевания и наличием специфических маркеров (анти HAV IgM, HBsAg, HBeAg, анти HBcor IgM, анти HCV сум., анти HCV IgM, анти HDV IgM, выявляемых методом иммунофлюоресцентного анализа, DNA HBV, RNA HCV, обнаруживаемых методом полимеразной цепной реакции), у которых на протяжении 6 месяцев до начала болезни был выявлен характерный эпидемиологический анамнез. Из анамнестических данных принимались во внимание наличие контактов с больными вирусными гепатитами или вирусоносителями, оперативных вмешательств, гемотрансфузий, инъекций, лечение у стоматолога, употребление некипяченой воды.

Диагноз хронической гепатитной инфекции был поставлен на основании обнаружения специфических маркеров, повышенного уровня аминотрансфераз в течение 6 месяцев и более.

В диагностике ОПЭ использовались стандартные методы обследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбин, общий белок и фракции), УЗИ органов брюшной полости.

Результаты и обсуждение

Острая печеночная энцефалопатия явилась осложнением острого вирусного гепатита В в 27,7%±10,9% случаев, хронического – в 16,7%±9,0%, хронической HCV-инфекции – в 27,7%±10,9%, гепатита А – в 11,1%±7,6%. Также данная патология развивалась на фоне микст-гепатитов: ко– и суперинфекция HBV и HDV, ко-инфекция острых гепатитов В и С, В и А составили по 5,6%±5,6% случаев (рис. 1). По данным других исследователей [3], вирусный гепатит А в структуре ОПЭ составил менее 5%, острый гепатит В – 47%. Автором также было установлено, что вирусный гепатит С служит редкой причиной ОПЭ, обычно в составе микст-вирусной инфекции с вирусом гепатита А или В особенно у больных наркоманией. Таким образом, печеночная энцефалопатия чаще наблюдается при парентеральных вирусных гепатитах как острых, так и хронических.

У пациентов, вошедших в исследование, можно

было наблюдать все стадии развития печеночной энцефалопатии: от прекомы I до глубокой комы.

ОПЭ I, наблюдаемая в 22,2% случаев, характеризовалась рассеянностью, легким изменением нервно-психического статуса (эйфория), инверсия сна (сонливость днем и бессонница ночью), сниженным вниманием, слабовыраженными атаксией и апраксией, причем наиболее постоянными симптомами были инверсия сна (100%), адинамия (100,0%) и эйфория (75,0%).

ОПЭ II среди обследованных пациентов регистрировалась в 11,1%. Данная стадия преимущественно сопровождалась сонливостью, апатией, неадекватным поведением, нарушением ориентации во времени и пространстве, наличием «хлопающего» тремора, появлением сосательного, хоботкового рефлексов и монотонной речи. У всех пациентов этой группы также имели место инверсия сна и адинамия.

ОПЭ III, характеризующаяся сопором, бредом, наличием печеночного запаха, патологическими рефлексами (Бабинского, Гордона, Жуковского), судорогами, ригидностью мышц, гипервентиляцией, в наших исследованиях наблюдалась в 11,1% случаев.

При прогрессировании данного осложнения развивается ОПЭ IV с исчезновением реакции на болевые раздражители, расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет, патологическим типом дыхания. Данная стадия в наших исследованиях имела место у 55,6%±12,1% пациентов. Высокая частота ОПЭ IV была обусловлена поздней госпитализацией больных (80,0%±13,3%), супер-инфекцией гепатита D на фоне хронической HBV-инфекции (10,0%±10,0%) и употреблением суррогатов алкоголя у больных с хроническим вирусным гепатитом. Таким образом, четвертая стадия ОПЭ наблюдалась более, чем у половины обследованных больных.

Состояние пациентов оценивалось как средней степени тяжести (22,2%±10,1%), тяжелое (33,3%±11,4%) и очень тяжелое (44,5%±12,1%).

Анализируя биохимический анализ крови, было выявлено следующее (табл.). Увеличение степени

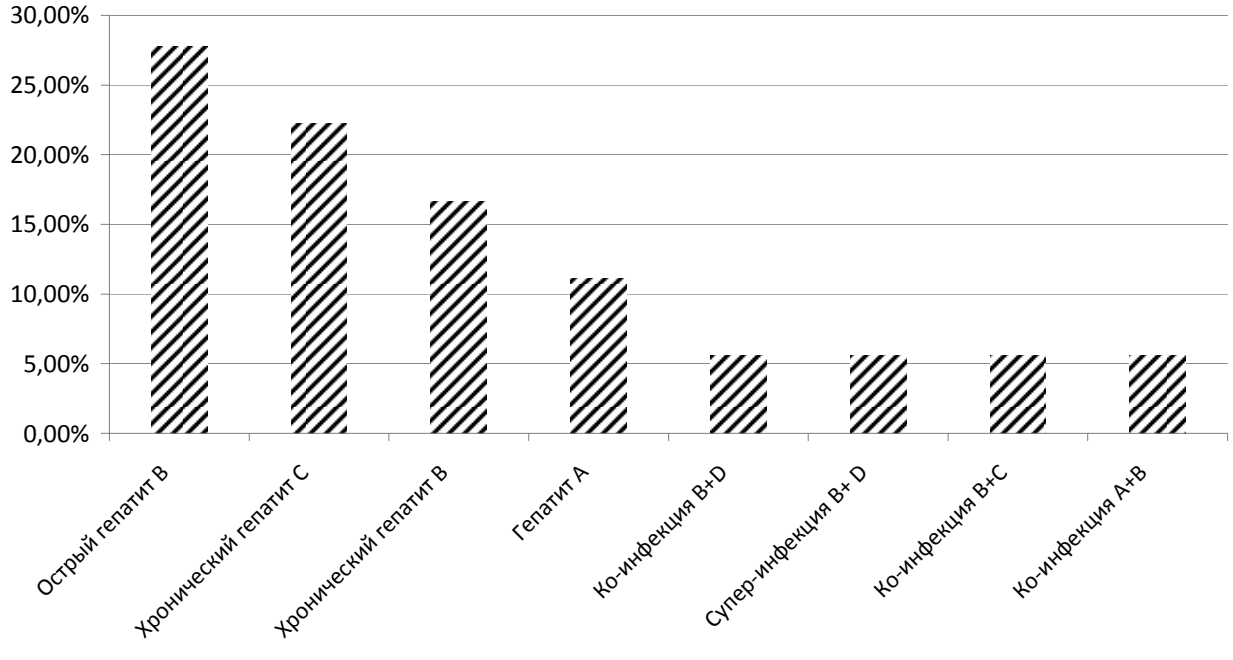

Рис.1. Этиологическая структура острой печеночной энцефалопатии

Таблица

Биохимические показатели у больных с ОПЭ

Показатель	ОПЭ I	ОПЭ II	ОПЭ III	**ОПЭ IV**
АСТ (ед/л)	111,9±37,1	247,0±75,5	143,1±70,6	1245,3±933,9
АЛТ (ед/л)	234,7±91,5	575,9±106,5	198,3±227,3	1390,6±1008,5
Общий билирубин (мкмоль/л)	229,7±99,1	232,0±26,9	326,0±99,0	329,9±80,3
Прямой билирубин (мкмоль/л)	153,5±70,3	138,5±14,9	223,5±62,9	227,3±71,2
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	76,2±29,2	93,5±41,7	102,5±36,1	102,6±30,1
Протромбиновый индекс (%)	55,4±8,8	39,3±14,5	35,1±4,2	24,2±4,0*
Общий белок (г/л)	85,7±12,4	61,6±4,9	55,1±12,5	57,7±6,5
Тимоловая проба (ед S-H)	11,1±1,8	13,2±4,8	11,4	17,4±6,7

* – $p<0,05$ по сравнению с пациентами с ОПЭ I

повреждения печеночной паренхимы характеризовалось выравниванием показателей аминотрансфераз, что указывало на более глубокое поражение гепатоцитов с вовлечением внутриклеточных органел. Синдром гипербилирубинемии был также зафиксирован у всех пациентов. Известно, что у больных вирусными гепатитами первично страдает функция экскреции прямого билирубина гепатоцитами, вследствие того, что данный процесс является наиболее уязвимым при энергодефиците в печеночной клетке. Нарушение экскреции приводит к повышению прямого билирубина. В нашем исследовании было выявлено увеличение как прямого, так и непрямого билирубина, что указывало на еще более значительную дисфункцию клеток с вовлечением процессов захвата и конъюгации.

Развитие фульминантных форм гепатита связано с гипериммунным ответом организма на вирусную инфекцию. В исследовании данный феномен характеризовался повышением тимоловой пробы (за счет увеличения γ-глобулинов). Чувствительным биохимическим тестом, отражающим угнетение белок-синтетической функции печени у больных, является протромбиновый индекс. У обследованных пациентов имело место существенное снижение данного показателя с усугублением тяжести повреждения печеночной паренхимы. Причем протромбиновый индекс при ОПЭ I и IV стадиях имел достоверные различия. Отражением имеющейся тенденции также было снижение уровня общего белка.

ИФА и ПЦР использовались для специфической диагностики вирусных гепатитов. В случаях хронических форм гепатитов печеночная энцефалопатия всегда имела место в фазу репликации вируса, что подтверждалось обнаружением ДНК (РНК) вируса и антител класса IgM.

Таким образом, ОПЭ осложняет течение острого гепатита в период разгара заболевания, а хронического – в фазу репликации.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности, сопровождающий ОПЭ, характеризуется развитием осложнений, непосредственно приводящих к летальному исходу. Среди них одно из наиболее частых и тяжелых – отек-набухание головного мозга. Прогрессированию данной патологии способствуют расстройства дыхания с гиперкапнией и гипоксией, что приводит к увеличению церебрального кровотока и увеличению внутричерепного давления [7]. В нашем исследовании частота этого осложнения составила 50,0%±12,1%.

Желудочно-кишечные кровотечения, являющиеся проявлением ДВС-синдрома, связанного с обширным цитолизом гепатоцитов и нарушением равновесия в свертывающей и противосвертывающей системах крови, наблюдались в 27,8%±10,9% случаев.

Острая почечная недостаточность, развивающаяся в результате вазоконстрикции и уменьшения объема почечного кровотока, составила в наших исследованиях 22,2%±10,9%.

Вторичная генерализованная инфекция вследствие снижения активности купферовских клеток, комплементарной системы, а также уменьшения содержания опсонинов и хемотоксинов наблюдалась у одного больного и составила 5,6%±5,6% случаев. В данном случае был установлен диагноз острого криптогенного сепсиса.

Другие исследователи при развитии ОПЭ почечную недостаточность регистрировали в 75% случаев, желудочно-кишечные кровотечения – в 30–50% и вторичную инфекцию – в 20–40% [3].

Согласно данным литературы [4, 6], летальность при ОПЭ колеблется в пределах от 60 до 90%. В нашем исследовании летальный исход наступил в 50,0%±12,1% случаев. Его непосредственными причинами были указанные выше осложнения, а также их сочетания.

Таким образом, ОПЭ чаще всего осложняет парентеральные вирусные гепатиты В и С. Основными клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии первой и второй стадий были инверсия сна, адинамия, эйфория. Печеночный запах, бред и патологические рефлексы характерны для ОПЭ III. Терминальная стадия печеночной энцефалопатии, наблюдавшаяся в наших исследованиях более чем в половине случаев, сопровождалась арефлексией. С возрастанием глубины повреждения печеночной паренхимы происходило выравнивание показателей аминотрансфераз, увеличение обеих фракций билирубина, повышение тимоловой пробы и более существенное нарушение белок-синтетической функции печени. Среди осложнений печеночной энцефалопатии, непосредственно приводящих к летальному исходу, преобладали отек мозга и ДВС-синдром, часто сопровождавшийся развитием желудочно-кишечных кровотечений.

Выводы

1. Основными причинами развития печеночной энцефалопатии являются парентеральные гепатиты: острый гепатит В (27,7%), хронический гепатит В (16,7%) и хронический гепатит С (27,8%).

2. Более чем в половине случаев имеет место крайне тяжелое течение ОПЭ, как правило, обусловленное поздней госпитализацией, супер-инфекцией гепатита D и употреблением суррогатов алкоголя больными хроническим вирусным гепатитом.

3. Летальность при ОПЭ составляет более половины случаев. Непосредственными причинами смерти больных являются отек головного мозга (50,0%) и ДВС-синдром с развитием желудочно-кишечных кровотечений (27,8%).

Список литературы

1. *Баранов А.А., Каганов Б.С., Учайкин В.Ф. и др.* Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей (пособие для врачей). М., 2003. 84 с.

2. *Жданов К.В., Гусев Д.А.* Острая печеночная недостаточность // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008. № 1. С. 34–38.

3. *Надинская М.Ю.* Фульминантная печеночная недостаточность: современные представления о причинах, патогенезе и подходах к лечению // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 4. С. 45–49.

4. *Рахманова А.Г.* Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Санкт-Петербург: Изд-во СпецЛит, 2006. 420 с.

5. *Скворцов В.В., Туморенко А.В.* Проблемы современного лечения вирусных гепатитов // Лечащий врач. 2007. № 10. С. 73–77;

6. Современные характеристики хронических парентеральных вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации, 2010 г. [Электронный ресурс]. URL: http://medportal.ru/mednovosti/corp/2010/02/25 (Дата обращения: 05.09.2010).

7. *Щербенков И.М.* Печеночная недостаточность // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009. № 1. С. 37–41.

Сведения об авторах

Бондаренко Алла Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом инфекционных болезней ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: bondarenko@kirovgma.ru.

Веселова Анна Павловна – ординатор 2 года обучения кафедры инфекционных болезней с курсом инфекционных болезней ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.

Савиных Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент инфекционных болезней с курсом инфекционных болезней ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.

УДК 616-053.35+616.594.171.2

Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Г.В. Соловьева, Н.П. Леушина, Е.А. Федяева

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАНДИДОЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ya.Yu. Illek, A.V. Galanina, G.V. Soloviev, N.P. Leushina, Ye.A. Fedyaeva

CANDIDIASIS RISK FACTORS IN NEWBORNS

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

При изучении 384 историй болезней новорожденных, находившихся на лечении в детской областной клинической больнице г. Кирова в 2009 году, отмечен рост заболеваний, вызываемых дрожжеподобными грибами рода Candida. Наибольшая частота приходилась на кандидоз слизистых и кандидоносительство. Факторами риска являлись морфофункциональная незрелость со стороны ребенка и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез со стороны матери.

Ключевые слова: новорожденные дети, факторы риска.

Analysis of 384 newborn medical cases, patients of Kirov Regional Pediatric Hospital in 2009, showed an increase in diseases caused by yeastlike fungi of the genus Candida. Mucosal candidiasis and Candida carrier were the most common. Risk factors were morphofunctional immaturity of the newborn and obstetrical and gynecological pathologies of the mother.

Key words: newborns, risk factors.

Введение

В последние десятилетия частота заболеваний, обусловленных грибами рода Candida, постоянно растет [3]. Новорожденные дети составляют особую группу риска развития кандидоза, что связано с несовершенством практически всех факторов противогрибковой зашиты в этом возрасте. Такие особенности кожи, как тонкие дерма и эпидермис, меньшее, чем у взрослых, количество клеточных слоев, рыхлость расположения основных структурных компонентов, способствуют более слабой механической защите кожи. Несовершенство секреторной функции кожи сопровождается недостаточностью ее бактерицидной активности и более высоким pH [1, 3]. В настоящее время доля кандидоза в общей этиологической структуре инфекционно-воспалительных болезней новорожденных и детей первых месяцев жизни достигает 15–30%. По литературным данным, в 80–90-е годы прошлого столетия частота кандидоза составляла 1,9% в данной возрастной группе. До 40–60% случаев заболеваний, обусловленных грибами рода Candida, остаются нераспознанными, что значительно усугубляет их прогноз [1, 3].

Цель работы – оценить распространенность и изучить факторы развития кандидоза у новорожденных детей.

Материалы и методы исследования

Материалом явились данные, полученные при изучении 384 историй болезни новорожденных, получавших лечение в отделении раннего возраста ДОКБ г. Кирова в 2009 г. Возраст пациентов от – 0 до 7 суток, что соответствует раннему неонатальному периоду.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ 384 историй болезни новорожденных показал, что кандидоз был зарегистрирован у 30 детей. Из них 8 (7,4%) детей было из г. Кирова и 22 (73,4%) из Кировской области. Нами было отмечено, что количество недоношенных детей составило 50% из числа выявленного кандидоза. В связи с этим недоношенность рассматривают в качестве одного из важнейших факторов риска развития кандидоза новорожденных [1, 3]. По литературным данным, степень незрелости противогрибковой защиты прямо пропорциональна незрелости недоношенных. Наиболее часто возникает кандидоз слизистых оболочек полости рта. Из 30 новорожденных с кандидозом у 7 детей (23,3%) были характерные внешние проявления молочницы, к которым относятся: выраженная гиперемия слизистой оболочки полости рта, ее легкая ранимость, появление легко снимающихся белых блестящих творожистых на-

летов и афт. Сосание при этом затруднено, болезненно, снижен аппетит. Гингивит, глоссит, стоматит характеризуются гиперемией, отечностью, легкой ранимостью тканей, наличием белых творожистых налетов на слизистой оболочке полости рта десен, нередко присоединяется язвенный процесс. Гораздо реже встречаются тяжелые формы кандидоза [2, 3]. По нашим данным, генерализованный кандидоз был диагностирован у 1 (3,3%) ребенка. Данная форма протекает с поражением органов, имеющих сообщение с внешней средой (желудочно-кишечный тракт, дыхательная, мочеполовая системы).

Кандидоносительство выявлено у 23 (76,6%). У этих новорожденных дрожжевые грибки выявлены в анализах кала и мочи без каких-либо клинических проявлений. Кандидоносительство не имеет специфической клинической картины, но является высоким риском эндогенной активации дрожжевых грибков при наличии провоцирующих факторов снижения иммунитета новорожденного: ранний перевод на искусственное вскармливание с использованием смесей с повышенным содержанием сахара, гипотрофии, интеркуррентные заболевания, применение антибиотиков, глюкокортикоидов, цитостатиков [3, 4].

При анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных выявлено, что отягощенный гинекологический анамнез встречался в 43,3% случаев, аборты проводились 4 женщинам (13,3%), выкидыши, угроза прерывания беременности у 15 (15%), кольпит у 10% женщин, хронические урогенитальные инфекции у 4 (13,3%), фетоплацентарная недостаточность у 4 (13,3%), острые вирусные респираторные инфекции в разные сроки гестации у 4 (13,3%). У 12 (40%) женщин имелась соматическая патология: анемия – у 9 (30%), пиелонефрит – у 5 (16,6%). Угроза выкидыша в разные триместры беременности имелась у 15 (50%) женщин. Хроническая внутриутробная гипоксия плода регистрировалась у 7 (23,3%) новорожденных в анамнезе. 5 детей родились с признаками задержки внутриутробного развития. Табакокурение и злоупотребление алкоголем документально выявлено в 2 (6,6%) случаях.

Полученные данные еще раз свидетельствуют о значительной роли отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза в развитии кандидоза и кандидоносительства у новорожденных, а также о необходимости повышения внимания к проблеме грибковой инфекции. Требуется проведение постоянного мониторинга этиологической и нозологической структуры кандидоза, что позволит прогнозировать характер инфекционной патологии и своевременно разрабатывать программы профилактики и лечения.

Выводы

1. Отмечается рост кандидоза среди новорожденных Кировской области.

2. Имеется высокая регистрация кандидоносительства у новорожденных, получающих лечение в стационаре.

3. К факторам риска развития кандидоза у новорожденных относятся морфофункциональная незрелость новорожденного (недоношенность, задержка внутриутробного развития, хроническая внутриутробная гипоксия плода) и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (аборты, выкидыши, кольпиты, гестозы, соматические и инфекционные заболевания во время беременности).

Список литературы

1. Лекции по педиатрии. Под ред. Демина В.Ф., Ключникова С.О., Самсыгиной Г.А. М.: РГМУ, 2002. 440 с.

2. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. 96 с.

3. *Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н.* Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 112 с.

4. *Шабалов Н.П.* Неонатология, т. 2. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 768 с.

Сведения об авторах

Иллек Ян Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА, e-mail: yanillek@yandex.ru.

Галанина Алёна Васильевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА, e-mail: alenagalanina@narod.ru.

Соловьева Галина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА.

Леушина Нина Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА.

Федяева Екатерина Андреевна – врач-интерн кафедры детских болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА, e-mail: fedai24@mail.ru.

УДК 616.12-008.331.1-055.1/.2:615.22

Д.А. Наймушин, С.А Банников, Е.Н. Чичерина

ГЕНДЕРНЫЕ ПРЕДПОЧТЕНИЯ И КОМПЛАЕНТНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИАПФ БОЛЬНЫМИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

D.A. Naimushin, C.A. Bannikov, E.N. Chicherina

GENDER PREFERENCES AND COMPLIANCE OF ACE INHIBITORS USAGE AMONG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В исследовании проведена оценка гендерных предпочтений и продолжительности использования различных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) пациентами с артериальной гипертензией. Показано, что общий комплаенс ос-

тается достаточно низким. Наиболее привержены к регулярному использованию ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) женщины. Предпочтения больные с АГ отдают эналаприлу.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гендерные предпочтения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

The article presents evaluation of gender preferences and duration of usage for various angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with arterial hypertension. It was shown that total complience remains fairly low. It is mainly women who tend to use angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors regurlarly. Majority of patients with arterial hypertension prefer Enalapril.

Key words: arterial hypertension, gender preferences, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.

Введение

Впервые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) были синтезированы в 1975 году. С полным основанием последнюю четверть XX века можно назвать «эрой ИАПФ». На сегодняшний день пять основных классов антигипертензивных препаратов – тиазидные диуретики, антагонисты кальция (АК), ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) и β-адреноблокаторы (БАБ) – подходят для инициации и поддерживающего антигипертензивного лечения в монотерапии или в комбинации [1–2]. При выборе того или иного антигипертензивного препарата необходимо помнить, что он не только должен адекватно снижать артериальное давление (АД) до целевого уровня, контролировать его в течение суток, улучшая профиль АД, но и отвечать ряду других требований: препарат должен уменьшать реабсорбцию Na+ и воды, не усиливать дисфункцию эндотелия, не активировать симпатическую нервную систему, обладать органопротективными свойствами, быть метаболически нейтральным.

Таким требованиям полностью удовлетворяют ИАПФ, которых насчитывается сегодня более 30 оригинальных препаратов и их дженериков. Их фармакологическое действие обусловлено влиянием на функциональное состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). ИАПФ обладают высокой избирательностью действия: они подавляют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, не взаимодействуя напрямую с другими компонентами РААС. Исследования, проведенные в последние годы, позволяют рассматривать ИАПФ в качестве препаратов, обладающих, кроме антигипертензивного эффекта, независимым кардиопротективным эффектом [3, 4].

В последние годы под влиянием результатов клинических исследований пересматриваются международные и национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), что оказывает непосредственное влияние на врачебную практику лечения АГ. В фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР III (опрос проводился с помощью анкет, включающих 8 вопросов об особенностях использования антигипертензивных препаратов, с мая по октябрь 2008 г. в 38 городах России; обработана 961 анкета врачей) был проведен анализ антигипертензивной терапии и предпочтения практических врачей в России [5], результаты которого были сопоставлены с предшествующим этапом исследования ПИФАГОР I в 2002 г. [6]. Данный опрос врачей показал, что структура антигипертензивных препаратов, которые назначаются пациентам с АГ в реальной практике, представлена 4 основными классами: ИАПФ (25%), β-адреноблокаторами (23%), диуретиками (22%) и антагонистами кальция (18%). Это показывает, что несмотря на 35-летнюю историю проблема активного эффективного применения ИАПФ до конца не решена. Уточнение индивидуальных особенностей реакции на введение ИАПФ необходимо для выбора тактики назначения препаратов с целью оптимизации фармакотерапии.

Очень важным, на наш взгляд, в изучении данной проблемы является оценка реальной приверженности больных к приему того или иного препарата, сегодня определяемым как комплаентность. Термином «комплаенс» можно определить как соблюдение режима приема лекарственного препарата пациентом. На комплаенс влияют как нежелательные реакции на препарат, которые подробно изучаются при клинических испытаниях, так и необходимость изменять пациентам свое поведение или привычки при проведении терапии. При оценке величины комплаенса основным критерием является соблюдение правильного режима приема препарата. Кроме того, могут использоваться и другие показатели: стоимость лекарства, необходимость придерживаться определенной диеты или образа жизни на фоне проводимой терапии, частота возникновения нежелательных реакций и их лечение.

В чем преимущества отдельных препаратов группы ИАПФ?

Революционным открытием, положившим начало эры ИАПФ в кардиологии, было создание в 1975 г. в лаборатории фирмы «Squibb» Cushman и Ondetti первого перорального ингибитора ангиотензинпревращающего фермента SQ 14,225, получившего название «каптоприл». Капотен («Бристол Маерс») является оригинальным препаратом МНН каптоприл. На сегодняшний день на российском рынке представлены многочисленные дженерики Капотена (более 20 торговых наименований). Это Блокордил (КРКА), Каптоприл-Гексал («Гексал АГ»), Каптоприл-Тева («Биогал-Тева»), Каптоприл-Эгис («Эгис»), Рилкаптон («Медокеми») и др. Если говорить о недостатках каптоприла, то эти средства короткодействующие и наиболее часто из всех ИАПФ дают побочные эффекты – прежде всего, кашель. Средняя стоимость препарата в аптеках европейской части России, в коммерческих и государственных аптеках составляет около 200 рублей.

Среди всех ИАПФ сегодня важное место занимает лизиноприл. В отличие от других ИАПФ препараты лизиноприла не метаболизируются в пе-

чени, поэтому пациентам с умеренной печеночной дисфункцией они не противопоказаны. Лизиноприл не распределяется в жировой ткани, а концентрируется в крови, эндотелии сосудов и других органах и тканях. Это позволяет рекомендовать его пациентам с избыточным весом и различными нарушениями углеводного обмена. Препаратами лизиноприла на российском рынке являются Диротон («Гедеон Рихтер»), Лизинотон («Актавис»), Даприл («Медокеми»), Ирумед («Белупо»). Средняя стоимость препарата в аптеках европейской части России, в коммерческих и государственных аптеках составляет 120 рублей.

Престариум (периндоприл, «Сервье») позиционируется как препарат, не вызывающий развития гипотонии при приеме первой дозы и обладающий наиболее выраженным среди других ИАПФ ремоделирующим действием. Одним из достоинств препарата являются достаточно редкие побочные эффекты. Средняя стоимость препарата в аптеках европейской части России, в коммерческих и государственных аптеках составляет 500 рублей.

Преимуществом нового ИАПФ Моноприла (МНН фозиноприл, «Бристол Маерс») является наличие дополнительного, не только почечного пути выведения из организма больного, что делает его препаратом выбора в лечении больных с почечной недостаточностью. Для таких больных не требуется снижения суточной дозы препарата. Еще одно важное свойство Моноприла заключается в том, что он реже, чем другие ИАПФ, вызывает такой побочный эффект, как кашель. Средняя стоимость препарата в аптеках европейской части России, в коммерческих и государственных аптеках составляет 250 рублей.

Беназеприл обеспечивает 24-часовой контроль артериального давления с сохранением нормальных суточных биологических ритмов АД. Активное связывание тканевого АПФ (до 98% в тканях различных органов) обуславливает высокую эффективность препарата (антигипертензивное действие, уменьшение проявлений сердечной недостаточности), усиливает защитное действие на эндотелий, способствует сохранению эффективности даже при длительном применении – отсутствует «эффект ускользания», снижает протеинурию, существенно замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии, гломерулонефрита, нефросклероза и других заболеваний почек. Беназеприл оказывает положительное влияние на течение и исходы ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта, осложнений сахарного диабета. У больных с хронической сердечной недостаточностью улучшает показатели гемодинамики, уменьшает гипертрофию левого желудочка, существенно повышает толерантность к нагрузке и улучшает общее состояние больных. Средняя стоимость препарата в аптеках европейской части России, в коммерческих и государственных аптеках составляет 400 рублей. Фармакокинетика существенно не изменяется при нарушениях функций печени и/или почек, что обусловлено двумя путями выведения.

С учетом всех существующих классификаций ИАПФ эналаприл относится к липофильным пролекарствам с преимущественно почечной элиминацией. Поступая в организм в неактивной форме, препарат проходит путь биотрансформации в печени и превращается в активное вещество эналаприлат, липофильность которого примерно в 2,5 раза ниже, чем у эналаприла. При длительном применении эналаприл уменьшает степень гипертрофии миокарда ЛЖ и замедляет темпы его дилатации, предотвращая прогрессирование сердечной недостаточности. Кроме того, этот ИАПФ обладает мягким диуретическим эффектом и уменьшает выраженность внутриклубочковой гипертензии, замедляет развитие гломерулосклероза и снижает риск развития почечной недостаточности. Имеются доказательные данные об отдельных преимуществах эналаприла перед другими гипотензивными средствами в отношении влияния на прогноз у больных АГ. Так, согласно результатам крупного открытого рандомизированного исследования ANBP2 (6083 больных, длительность наблюдения в котором составила 4,1 года) частота сердечно-сосудистых событий и смертность среди больных, получавших ИАПФ, оказались на 11% меньше, чем у принимавших диуретики. Способность эналаприла уменьшать риск осложнений и летального исхода в отношении риска инфаркта миокарда более выражена у мужчин (L.M. Wing, C.M. Reid, P. Ryan et al., 2003). В исследованиях CATCH и PRESERVE с участием больных АГ была выявлена способность эналаприла, помимо снижения АД, обеспечивать кардиопротекторный эффект. Средняя стоимость препарата в аптеках европейской части России, в коммерческих и государственных аптеках составляет 60 рублей. Таким образом, проверенная временем гипертензивная активность эналаприла и его доказанное положительное влияние на прогноз у пациентов различных клинических категорий позволяют этому ИАПФ оставаться актуальным средством монотерапии АГ, а также эффективным компонентом комбинированного лечения. Но в литературе не так много работ, характеризующих изучение комплаентности к терапии различными препаратами группы ИАПФ.

Цель настоящего исследования: определить комплаенс, гендерные особенности и продолжительность регулярной антигипертензивной терапии препаратами группы ИАПФ больных с артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследований

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения НУЗ «Отделенческая больница на ст. Киров» РАО «РЖД». Проведен опрос по специально разработанной анкете и анализ историй болезни 100 пациентов в возрасте 55,0±7,6 лет, из них 56 мужчин и 44 женщины с диагнозом артериальная гипертензия. Средний возраст мужчин составил 52,0±5,4 года, женщин 60,0±5,1 года. Анкетирование проводилось при добровольном согласии пациентов к сотрудничеству.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате исследования было выявлено, что всего 39% пациентов с установленным диагнозом артериальная гипертензия регулярно применяют ИАПФ (табл. 1). 41% больных применяют нерегулярно, вообще не принимают 20%, несмотря на назначения врача.

Это является свидетельством низкой приверженности больных к применению назначенных врачами препаратов группы ИАПФ.

Чаще всех регулярный прием ИАПФ осуществляли больные со стажем АГ до 5 лет, что составило 46%, в 25% случаев – со стажем до 10 лет, в 20,5% – со стажем до 15 лет и лишь 7,9% больных со стажем АГ более 15 лет регулярно принимали ИАПФ (табл. 2).

Среди мужчин регулярно принимали ИАПФ всего 34% пациентов с установленным диагнозом артериальная гипертензия; нерегулярно – 44,6%; вообще не принимали ИАПФ, несмотря на назначения врача, 21,4%. Среди женщин регулярно принимали ИАПФ 45,5% больных с АГ, нерегулярно – 36,4%, вообще не принимали препараты этой группы, несмотря на назначения врача, 18,1%. В таблице 3 показано, что в большей степени женщины регулярно применяют ИАПФ (45,5% против 34% у мужчин). Это является свидетельством того, что женщины больше заботятся о собственном здоровье, правильно оценивая свое заболевание, понимают необходимость регулярного лечения во избежание развития осложнений АГ.

В таблице 4 показана частота назначения врачами отдельных препаратов группы ИАПФ больным с АГ. Но это не значит, что все пациенты на 100% выполняли рекомендации врачей. Так, частота применения отдельных препаратов этой группы оказалась следующей: самый высокий процент выполнения предписаний врача оказался у моноприла – 88%, 86% при назначении престариума, 83% – лизиноприла, 80% – эналаприла, 70% – капотена и беназеприла. Но регулярно применяли чаще всего больные АГ эналаприл – 47% и капотен – 40%. Реже всего регулярно использовали больные беназеприл – 29% (табл. 4).

Среди мужчин лишь 34% регулярно применяли препараты, наибольшее предпочтение у них вызывал эналаприл (табл. 5), реже всего они регулярно принимали лизиноприл и вообще не принимали беназеприл. Нерегулярно чаще всего мужчины также использовали эналаприл и реже беназеприл.

Женщинам чаще всего, как и мужчинам, вра-

Таблица 1

Регулярность применения больными с АГ препаратов группы ИАПФ

Регулярность использования назначенных препаратов группы ИАПФ	Количество больных с АГ, получающих ИАПФ	%
Регулярно	39	39
Нерегулярно	41	41
Не принимал	20	20
Итого:	100	100

Таблица 2

Зависимость регулярного применения ИАПФ от продолжительности течения АГ

Стаж АГ	Всего больных, получающих ИАПФ		Регулярное применение		Нерегулярное применение	
	n	%	n	%	n	%
до 5 лет	24	30	18	22,5	6	7,5
от 5 до 10 лет	20	25	10	12,5	10	12,5
от 10 до 15 лет	19	23.6	8	10	11	13,6
от 15 до 20 лет	17	21.4	3	3,8	14	17,6
Итого	80	100	39	48,8	41	51,2

Таблица 3

Гендерные различия применения ИАПФ пациентами с АГ

Регулярность приема ИАПФ	мужчины		женщины	
	n	%	n	%
Регулярно	19	34,0	20	45,5
Нерегулярно	25	44,6	16	36,4
Не принимал (а)	12	21,4	8	18,1
Итого:	56	100,0	44	100,0

Таблица 4

Частота применения отдельных препаратов группы ИАПФ

Препараты	Количество больных, которым назначены ИАПФ n	% больных, применяющих ИАПФ %	Регулярность применения		Нерегулярное применение	
			n	%	n	%
Эналаприл	30	80	14	47	10	33
Капотен	20	70	8	40	6	30
Моноприл	17	88	6	35	9	53
Престариум	14	86	5	36	7	50
Лизиноприл	12	83	4	33	6	50
Беназеприл	7	71	2	29	3	43
Итого:	100	–	39	–	41	–

Таблица 5

Препараты группы ИАПФ, предпочтительные у мужчин с АГ

	Количество мужчин, которым назначены ИАПФ для коррекции АД		Количество мужчин, регулярно получающие ИАПФ		Количество мужчин, нерегулярно получающие ИАПФ	
	n	%	n	%	n	%
Эналаприл	17	30	8	14,3	6	10,7
Капотен	11	19,6	4	7,1	5	8,9
Престариум	10	17,9	3	5,4	5	8,9
Моноприл	9	16,2	3	5,4	4	7,2
Лизиноприл	6	10,8	1	1,7	3	5,4
Беназеприл	3	5,4	0	0	2	3,6
Итого:	56	100	19	33,9	25	44,7

чи назначали эналаприл. Именно его регулярно они и продолжали получать (табл. 6). Второе и третье места при назначении врачами занимали моноприл и лизиноприл (23 и 16% соответственно). Регулярный прием этих препаратов женщины и мужчины осуществляли в равной степени. Реже всего женщины регулярно принимали престариум и беназеприл, несмотря на то, что они чаще назначались врачами, чем капотен.

Таким образом, большая приверженность к лечению была у пациентов с длительностью заболевания до 5 лет. Самым часто назначаемым врачами препаратом группы ИАПФ для лечения АГ является эналаприл. Вероятно, это связано с его изученностью и стоимостью. Именно эналаприл занимает лидирующие позиции в регулярном использовании его как мужчинами, так и женщинами. На втором месте у врачей находятся моноприл, лизиноприл и престариум; но мужчины для регулярного приема предпочитают им капотен, тогда как женщины в 2 раза чаще применяют моноприл и лизиноприл, чем престариум. Это можно объяснить, прежде всего, более высокой стоимостью последнего.

Таблица 6

Препараты группы ИАПФ, предпочтительные у женщин с АГ

	Количество женщин, которым назначены ИАПФ для коррекции АД		Количество женщин, регулярно получающие ИАПФ		Количество женщин, нерегулярно получающие ИАПФ	
	n	%	n	%	n	%
1.Эналаприл	12	27,3	6	13,7	4	9
2.Моноприл	10	22,7	4	9	4	9
3.Лизиноприл	7	16	4	9	2	4,6
4.Капотен	5	11,4	3	6,9	2	4,6
5.Престариум	6	13,6	2	4,6	2	4,6
6.Беназеприл	4	9	1	2,4	2	4,6
Итого:	44	100	20	45,6	16	36,4

Выводы

1. Комплаенс к использованию ИАПФ остается все еще низким среди пациентов с АГ. 20% больных вообще не принимают препараты данной группы, несмотря на назначения врача, а 41% делает это нерегулярно.

2. Наибольшая приверженность к лечению ИАПФ наблюдается у больных со стажем АГ до 5 лет, где она достигает 50%.

3. К регулярному применению ИАПФ в большей степени привержены женщины, что свидетельствует о более выраженном понимании тяжести своего заболевания и заботе о собственном здоровье.

4. Самым часто назначаемым врачами препаратом группы ИАПФ для коррекции АД, используемым как мужчинами, так и женщинами с АГ, является эналаприл. Частота его использования достигает 30%. На втором месте у мужчин – капотен, а у женщин – моноприл и лизиноприл.

Список литературы

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.

2. ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Приложение 4.

3. *Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al*. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 351. S. 2058–2068.

4. *Подзолков В.И., Осадчий К.К.* Сердечно-сосудистый консилиум: могут ли ингибиторы АПФ разорвать «порочный круг» // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 17. С. 1102–1109.

5. *Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР*. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). // Фарматека. 2009. № 12. С. 98–103.

6. *Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР.* Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертонии // Качественная клиническая практика. 2007. № 3. С. 47–53.

7. *Беленков Ю.* Сердце, тебе не хочется покоя // Фармацевтическое обозрение. № 1 (52). 2006.

8. *Корзун А.И., Кириллова М.В.* Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ // Экология человека. 2003. № 2. С.16–22.

Сведения об авторах

Наймушин Дмитрий Алексеевич – студент 6 курса педиатрического факультета ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: dmitriy4544@mail.ru.

Банников Сергей Анатольевич – студент 6 курса педиатрического факультета ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: s.bannikov@mail.ru.

Чичерина Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: e-chicherina@bk.ru.

УДК 615.03+617.72

Е.П. Мосунова, Т.В. Абрамова, Н.К. Мазина

ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СИНДРОМЕ СУХОГО ГЛАЗА

Ye.P. Mosunova, T.V. Abramova, N.K. Mazina

PHARMACOECONOMIC ASSESSMENT OF SUCCINIC ACID PREPARATIONS FOR DRY EYE SYNDROME

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Кировская областная клиническая больница

Янтарная кислота оказывает благотворное влияние на течение синдрома сухого глаза у больных с катарактой. Кроме того, препараты янтарной кислоты способствуют нормализации внутриглазного давления. Обладают фармако-экономической эффективностью, значительно снижая затраты на лечение. Таблетированные формы препаратов янтарной кислоты перспективны для пациентов с ССГ удобством в применении и доступностью.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, катаракта, янтарная кислота, фармакоэкономика

Succinic Acid has a beneficial effect on the course of dry eye syndrome in patients with a cataract. Besides, succinic acid preparations help to normalize the intraocular pressure and have a pharmacoeconomic efficiency as they significantly reduce treatment expenses. Tablet forms of succinic acid preparations are perspective for treatment of dry eye syndrome due to their ease of use and affordability.

Key words: dry eye syndrome, cataract, succinic acid, pharmacoeconomics.

Введение

По данным общероссийской статистики, диагноз «катаракта» (К) имеют почти 100% пациентов после 80 лет. В возрасте 55–64 лет начальная К встречается у 40% обратившихся к офтальмологу, в возрасте 65–74 лет – у 70%, в 75–84 года – у 90% населения [14]. Кроме того, с возрастом растет число пациентов, имеющих различные степени нарушения слезопродукции, и увеличивается с 12% в 50-летнем возрасте до 80% старше 75 лет [3]. Таким образом, у пациентов, нуждающихся в экстракции катаракты, часто встречается сопутствующая патология – синдром сухого глаза (ССГ).

Одна из ведущих причин развития ССГ – процесс старения, который приводит к гипоксии различных органов, в том числе и глаза. Мейбомиевые железы с возрастом снижают функциональную активность и производят у 65-летних пациентов на 60% меньше липидов, чем у 18-летних. Уменьшение

содержания липидов ускоряет испарение водяного слоя слезной пленки, что приводит к сухости и повреждению роговицы [9]. В последние годы проведены многочисленные исследования, которые показали важную роль полноценной слезной пленки (СП) для нормального течения послеоперационного периода после экстракции К. Изменение состава СП приводит к нарушению ее восстановления [15].

В лечении больных с ССГ основная роль отводится заместительной терапии препаратами искусственной слезы (ИС) [3]. Введенная в конъюнктивальную полость ИС образует на поверхности глазного яблока достаточно стабильную пленку, включающую в себя компоненты нативной слезной жидкости, если продукция последней еще сохранена. На протяжении некоторого времени она выполняет функции естественной слезной пленки. Несмотря на наличие большого количества ИС, актуальность проблемы лечения ССГ не уменьшается. Это обусловлено заместительным характером действия данных препаратов. Применение ИС не восстанавливает выработку нативной слезы, а является симптоматической, а не патогенетической терапией. ИС назначают обычно до 4 раз в день, что неудобно для пациентов, вынужденных носить препараты с собой. Кроме того, ИС в основном являются импортными дорогостоящими лекарственными препаратами, и не всегда доступны пациентам, большинство которых – люди пожилого возраста, если учитывать, что средняя пенсия в РФ на январь 2010 г., по данным Росстата, составляла 7,1 тыс. рублей [17], а стоимость месячного курса ИС может колебаться от 500 до 1500 и более рублей [21].

Препараты янтарной кислоты (ЯК) обладают системной фармакодинамикой полиорганного энергопротекторного типа [10] и способны корректировать патологические процессы путем нормализации активности митохондрий в разных органах и тканях. ЯК способна эффективно оптимизировать работу вегетативной нервной системы (симпатического и парасимпатического ее отделов) [7, 8] и оказывать геропротекторное действие [4].

Исходя из того, что благоприятный фармакоэкономический профиль препаратов ЯК позволяет их отнести к социально ориентированным препаратам [11], мы предположили, что они способны не только восстанавливать и регулировать образование слезы при ССГ у пациентов пожилого возраста, но и повышать клинико-экономическую эффективность стандартного медикаментозного лечения офтальмопатологии. В связи с этим цель работы состояла в оценке и сопоставлении параметров клинических и фармако-экономических эффектов препаратов ЯК при коррекции ССГ у больных К.

Материалы и методы исследования

В группу исследования были включены пациенты с К разной степени зрелости обоего пола, разного возраста (от 50 до 90 лет), со значениями ПШ от 0 до 25 мм, ВГД от 16 до 26 мм рт. ст. Критерии исключения – возраст старше 90 и моложе 50 лет, некомпенсированные значения ВГД (выше 26 мм рт. ст.) и значения ПШ более 25 мм.

В ходе плацебо-контролируемого рандомизированного проспективного исследования всех пациентов с ССГ на фоне К случайным образом разделили на 3 группы (получавшие в течение 2-х месяцев по 2 таблетки в сутки в первой половине дня ЯА, Цер и плацебо). До и после приема препаратов при ССГ и К оценивали слезопродукцию по Ширмеру (ПШ OD и OS), и внутриглазное давление (ВГД OD и OS). Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию при К и стандартный набор диагностических офтальмологических процедур.

В качестве источников ЯК использовали таблетированные препараты, разработанные в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН г. Томск под руководством профессора В.А. Хазанова: янтарь-антитокс (ЯА), который относится к лекарственным средствам метаболитного энергопротекторного типа и разрешен к применению Фармакологическим комитетом РФ (№ ЛС-002723), церебронорм (Цер), содержащий комбинацию ЯК и глютаминовой кислоты, разрешенный к применению (№ 77.99.11.003.Т 001618.09.04) как нейропротекторное средство.

Функцию слезных желез оценивали с помощью пробы Ширмера [3] тестовыми полосками фирмы «Alcon» шириной 5 мм и длиной 35 мм. На расстоянии 5 мм от одного из концов полоску перегибали под углом 45°. Короткий конец полоски закладывали за нижнее веко на границе наружной и средней третей его края. Пациента просили прикрыть глаза, разрешая при необходимости моргать. Через 5 мин. полоску извлекали и, начиная от изгиба, измеряли длину увлажненной части длинного конца полоски. По данным литературы [3], в норме за указанное время полоска смачивается на 15 мм и более. При начинающейся недостаточности продукции слезной жидкости – от 10 до 15 мм, при выраженной – от 5 до 10 мм и при тяжелой – менее 5 мм.

ВГД измеряли отечественным аппланационным тонометром Маклакова [1]. В норме внутриглазное давление находится в пределах 18–26 мм рт. ст. [12].

Маркеры эффективности препаратов ЯК представляли в виде частот позитивных клинических исходов (% пациентов с повышением выработки слезной жидкости по тесту Ширмера более 2 мм, % пациентов со снижением внутриглазного давления на 2 мм рт. ст. и более) за фиксированный период наблюдений (2 месяца) и обозначали как ЧИК – частота исходов в группе традиционного лечения и дополнительного воздействия препаратов ЯК; частота исходов при лечении с участием энергопротекторов – ЧИЛ.

На основании частотных характеристик ЧИЛ и ЧИК вычисляли унифицированные показатели клинической эффективности вмешательства [5, 13, 19, 20]:

ПАП (повышение абсолютной пользы), % = ЧИЛ-ЧИК;

ПОП (повышение относительной пользы), % = (ЧИЛ-ЧИК)*100%/ЧИК;

ЧБНЛ (NNT– number needed to treat, число

больных, которых необходимо лечить традиционным способом в течение определенного времени для получения благоприятного исхода, сопоставимого с новым способом) = 1/ПАП;

ОШ (отношение шансов улучшения исхода) = А:Б/В:Г,

где А – количество улучшений состояния в группе, получавшей препараты ЯК, Б – количество случаев отсутствия эффекта ЯК в этой группе; В – количество улучшений в группе традиционного лечения, Г– количество случаев отсутствия эффекта в этой группе.

Клинико-экономический и фармако-экономический анализ эффективности РЭО проводили методами «затраты-эффективность» [6, 13, 18]. Учитывали прямые медицинские затраты на ведение пациентов на период наблюдения в амбулаторных условиях, используя стоимость диагностических процедур по данным экономического отдела Кировской областной клинической больницы; вычисляли затраты на медикаменты, использованные для курсового лечения пациентов в группах сравнения, с учетом срока наблюдения. При оценке затрат на медикаменты исходили из курсовых доз и цен на лекарственные средства из прайс-листов по данным сайта специализированного дистрибьютора лекарственных средств «Протек» [21]. Рассчитывали коэффициент «затраты/эффективность» (CER, cost-effectiveness ratio) [6], как отношение стоимости сложной медицинской услуги на курс лечения с учетом затрат на медикаменты традиционного лечения, препараты ЯК и диагностические процедуры к значению показателя клинической эффективности (% пациентов с улучшенным исходом) в группах сравнения ($CER_{плацебо}$ и $CER_{ЯА}$, $CER_{Цер,}$). Уменьшение значения CER при использовании схемы фармакотерапии по сравнению с контрольной группой (отрицательный вектор) рассматривали как улучшение показателя фармако-экономической эффективности, а саму схему относили к доминирующей клинико-экономической альтернативе [6, 13]. Для оценки социально-экономической значимости эффектов препаратов ЯК использовали анализ эффективности затрат (АЭЗ), позволяющий сопоставить величину дополнительных затрат, приходящихся на достижение дополнительной единицы эффекта [6, 18], и судить о доступности схем фармакотерапии с участием ЯК для населения. Величину снижения CER в % от группы контроля вычисляли по формуле:

$$\Delta CER = (CER_{ЯА\ или\ Цер} - CER_{плацебо})*100\%/CER_{плацебо}$$

Статистическую обработку результатов, оценку нормальности распределения значений показателей и значимости межгрупповых различий проводили с применением описательной статистики и непараметрических критериев в модулях Basic Statistics/Tables, Nonparametric Statistics ППП STATISTICA 6.0 [2, 16].

Результаты исследования и их обсуждение

Препараты ЯК позитивно влияли на показатели слезопродукции и внутриглазное давление у пациентов с ССГ на фоне К. Если в начале наблюдения группы сравнения были близки по значениям показателей ПШ и ВГД, то через 2 месяца оказались существенно дифференцированными.

В группе ЯА значения теста Ширмера (ПШ) достоверно повысились в среднем на 1,6 мм ($p<0,05$): ПШ OD с 6,6±2,5 мм до 8,2±2,2 мм и ПШ OS с 7,1±2,0 мм до 8,8±2,3 мм. В группе Цер позитивная динамика показателей ПШ оказалась более выраженной (в среднем повышение слезопродукции составило 2,5 мм) и статистически достоверной ($p=0,03$). При этом ПШ OD возрастала с 10,9±2,0 мм до 13,2±2,0 мм, а ПШ OS – с 9,8±3,0 мм до 12,4±3,1 мм. В группе плацебо клинически и статистически значимых изменений слезопродукции не наблюдали.

ВГД во всех группах до приема препаратов составило в среднем 19,3±1,0 мм рт. ст. На фоне приема ЯА ВГД снизилось на 5% ($p=0,03$) до 18,3±0,3 мм рт. ст., после приема Цер – на 15% ($p=0,02$) до 16,3±0,6 мм рт. ст. В группе плацебо значения ВГД не изменились, напротив, наблюдали тенденцию к повышению значений этого показателя.

Согласно соотношению частотных характеристик исходов (ЧИК и ЧИЛ) по «суррогатным» критериям благоприятные эффекты наблюдались, как правило, чаще в группах, получавших дополнительно энергопротекторы ЯА и Цер, чем в группах традиционной фармакотерапии. По всем позициям выполнялось соотношение ЧИЛ>ЧИК. Улучшение (по сравнению с исходным уровнем, измеренным до начала приема препаратов ЯК) функции слезопродукции (ΔПШ $\geq$ 2 мм) и снижение внутриглазного давления (ΔВГД $\leq$ 2 мм.рт.ст.) у пациентов основных групп, получавших дополнительно препараты ЯА и Цер, наблюдалось примерно в 2 раза чаще, чем в контрольной группе, которая находилась лишь под влиянием препаратов традиционного лечения катаракты и ССГ (табл. 1).

Унифицированные показатели ПАП, ПОП, ЧБНЛ и ОШ используются в доказательной медицине для количественной оценки эффективности вмешательства, и, что важно для дальнейшей содержательной интерпретации, нормированы [5, 6, 13, 19, 20]. Принято считать, что медицинское вмешательство обеспечивает достоверные различия между группами сравнения по исследуемому признаку («жесткая точка» или «суррогатный» показатель), если значения ПАП $\geq$ 20%, а его 95% доверительные интервалы (ДИ) не содержат нуля. Медицинское вмешательство относится к клинически значимому, если ПОП $\geq$ 25%, и высоко клинически значимому, если ПОП $\geq$ 50%. NNT также характеризует качество медицинского вмешательства и для высокоэффективных медицинских технологий, как принято, должен находиться в диапазоне $10 \geq NNT \geq 1$ [20]. Значения ОШ также должны превышать 1,0 и их 95% ДИ не содержать нулевых значений [16].

Таблица 1

Влияние препаратов ЯК на продукцию слезной жидкости и внутриглазное давление при комплексной медикаментозной коррекции синдрома сухого глаза

Группы сравнения	Доля пациентов с улучшением функции, %			
	ПШ	p	ВГД	p
Плацебо (ПТП), n =76	37	–	32	–
ЯА, n =86	69	0,000	56	0,002
Цер, n =74	67	0,001	74	0,000

Примечание: ПШ – доля пациентов с увеличением значений Пробы Ширмера более 2 мм.; ВГД – доля пациентов со снижением внутриглазного давления более 2 мм рт. ст., p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой, получавшей плацебо, по непараметрическому критерию χ^2 , n – количество глаз.

Частотные характеристики клинических эффектов ЯК в виде долей пациентов с улучшением функции в группах сравнения позволили оценить величину клинической значимости дополнительного улучшающего действия препаратов ЯА и Цер (табл. 2).

Значения ПАП как в группе ЯА, так и в группе Цер превышало 20%, а ПОП значительно превышало 50%. Следовательно, медикаментозное вмешательство в виде применения препаратов ЯА и Цер для улучшения слезопродукции и снижения ВГД при К обеспечило статистически достоверное и клинически значимое повышение эффективности лечения. Таким образом, препараты ЯА и Цер в отношении исследованной нами формы офтальмопатологии выступают как адьюванты-энергопротекторы.

Значения независимых показателей ЧБНЛ и ОШ также характеризуют высокое качество медицинского вмешательства с помощью препаратов ЯК. Причем, по унифицированным показателям, полученным на основании частотных характеристик, видно, что ЯА и Цер не совсем равнозначны: по влиянию на ВГД препарату Цер присуща более высокая клиническая эффективность. Сходные данные были получены при анализе средних значений ПШ и ВГД и их 95% ДИ.

Таким образом, гормоноподобное медиаторное (сигнальное) действие ЯК [7, 8] в составе препаратов ЯА и Цер реализовалось в виде стимулирующего влияния на вегетативную (парасимпатическую) нейрорегуляцию слезопродукции и сопровождалось статистически и клинически значимым уменьшением сухости глаз, увеличением количества слезной жидкости в конъюнктивальной полости, а также стимуляцией функции цилиарной мышцы, что сочеталось с улучшением оттока камерной влаги через трабекулярную сеть и результирующим снижением ВГД. В отношении слезопродукции, по нашему мнению, более эффективным оказался препарат ЯА, а в отношении оттока камерной влаги и снижения ВГД – препарат Цер.

В группах обследования находились пациенты пожилого возраста (от 50 до 90 лет), как правило, имеющие сопутствующую патологию – такую, как артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др.

По результатам сравнительного анализа данных выкопировки из амбулаторных карт нами были сопоставлены затраты на основные группы препаратов, применяемых для коррекции сопутствующей соматической патологии, стандартную фармакотера-

Таблица 2

Параметры клинической эффективности препаратов ЯК

Группы сравнения	Унифицированные параметры клинической эффективности			
	ПАП, %	ПОП, %	ЧБНЛ, отн. ед.	ОШ, отн. ед.
	По выработке слезной жидкости (ΔПШ ≥ 2 мм)			
ЯА	32	86	3,1	3,79
Цер	30	81	3,3	4,83
	По нормализации внутриглазного давления (ΔВГД ≥ 2 мм рт. ст.)			
ЯА	24	75	4,2	2,7
Цер	42	130	2,4	4,3

Примечание: ПАП – повышение абсолютной пользы; ПОП – повышение относительной пользы; ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить традиционным способом в течение определенного времени для получения благоприятного исхода, сопоставимого с новым способом; ОШ – отношение шансов; ΔПШ – разница значений ПШ до и после лечения; ΔВГД – разница значений ВГД до и после лечения.

пию К и диагностические офтальмологические процедуры в группах сравнения (табл. 3).

Оказалось, что в конце периода наблюдения затраты на приобретение лекарств и медицинскую помощь при использовании препаратов ЯК существенно отличались от затрат при традиционных методах ведения пациентов с ССГ и плацебо.

На фоне приема препаратов ЯК снижались затраты на антигипертензивные и гипогликемические средства, антиагреганты и ноотропные средства, что явилось следствием полимодального системного типа фармакодинамики регуляторов энергетического обмена [10, 11]. При этом суммарные затраты в группе ЯА и плацебо практически не различались, а в группе, получавшей Цер, достоверно снижались на 20%.

Согласно усредненным значениям промежуточных показателей и их частотным абсолютным и производным характеристикам, оба препарата ЯК обеспечивают существенное повышение клинической эффективности медикаментозных вмешательств при ССГ на фоне либо незначительного изменения суммарных затрат, либо их уменьшения. Следовательно, единица клинической эффективности медицинского вмешательства с участием адьюванта-энергопротектора должна обходиться дешевле.

Сопоставление коэффициентов «затраты/эффективность» позволило количественно оценить межгрупповые различия клинико-экономического эффекта медицинского вмешательства (табл. 4).

Значения $CER_{ЯА}$ и $CER_{Цер}$ почти в 2 раза превышали значения $CER_{плацебо.}$ То есть затраты на достижение единицы клинически значимого эффекта при ССГ и К под влиянием дополнительного назначения препаратов ЯК снижались в 2 раза, причем в случае применения препарата Цер снижение удельных затрат на 10–20% больше, чем при использовании ЯА. Направленность и диапазон векторов изменения CER позволяет характеризовать медикаментозное вмешательство с применением препаратов ЯК как доминирующую клинико-экономическую альтернативу по отношению к традиционно существующей практике консервативного ведения пациентов при ССГ на фоне К.

Таблица 3

Влияние препаратов ЯК на структуру затрат на медикаменты, диагностические процедуры и общую стоимость медицинской услуги при лечении синдрома сухого глаза

Структура затрат	Величина затрат в группах сравнения (рублей на одного пациента/ курс лечения), M±95%ДИ [Q25;Q75]		
	Плацебо	ЯА	Цер
Антигипертензивные ЛС	207±110 [0;270]	183±100 [0;208]	78±46 [0;126]
Гипогликемические ЛС	122±140 [0;2340]	78±98 [0;1208]	23±37 [0;645]
Антиагреганты и метаболики	92±97 [0;304]	54±55 [0;245]	21±32 [0;55]
Препараты ЯК	0	192	240
Стандартные офтальмологические средства (тобрекс, индоколлир, дексаметазон)	852	852	852
Диагностические процедуры и осмотр специалиста	2354	2354	2354
Общие затраты на медицинскую помощь	3632±250 [3206;3755]	3722±166 [3398;3795] p=0,07	2915±213 [2774;2905] p=0,000…

Примечание: M±95%ДИ – среднее значение показателя в группе сравнения с 95% доверительным интервалом; [Q25;Q75] – 25-й и 75-й процентили, ввиду отклонения от нормального распределения.

Таблица 4

Влияние препаратов ЯК на фармако-экономические параметры при лечении синдрома сухого глаза

Показатель улучшения функции	CER, рублей/% эффекта				
	Плацебо	ЯА	Цер	$\Delta CER_{ЯА}$	$\Delta CER_{Цер}$
ΔПШ ≥ 2 мм	98	54	44	-45	-55
ΔВГД ≥ 2 мм.рт.ст.	114	66	39	-42	-66

Примечание: CER – коэффициент «затраты/эффективность», ΔCER – диапазон и направленность изменения вектора затрат при использовании нового медицинского вмешательства с ЯК.

Заключение

Основными причинами низкой эффективности лечения или даже отказа от лечения (снижения compliance – следования рекомендациям врача) с возрастом являются:

– трудности соблюдения режима многократных инстилляций препаратов при ССГ и К,

– сложности в применении медикаментов у пожилых больных, часто страдающих изменениями суставов, – разная степень возрастной деменции,

– изменение привычного образа жизни из-за частых инсталляций препаратов ИС.

Препараты ЯК через влияние на активность клеточных систем энергопродукции – митохондрий в клетках-мишенях – оказывают полиорганное энергопротекторное действие. Со стороны органа зрения это проявляется увеличением выработки нативной слезы, снижением ВГД и улучшением качества жизни пожилых пациентов. В немалой степени это происходит за счет повышения compliance, так как таблетированная форма ЯК гораздо проще в использовании для пожилых людей, чем глазные капли.

Наряду с удобством важным фактором является улучшение клинико-экономической характеристики лечения, что позволяет пожилым больным экономить средства не только для коррекции офтальмопатологии, но и сопутствующих соматических болезней. Следовательно, фармакологическая энергопротекция препаратами ЯК при лечении исследованных форм офтальмопатологии обладает ресурсосберегающими свойствами и может способствовать рациональному расходованию средств при оказании дорогостоящей офтальмологической помощи пожилым пациентам.

Список литературы

1. *Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Аветисов К.С.* Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М., 2007. С. 240–242.

2. *Боровиков В.П.* STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.

3. *Бржеский В.В., Сомов Е.Е.* Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение); издание второе, частично переработанное и дополненное. СПб.: изд-во «Левша», 2003. 120 с.

4. *Васильев К.Ю.* Возрастные особенности энергопротекторного действия митохондриальных субстратов при комплексном воздействии стресса и интоксикации: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2005. 24 с.

5. *Власов В.В.* Эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 464 с.

6. *Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В.* Клинико-экономический анализ. Оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи. М.: «Ньюдиамед», 2004. 404 с.

7. *Кондрашова М.Н.* Гормоноподобное действие янтарной кислоты // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. 2002. № 1. С. 7–12.

8. *Кондрашова М.Н., Захарченко М.В., Самохвалов В.А. и др.* Сигнальное действие янтарной кислоты и ее лечебное применение в малых дозах // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. Томск, 2005. С. 8–16.

9. «Синдром сухого глаза» – можно ли его предупредить? Журнал «Синдром сухого глаза», 2003. № 4. С. 3–4.

10. *Мазина Н.К.* Системный подход к обоснованию применения РЭО в схемах фармакотерапии и оздоровления: Автореферат … д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.

11. *Мазина Н.К., Хазанов В.А., Шешунов И.В.* Клинико-экономическое обоснование технологии регуляции энергетического обмена с позиций системной фармакодинамики // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2007. Приложение 1. С. 65–72.

12. *Нестеров А.П.* Глаукома. М. Медицина, 1995. 131 с.

13. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500. 14.0001-2002).

14. *Подгорная Н.Н.* Пожилой больной. Почему ухудшается зрение? РМЖ, 2002. Т. 10. № 2. С. 82–91.

15. *Полунин Г.С.* Эффективность медикаментозного лечения различных видов катаракт. Офтальмология 2001. № 12. С.74–76.

16. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.

17. Российская газета № 5122(43) от 3 марта 2010. С. 2.

18. *Умаров С.З.* Фармакоэкономический анализ методов лекарственной терапии нарушений мозгового кровообращения // Фарматека. 2005. № 5. С. 45–49.

19. Эпидемиологические и биостатические термины, используемые для представления результатов исследования // Межд. журн. мед. практ. 1996. № 1. С. 5.

20. *Moore A., McQuay H.* Что такое NNT? // Клин. фарм. и терапия. 2000. № 9. Вып. 2. С. 84–86.

21. Сайт компании Протек [электронный ресурс] // http:www.protek.ru (дата обращения 30.10.10).

Сведения об авторах

Мосунова Екатерина Павловна – врач-офтальмолог офтальмологического отделения Кировской областной клинической больницы.

Абрамова Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением Кировской областной клинической больницы.

Мазина Надежда Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: espmaz@kirovgma.ru.

УДК: 615.225.2

Н.С. Максимчук, Е.И. Тарловская,
И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова

ВОЗМОЖНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН В МНОГОГРАННОМ СНИЖЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

N.S. Maksimchuk, Ye.I. Tarlovskaya,
I.Ye. Sapozhnikova, S.V. Malchikova

POTENTIAL OF FIXED COMBINATION OF VALSARTAN /AMLODIPINE IN MULTIFACETED CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В исследование включены 20 больных АГ 2–3 степени в сочетании с МС, которые в течение 12–24 недель получали терапию в виде фиксированной комбинации валсартан/амлодипин. Оценивали изменение АД, динамику экскреции альбумина с мочой, регрессии ГЛЖ и эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом, антиальбуминурическим действием, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, приводит к регрессии ГЛЖ. Полученные данные свидетельствуют, что данная фиксированная комбинация гипотензивных препаратов обладает многогранным влиянием на кардиоваскулярный риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, комбинированная антигипертензивная терапия.

20 patients with arterial hypertension of 2–3 degrees associated with metabolic syndrome have received therapy in the form of fixed combination of valsartan/amlodipin for 12–24 weeks. Changes in blood pressure, dynamics of urinary albumin excretion, regression of left ventricular hypertrophy and endothelium-dependent vasodilation in the brachial arteries were estimated.

The fixed combination of valsatran and amlodipine has a pronounced antihypertensive and antialbuminuric effect, it improves endothelium-dependent vasodilation and regresses left ventricular hypertrophy. The received data show that the fixed combination of these antihypertensive drugs has a multifaceted impact on cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular risk, combined antihypertensive therapy.

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска с каждым годом представляется все более сложной и многогранной, поскольку с накоплением доказательных данных обнаруживается множество факторов этого риска и взаимосвязи между ними и прогнозом болезни. Однако, с другой стороны, углубленное изучение факторов риска, их роли в определении прогноза для пациента открывает все больше возможностей влиять на продолжительность и качество жизни кардиологических больных.

На практике риск-стратегия может быть реализована путем дифференцированного индивидуального подбора антигипертензивной терапии, при этом степень коррекции артериального давления (АД) не может служить достоверным критерием тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [8]. Именно поэтому для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные положительные (плейотропные) эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате артериальной гипертензии (АГ) [6].

Плейотропия антигипертензивных препаратов неразрывно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. У лиц с наличием одного или нескольких факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (курение, гиперхолестеринемия, ожирение), как правило, обнаруживают те или иные нарушения функции эндотелия сосудов [12]. Параллельно с генерализованной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) развивается нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов, что определяется появлением альбумина в моче. В связи с этим уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) значительно возрастает не только вероятность прогрессирования почечного поражения, но и риск сердечно-сосудистых осложнений [15]. Именно поэтому особое значение с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз приобретают препараты, оказывающие непосредственное положительное действие на функцию эндотелия, проявляющееся в том числе снижением мочевой экскреции альбумина [21]. На сегодняшний день среди всех классов современных антигипертензивных средств доказательства о способности улучшать функцию эндотелия получены лишь для нескольких групп препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) [2, 4], а также для некоторых бета-адреноблокаторов (БАБ) [11, 23].

Так как в настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, необходимо более детально изучать синергизм не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов всех групп препаратов, входящих в комбинацию.

Большинство исследований, в том числе и с применением фиксированных комбинаций, посвящено изучению гипотензивной активности лекарственных препаратов [22]. Недогода С.В. и соавторы в 2009 году представили результаты положительного

влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин не только на уровень АД, но и на снижение скорости пульсовой волны [3]. Кроме того, к настоящему времени уже накоплены данные, подтверждающие способность комбинации БРА и БКК улучшать клинические исходы [14, 20]. Вместе с тем, в литературе имеется не так много исследований, изучающих влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функцию эндотелия и альбуминурию.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на регрессию эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования

Протокол и дизайн исследования был рассмотрен и утвержден на заседании Локального этического комитета (ЛЭК) при Кировской ГМА от 18 ноября 2009 г. (протокол заседания ЛЭК Кировской ГМА № 3 от 18.11.2009 г.). В исследование были включены 20 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин. Критерием включения явилась АГ 2–3 степени в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и предшествующей неэффективной антигипертензивной терапией. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии невключения в исследование: вторичная или злокачественная АГ; ИБС: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; тахиаритмии; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II–III степени; мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев; ХСН III–IV ФК по NYHA; гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III–IV степени; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Всем пациентам была назначена фиксированная комбинация валсартан/амлодипин (Эксфорж, Novartis). Доза зависела от степени повышения АД: пациентам с уровнем АД 160/100–179/99 мм рт. ст. рекомендовался «Эксфорж» в дозе 5/160 мг 1 раз в сутки; пациентам с повышением АД выше 180/100 мм рт. ст. – «Эксфорж» 10/160 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составила 24 недели. Дополнительные антигипертензивные препараты в группе наблюдения не назначались.

Всем пациентам проводилось амбулаторное мониторирование АД, эхокардиоскопия выполнялась на аппарате Acuson 128XP\10c (США). По формуле R. Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ): ММЛЖ = 1,04 х $[(КДР + ЗСЛЖ + МЖП)^3 - КДР^3] - 13,6$, где: МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечный диастолический размер, ЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; индекс массы миокарда будет рассчитан по формуле: $ИММ_{ЛЖ}$/площадь поверхности тела (г/м^2); функцию эндотелия определяли с помощью ультразвука на аппаратах Acuson 128 XP/10, HDI 5000 ATL (США) в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое АД. Время экспозиции – 5 мин. Диаметр плечевой артерии измеряли за 30 сек. до выпуска воздуха в течение первых 15 сек. (фаза реактивной гиперемии). После восстановления исходного диаметра артерии получали изображение артерии в покое. Измерения сосудистого диаметра на изображениях при отсутствии кровотока после реактивной гиперемии оценивали в процентах к исходной величине. [5]. Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовался иммунотурбодиметрический метод на аппарате Интегра-700 (Roche, Швейцария).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения M±SD. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

У всех 20 пациентов имел место МС, сахарный диабет (СД) 2 типа был выявлен у 13 человек (52%). У 8 (40%) больных была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), у 5 (25%) – концентрическое ремоделирование левого желудочка, у 5 (25%) больных – МАУ.

К концу исследования было зарегистрировано снижение систолического и диастолического АД на 45,6±8,7 мм рт. ст. и 14,0±7,1 мм рт. ст. соответственно (табл. 2). Уровень целевого САД (<130 мм рт. ст.) достигли 12 (60%) пациентов, уровень целевого ДАД (<85 мм рт. ст.) достигли 7 (35%) пациентов.

У пациентов, включенных в исследование, прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией в начале исследования составлял 2,2±8,3%. Известно, что у здоровых людей прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией должен быть более

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=20)

Признак	Значение
Возраст, годы	56,7±6,9
Индекс массы тела, кг/см^2	32±5,0
Окружность талии, см	109,6±10,2
Продолжительность АГ, годы	9,7±6,9
Систолическое АД, мм рт. ст.	172,3±11,6
Диастолическое АД мм рт. ст.	100,1±4,4
Частота сердечных сокращений, мин.$^{-1}$	70,1±8,2
Креатинин, мкмоль/л	94,4±19,1
Калий, мэкв/л	4,4±0,6
АЛТ, МЕ/л	25,7±9,2
АСТ, МЕ/л	20,9±6,3
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±1,1
Глюкоза, ммоль/л	6,8±1,2

Таблица 2

Динамика АД в процессе лечения (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
САД, мм рт. ст.	172,3±11,6	127±4,8*	-46,6±8,7
ДАД, мм рт. ст.	100,1±4,4	86,2±5,0*	-14,0±7,1

Примечание: * – различия с исходным значением достоверны (p<0,0001).

10%. Если данный показатель составляет менее 10%, это свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [1]. При анализе ЭЗВД установлено, что только у 4 (20%) лиц с АГ наблюдался адекватный вазодилататорный ответ, а у 14 (70%) больных отмечалась эндотелиальная дисфункция (ЭЗВД<10%). Из числа больных АГ с нарушенным вазодилататорным ответом у 7 (35%) выявлена парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД<0), у 2 (10%) не отмечалось динамики показателей ЭЗВД во время фазы реактивной гиперемии (ЭЗВД=0), у 5 (25%) наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (ЭЗВД 0–9,9%).

Динамика эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), альбуминурии и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в процессе исследования представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, прием фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в течение 12 недель позволил добиться достоверного прироста ЭЗВД с 2,2±8,3 до 6,0±8,3%. Полученные нами данные согласуются с результатами работ, в которых отмечено положительное влияние амлодипина [9] и валсартана [24] на функцию эндотелия. В нашем исследовании число наблюдений небольшое, но в дальнейшем оно будет увеличено.

Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при лечении больных АГ связывают со способностью антигипертензивных препаратов воздействовать на ЭД. Точками приложения терапии ЭД являются восстановление равновесия эндотелиальных вазоконстрикторных факторов и вазорелаксирующих факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсация дефицита других. Согласно данным литературы, прирост ЭЗВД в ответ на определенное воздействие, например, лечение, более чем на 4,5% рассматривают как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [1].

Использование фиксированной комбинации валсартан/амлодипин способствовало также достоверному снижению экскреции альбумина с мочой и индекса массы миокарда левого желудочка (табл. 3).

Таблица 3

Динамика эндотелийзависимой вазодилатации и альбуминурии в процессе исследования (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
ЭЗВД,%	2,2±8,3	6,0±8,3*	3,6±7,2
Альбуминурия, мг/л	14,3±16,5	5,1±10,1*	-55,3±39,2
ИММЛЖ, г/м^2	106,4±23,8	95,1±20,3*	-9,1±12,4

Примечание: * – различия с исходным значением достоверны (p<0,05).

С одной стороны, ангиопротективное действие препаратов может быть рассмотрено как производное их антигипертензивного эффекта. Повышение АД, особенно систолического и сопряженного с ним пульсового, обуславливающее значительное нарастание повреждения эндотелиоцитов так называемым напряжением сдвига, существенно увеличивает вероятность появления ЭД и МАУ [16].

С другой стороны, считается, что наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфункции и МАУ являются классы препаратов, воздействующие преимущественно на тканевые ренин-ангиотензиновые системы (ИАПФ, БРА), действие которых относится к ранним этапам формирования глобальных нарушений функции эндотелия. Ангиотензин 2 ($АТ_2$) принимает непосредственное участие в патогенезе МАУ не только за счет неблагоприятного влияния на внутрипочечную гемодинамику, но также и путем реализации ряда негемодинамических эффектов – провокации синтеза гломерулярными эндотелиоцитами профиброгенных факторов роста (например, трансформирующего фактора роста-β), медиаторов эндотелийзависимого звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена типа 1), обуславливающих стойкую тканевую гипоксию вазоконстрикторных молекул (эндотелин-1) [25]. Поэтому фармакологическая блокада 1 типа рецепторов к $АТ_2$, достигаемая при назначении валсартана, приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой.

Действие БКК обусловлено повышением активности супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, что блокирует разрушение NO, уменьшением влияния эндотелина-1 и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки (за счет уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста) [13]. Имеются данные, что дигидропиридиновые производные обладают умеренным гиполипидемическим действием, нормализуют липидный спектр крови и, таким образом, обладают еще одним механизмом улучшения функции эндотелия [17].

Классическим примером улучшения эндотелиальной функции на фоне применения БКК дигидропиридинового ряда является исследование ENCORE [7]. Использование комбинации трандолаприла и верапамила в рамках исследования INVEST позволило добиться выраженного нефропротективного эффекта у пациентов с СД [18].

Одним из важнейших результатов лечения пациентов явилась достоверная регрессия ГЛЖ и уменьшение степени концентрического ремоделирования ЛЖ.

ГЛЖ является независимым ФР развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности. Авторы крупного метаанализа (80 двойных слепых клинических исследований), в котором проводилось сравнение разных групп препаратов по способности вызывать регресс ГЛЖ, пришли к заключению, что наибольшая степень снижения ИММЛЖ (13%) была отмечена у больных, получавших терапию БРА, на 11% – БКК, на 10% – ИАПФ, на 8% – диуретиками, на 6% – ББ [10].

Таким образом, лидирующие позиции в этом списке наряду с блокаторами РААС, занимают пролонгированные БКК, что позволяет максимально защитить органы-мишени за счет синергизма не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов препаратов, входящих в комбинацию.

Выводы

1. Антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией валсартан/амлодипин в течение 12–24 недель лечения позволяет добиться не только снижения АД до целевого уровня у пациентов с АГ в сочетании с МС, но и приводит к регрессии ГЛЖ, достоверному улучшению эндотелийзависимой вазодилатации и уменьшению МАУ.

2. Учитывая доказанную взаимосвязь поражений органов-мишеней при АГ и прогноза болезни, полученные данные могут свидетельствовать о многогранном влиянии комбинации валсартан/амлодипин на снижение кардиоваскулярного риска.

Список литературы

1. *Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др.* Состояние эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. 1997. № 7. С. 41–47.

2. *Кремкова М.М., Грачёв А.В., Аляви Б.А.* Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q // Рос. Кардиол. Журн. 2005. № 1. С. 55–59.

3. *Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др.* Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений // Consilium Medicum. 2009. № 5. С. 28–32.

4. *Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н.* Амлодипин: обзор клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2002. № 2. С. 27–33.

5. *Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. № 340. P. 1111–1115.

6. *Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H.* ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists // Handb. Exp. Pharmacol. 2005. № 170. P. 407–442.

7. Effect of nifedipine and cerivastatine on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. The ENCORE I Study. (Evaluation of Nifedipine and Cerivaststine On Recovery of coronary Endothelial Function) // Circulation. 2003. № 107. P. 422–428.

8. *Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L., Gillum R.F.* Association of hypertension treatment and control with all– cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // Am. J. Hyprtens. 2010. № 23 (1). P. 38–45.

9. *K. Kon Koh, S. Hwan Han, J. Yeal Ahn et al.* Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension // Int. J. Cardiol. 2008. № 133. P. 23–31.

10. *Klingbeil A.U.* A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Am. J. Med. 2003. № 115. P. 41–46.

11. *Lopez B.L., Christopher T.A., Yue T.L. et al.* Carvedilol,

a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction // Pharmacology. 1995. № 51(3). P. 165–173.

12. *Luscher T.F., Noll G.* The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator //Atherosclerosis. 1995. № 118. P. 81–90.

13. *Mason R.P.* Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of evidence // Atherosclerosis. 2002. № 165(2). P. 191–200.

14. *Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al.* Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease // Lancet. 2007. № 369. P. 1431–1439.

15. *Ochodnicky P., Henning R.N., van Dokkum R.P. et al.* Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage // Cardiovasc. Pharmacol. 2006. № 47. P. 151–162.

16. *Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Mehta D. et al.* Effects of initial antihypertensiove drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States // J. Clin. Hypertens. 2007. № 9. P. 692–700.

17. *Pepine C.J.* The role of calcium antagonists in ischemic heart disease // Eur. Heart. J. 1995. № 16 (Suppl H). P. 19–24.

18. *Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.* INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronaryartery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial //JAMA. 2003. № 290 (21). P. 2805–2816.

19. *Redon J., Rodicio J.L.* Fixed combination therapy for arterial hypertension // Focus on. 2010. P. 35–36.

20. *Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al.* Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events // J. Hum. Hypertens. 2008. P. 1–8.

21. *Taddei S., Virdis A., Chiadoni L. et al.* The pivotal role of endotelium in hypertension // Medicographia. 1999. 21 (1). P. 22–29.

22. *Thijs L., Richart T., de Leeuw P.W.* Morbidity and mortality on combination versus monotherapya posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial // J. Hypertens. 2010. № 28 (4). P. 865–874.

23. *Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M.* Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study // Circulation. 2001. № 104 (5). P. 511–514.

24. *Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M.* Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study // Cardiovasc Ther. 2009. № 27 (3). P. 151–158.

25. *Wolf G.* Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emergining role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics // Nephrol. Dial. Transplant. 1998. № 13 (5). P. 1131–1142.

Сведения об авторах

Максимчук Надежда Сергеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА, e-mail: n.maksimchuk@mail.ru.

Тарловская Екатерина Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА.

Сапожникова Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА.

Мальчикова Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА, e-mail: malchikova@list.ru.

УДК 616.24/.25-006.6-08:615.28

С.А. Кисличко, Н.М. Поздеев, А.Г. Кисличко

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПЛЕВРИТА ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

S.A. Kislichko, N.M. Pozdeev, A.G. Kislichko

TREATMENT OF NEOPLASTIC PLEURISY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

У 95 больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого IIIB стадии со злокачественным плевральным выпотом изучена эффективность внутриплевральной химиотерапии (цисплатин 50 мг/м^2 в 1, 7, 14 дни лечения), проводимой на фоне аппаратной гипертермии плевральной полости (42–43°C). Результаты: у больных при противопоказаниях к системной химиотерапии внутриплевральная химиотерапия, проводимая на фоне гипертермии плевральной полости, достоверно повышает одногодичную выживаемость с 16,0±7,4% до 38,7±8,7% по сравнению с внутриплевральной химиотерапией без гипертермиии.

Ключевые слова: опухолевый плеврит, внутриплевральная химиотерапия, гипертермия плевральной полости.

Effectiveness of intrapleural chemotherapy (cysplatin: 50 mg/m^2 on the 1, 7, 14 days of treatment) on the background of hardware-based pleural cavity hyperthermia (42–43˚C) was investigated in 95 patients with inoperable stage III B of non-small cell lung cancer complicated by malignant pleural effussion.

In patients with contraindications to systemic chemotherapy, intrapleural chemotherapy on the background of pleural cavity hyperthermia reliably increases one-year survival from 16,0 ±7,4% to 38,7 ± 8,7% in comparison with intrapleural chemotherapy without hyperthermia.

Key words: neoplastic pleurisy, intrapleural chemotherapy, pleural cavity hyperthermia.

Введение

Частым осложнением при раке легкого является опухолевый плеврит. Он встречается у 24–50% больных. Основными методами лечения этих пациентов являются разгрузочные пункции плевральной полости, паллиативная системная химиотерапия, внутриплевральное введение цитостатиков или склерозирующих препаратов. Эффективность внутриплевральной химиотерапии оценивается в 30–40% полных ремиссий, т. е. отсутствие плеврального выпота более месяца [1, 2, 5]. Неудовлетворительные результаты лечения побуждают к поиску путей повышения эффективности существующих методик,

а также разработке новых программ терапии. В качестве модификаторов, избирательно усиливающих чувствительность опухолевых клеток к лекарственной и лучевой терапии, используются локальная, региональная, перфузионная и общая гипертермия. В настоящее время идет период углубленного изучения гипертермии в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований [3, 4, 6]. В частности, не разработаны оптимальные схемы и режимы внутриплевральной химиотерапии с гипертермией при раке легкого. Не изучено влияние региональной гипертермии в сочетании с внутриплевральной химиотерапией на ближайшие и отдаленные результаты лечения у больных с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Цель. Повышение эффективности лечения больных НМРЛ IIIB стадии со злокачественным плевритом путем включения в комплексное лечение с внутриплевральной химиотерапией региональную гипертермию плевральной полости.

Задачи

1. Разработать и изучить возможности использования методики региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией у больных НМРЛ с опухолевым плевритом.

2. Провести сравнительный анализ эффективности лечения опухолевого плеврита у больных НМРЛ при применении внутриплевральной химиотерапии с региональной гипертермией плевральной полости и проведении внутриплевральной химиотерапии без гипертермии.

Материалы и методы исследования

С целью повышения эффективности лечения больных НМРЛ IIIB стадии с опухолевым плевритом нами изучена эффективность использования региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией. В исследование включено 95 больных НМРЛ со злокачественным плевральным выпотом. Распределение больных в зависимости от особенностей злокачественного процесса и в соответствии с проводимыми методами лечения представлены в таблице 1.

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что по клинико-морфологическим признакам группа 1 и группа 2 не различались (p>0,05). Имелось различие по общему состоянию больных в группах 1 и 2 от группы 3. Так, в группах 1 и 2 опухолевый плеврит был ведущим синдромом в клинике заболевания и наиболее угрожаемым проявлением болезни. Экссудат до уровня III ребра, выраженная одышка с явлениями легочной и легочно-сердечной недостаточности. Общее состояние большинства больных в этих группах по шкале ECOG-BO3 соответствовало 3 баллам. Поэтому лечение этих больных начинали с удаления плеврального выпота. Системная химиотерапия этим больным была противопоказана.

Для выполнения региональной гипертермии с использованием токопроводящей жидкости применялся аппарат «Вулкан-1» производства НПП «Полет» г. Н. Новгород. Медицинский аппарат «Вулкан-1» предназначен для проведения температурного воздействия на опухоль в плане комплексного или комбинированного лечения злокачественных новообразований способом локальной ВЧ-гипертермии с применением токопроводящей жидкости в сочетании с лучевой терапией и/или химиотерапией.

Таблица 1

Характеристика больных раком легкого в зависимости от методики лечения

Основные признаки	Методика химиотерапии		
	Группа 1 Внутриплевральная термохимиотерапия (цисплатин) (n=31)	Группа 2 Внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	Группа 3 Системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
1. Средн. возраст (лет)	61	60,5	57
2. Пол: – мужчины – женщины	 26 (83,9%) 5 (16,1%)	 29 (90,6%) 3 (9,4%)	 30 (93,8%) 2 (6,2%)
3. Стадия – IIIB, опухолевый плеврит	 31 (100%)	 32 (100%)	 32 (100%)
4. Морфологическая характеристика: – плоскокл. рак – аденокарцинома	 19 (61,3%) 12 (38,7%)	 20 (62,5%) 12 (37,5%)	 24 (75,0%) 8 (25,0%)
5. Локализация: – центральный – периферический	 23 (74,2%) 8 (25,8%)	 23 (71,9%) 9 (28,1%)	 25 (78,1%) 7 (21,9%)
6. Общее состояние больных (ECOG-BO3) **2** **3**	 2 (6.5%) 29 (93,5%)	 4 (12,5%) 28(87,5%)	 32 (100%)

На опыте проведения у 19 больных НМРЛ внутриплевральной термохимиотерапии установлены оптимальные параметры региональной гипертермии плевральной полости:

– температурный режим – 42–43°С;

– продолжительность гипертермического воздействия – 40-50 минут;

– доза противоопухолевого препарата (цисплатин – 50 мг/мI);

– частота сеансов термохимиотерапии – 1 раз в 7 дней.

Всего за курс проводилось 3 сеанса термохимиотерапии.

Схемы лечения больных состояли из базисной и сопроводительной терапии.

1 группа – гипертермия плевральной полости + цисплатин 50 мг/м^2 внутриплеврально на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1, 7, 14 дни лечения.

2 группа – цисплатин 50 мг/м^2 внутриплеврально на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1, 7, 14 дни лечения.

3 группа – цисплатин 60 мг/м^2 в/в 1 р/сут. на фоне гипергидратации и антиэметиков в 1 день лечения + этопозид в/в капельно 120 мг/м^2 1 р/сут. в 1, 3, 5 дни лечения.

Каждому больному во всех группах наблюдения проводилось не менее 3-х курсов химиотерапии.

Оценка клинической эффективности применяемых методов лечения проводилась по динамике размеров опухоли и уменьшении объема злокачественного плеврита. С этой целью всем больным проводились компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия после 2–3 курсов химиотерапии перед очередным курсом лечения и затем каждые 3 месяца в течение года.

Результаты исследования

Непосредственные результаты лечения больных в сравниваемых группах представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, у всех подлежащих оценке больных полной регрессии не наблюдалось. Эффект проявлялся в виде частичной регрессии опухоли и/или метастазов, который и равнялся общей эффективности. Объективный эффект проводимой внутриплевральной термохимиотерапии в группе 1 составил 35,5±8,5%. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе была зафиксирована у 10 (32,3±8,2%) больных сроком от 5 до 14 месяцев. Объективный эффект внутриплевральной химиотерапии, проводимой без гипертермии плевральной полости, в группе 2 составил 12,5±5,9%. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе зафиксирована у 12 (37,5±8,6%) больных сроком от 3 до 8 месяцев. При сравнении частоты эффекта, достигнутого в группе 1, с этим показателем группы 2 получено достоверное различие t=2,2 (p<0,05). Полное прекращение продукции злокачественного плеврального выпота на срок более одного месяца было отмечено у 14 (45,2±8,9%) больных 1-й группы, у 6 (18,7±6,9%) больных 2-й группы. Различие статистически достоверно t=2,3 (p<0,05).

Объективный эффект у больных (группа 3), которым применялась системная химиотерапия по схеме ЕР, достигнут у 4 (12,5±5,8%) из 32 больных. Стабилизация опухолевого процесса в этой группе была зафиксирована у 14 (43,8±8,7%) больных сроком от 3 до 9 месяцев. Полное прекращение продукции злокачественного плеврального выпота на срок более одного месяца было зарегистрировано у 4 (12,5±5,8%) больных группы 3.

Изучена общая выживаемость больных в каждой группе. В таблице 3 представлены данные 1-, 2-, 3-летней выживаемости больных в группах исследования.

Из таблицы 3 видно, что одногодичная выживаемость больных НМРЛ, получивших лечение с использованием внутриплевральной термохимиотерапии (группа 1), составила 38,7±8,7%, что достоверно выше аналогичного показателя среди больных, получивших внутриплевральную химиотерапию без гипертермии плевральной полости (группа 2), где этот показатель составил 15,6±6,5%, t=2,1 (p<0,05). В первой группе 2 года прожило 2 (6,5±4,4%) больных, в группе 2 ни один больной не прожил более 2 лет. В группе 3 одногодичная выживаемость зарегистрирована у 12,5±5,8% больных, в этой группе ни один больной также не прожил более 2 лет.

Проведен сравнительный анализ общего состояния больных до и после лечения. Оценка общего состояния проводилась по критериям ВОЗ (шкала ECOG). До лечения все больные имели те или иные жалобы, больных в удовлетворительном состоянии

Таблица 2

Эффективность лечения в сравниваемых группах больных

Степень эффективности лечения	Методика лечения		
	Группа 1 Внутриплевральная термохимиотерапия (цисплатин) (n=31)	Группа 2 Внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	Группа 3 Системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
Полная регрессия	0	0	0
Частичная регрессия	11 (35,5±8,5%)	4 (12,5±5,9%)	4 (12,5±5,8%)
Общая эффективность	11 (35,5±8,5%)	4 (12,5±5,9%)	4 (12,5±5,8%)
Стабилизация	10 (32,3±8,2%)	12 (37,5±8,6%)	14 (43,8±8,7%)
Прогрессирование	10 (32,3±8,2%)	16 (50,0±8,9%)	14 (43,8±8,7%)

Таблица 3

Выживаемость больных НМРЛ IIIB стадии в группах сравнения

Эффективность лечения	Методика лечения		
	Группа 1 Внутриплевральная термохимиотерапия (цисплатин) (n=31)	Группа 2 Внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	Группа 3 Системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
Одногодичная выживаемость	12 (38,7±8,7%)	5 (15,6±6,5%)	4 (12,5±5,8%.)
2-летняя выживаемость	2 (6,5±4,4%)	0	0
3-летняя выживаемость	0	0	0

(ECOG 0 и ECOG 1) не было. Общее состояние больных до лечения в группе 1 было относительно удовлетворительным (ECOG 2) только у 2 (6,5%) пациентов, средней тяжести (ECOG 3) – у 29 (93,5%). После проведения внутриплевральной термохимиотерапии в этой группе отмечено улучшение общего состояния у 21 (67,7±8,4%) больного. Общее состояние больных до лечения в группе 2 было относительно удовлетворительным (ECOG 2) у 4 (12,5%) пациентов, средней степени тяжести (ECOG 3) – у 28 (87,5%). После проведения внутриплевральной химиотерапии в этой группе отмечено улучшение общего состояния у 12 (37,5±8,6%) больных. При сравнении показателей улучшения общего состояния больных после проведенного лечения в группе 1 (67,7±8,4%) и группе 2 (37,5±8,6%) отмечено статистически достоверное различие t=2,5 (p<0,05). В группе 3 улучшение общего состояния отмечено у 14 (43,8±8,7%) больных. Таким образом, общее состояние больных особенно заметно улучшилось в группе больных, которым проводилась гипертермия плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией (группа 1), что свидетельствует о более значительном повышении качества жизни пациентов этой группы.

Профиль токсичности оценивали у больных в процессе проведения всех курсов химиотерапии. Оценка токсичности производилась согласно критериям ВОЗ. В проведенном исследовании во всех группах были отмечены побочные эффекты I–II степени, которые носили обратимый и кратковременный характер и не приводили к прерыванию лечения. Необходимо отметить, что у всех больных наблюдалась тошнота и рвота легкой или умеренной степени токсичности (I–II степень). При проведении внутриплевральной термохимиотерапии у 29 (93,5%) больных в группе 1 после сеанса лечения в течение 3–4 дней отмечалась гипертермия до 38–39,5°С (I–II степень), общая слабость легкой степени выраженности. У 27 (87,1%) больных из 31, которым проводилась внутриплевральная термохимиотерапия, отмечен болевой синдром II степени выраженности в груди на стороне введения препарата. Этим больным для купирования боли применялись ненаркотические анальгетики. В таблице 4 представлены данные по токсичности лечения в каждой группе.

Таблица 4

Токсичность лечения в группах больных НМРЛ

Вид токсичности	Методика лечения		
	Группа 1 Внутриплевральная термохимиотерапия (цисплатин) (n=31)	Группа 2 Внутриплевральная ХТ (цисплатин) (n=32)	Группа 3 Системная ХТ цисплатин + этопозид (n=32)
Гематологические нарушения:			
анемия II ст.	–	–	3 (9,3%)
лейкопения II ст.	–	–	9 (28,1%),
Тошнота и рвота I степень	11 (35,5%)	10 (31,3%)	10 (31,2%)
Усталость/ недомогание I степень	27 (87,1%)	3 (9,3%)	14 (43,8%)
Лихорадка			
I степень	19 (61,3%)	–	–
II степень	10 (32,2%)	–	–
Боль I степень	4 (12,9%)	25 (78,1%)	–
II степень	27 (87,1%)	–	–
Кардиоваскулярная аритмия II ст.	4 (12,9%)	4 (12,5%)	–
III ст.	2 (6,4%)	–	–

Из таблицы 4 видно, что токсичности IV степени не наблюдалось ни в одной группе больных. Частота побочных эффектов в группе больных, получивших лечение с включением гипертермии плевральной полости, в целом оказалась выше, чем в остальных группах. В основном эти побочные эффекты связаны с проведением сеанса гипертермии: лихорадка в течение 2–3 дней после проведения гипертермии и возникающий при проведении сеанса болевой синдром. У 2 (6,4%) больных из этой группы зафиксированы нарушения сердечного ритма в виде мерцательной аритмии (III степень), у 4 (12,9%) больных – в виде синусовой тахикардии (II степень). Гематологическая токсичность зафиксирована в группах больных, которым проводилась системная химиотерапия. Летальных исходов, связанных с лечением, не отмечено. Таким образом, побочные эффекты во всех группах больных в целом были не выраженными, носили обратимый характер и не приводили к прерыванию лечения.

Заключение

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что использование внутриплевральной химиотерапии в сочетании с региональной гипертермией плевральной полости в лечении больных НМРЛ IIIB стадии с опухолевым плевритом оказывает выраженный непосредственный эффект, достоверно улучшает одногодичную выживаемость и общее состояние больных по сравнению с использованием в лечении внутриплевральной химиотерапии без гипертермии.

Выводы

1. Разработанная методика региональной гипертермии плевральной полости с внутриплевральной химиотерапией в лечении больных НМРЛ IIIB стадии с субкомпенсированными клиническими проявлениями опухолевого плеврита позволяет достоверно повысить эффективность лечения по сравнению с внутриплевральной химиотерапией, применяемой без гипертермии.

2. Проведение внутриплевральной термохимиотерапии вызывает дополнительно побочные эффекты в виде общей гипертермии I–II степени в течение 3–4 дней и боли в груди I–II степени на стороне введения препарата в момент сеанса гипертермии. Данные побочные эффекты не приводят к прерыванию лечения и носят обратимый характер.

3. При НМРЛ с субкомпенсированными клиническими проявлениями злокачественного плеврита внутриплевральная термохимиотерапия позволяет достоверно увеличить общий эффект с 12,5+5,9% до 35,5±8,5% и повысить показатель одногодичной выживаемости с 15,6±6,5%, до 38,7±8,7% по сравнению с внутриплевральной химиотерапией, применяемой без гипертермии.

Список литературы

1. *Бычков М.Б.* Опухолевые плевриты. В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2005. С. 212–216.

2. *Волков С.М., Киселевский М.В., Полоцкий Б.Е.* Опухолевые плевриты. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии. М.: ООО «РЛС-2004», 2004. С. 207–210.

3. *Курпешев О.К.* Гипертермические методы лечения. В кн.: Онкология: Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. С. 438–447.

4. *Тарасов В.А., Литвинов А.Ю., Ларин И.А. и др.* Интраоперационная химиогипертермическая перфузия плевральной полости в лечении опухолей плевры // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» VII съезд онкологов России. М., 2009. Т. I. С. 270–271.

5. *Schrump D.S., Altorki N.K., Henschke C.L. et al.* Non-Small-Cell Lung Cancer / Cancer. Principles & Practice in Oncology, Ed. By DeVita V., Hellman S., Rosenberg S., 7th edition, Lippincott Williams&Wilkins. – 2005. P. 57–61.

Сведения об авторах

Кисличко Сергей Анатольевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой терапии и диагностики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: iac@kirovgma.ru.

Поздеев Николай Маркович – доктор медицинских наук, заместитель директора по науке ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, e-mail: np@vit.ru.

Кисличко Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии и диагностики ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 618.14-002.2-074:577.158

О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д`Мелло, Г.О. Гречканев

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

O.S. Gorodetskaya, R. Chandra-D'Mello, G.O. Grechkanev

INDICES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC ENDOMETRITIS

ГОУ ВПО Нижегородская ГМА Росздрава

Обследовано 40 пациенток фертильного возраста с хроническим эндометритом, подтвержденным данными гистологического исследования (1-я группа) и 20 здоровых женщин (2-я группа).

Для оценки интенсивности свободно-радикального окисления использовали метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови, определяли содержание молекулярных продуктов липопероксидации, активность антиоксидантных ферментов. Установлено, что система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» пациенток с хроническим эндометритом характеризуется выраженным дисбалансом, проявляющимся снижением активности антиоксидантных ферментов и интенсификацией перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

We examined 40 patients of fertile age with chronic endometritis proved by histological investigations (Group 1) and 20 healthy women (Group 2).

To analyze the intensity of free-radical oxidation, we used the method of induced chemiluminescence of blood plasma, defined the content of lipoperoxidation products and activity of antioxidant ferments. It is established that the «lipid peroxidation – antioxidant protection» system in patients with chronic endometritis is characterized by expressed imbalance that is revealed in lower activity of antioxidant ferments and intensification of lipid peroxidation.

Key words: chronic endometritis, lipid peroxidation, antioxidant defense system.

Хронический эндометрит – это клинико-морфологический синдром, частота которого среди гинекологических больных, по данным различных авторов, составляет от 2,6% до 14% [1, 3, 6, 7].

Высокая медико-социальная значимость данной патологии определяется тем, что хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из важных причин бесплодия, неудачных попыток ЭКО, невынашивания беременности. Длительная бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в его структуре, нарушая пролиферацию и циклическую трансформацию ткани, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность [2, 4, 5].

Согласно современным взглядам, хронический эндометрит характеризуют нарушения [8] в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита».

Цель исследования – выявить изменения в системе «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» при хроническом эндометрите.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных в работе цели и задач обследовано 40 пациенток фертильного возраста с хроническим эндометритом, подтвержденным данными гистологического исследования (1 группа). Контролем (2 группа) служили 20 здоровых женщин.

В нашей работе для предварительной оценки интенсивности свободно-радикального окисления использовался скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови. В качестве активаторов использовали 0,05М раствор сульфата железа и 2% раствор перекиси водорода. Измерение интенсивности свечения осуществляли в течение 30 секунд на приборе биохемилюминометре БХЛ-06 по показателям I max, S, где:

I max – максимальная интенсивность свечения – дает представление о потенциальной способности биологического объекта, в том числе и сыворотки крови, к свободно-радикальному окислению липидов, единицы измерения – mv/сек;

S – светосумма за 30 секунд – в относительной степени отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободно-радикального окисления. Эта величина обратно пропорциональна антиоксидантной активности пробы, единицы измерения – mv/сек;

Содержание первичных молекулярных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) определяли в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны поглощения 233 нм, триеновых конъюгатов (ТК) – в той же фракции при длине волны 275 нм. Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности на мг общих липидов (ОЛ). Количество конечных продуктов ПОЛ – полимерных флуоресцирующих оснований Шиффа (ОШ) анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм.

Таблица

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности пациенток с хроническим эндометритом (1-я группа) и у здоровых женщин (2-я группа)

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=20)	Нормативные значения
Imax, mv/сек	0,26±0,02* **	0,19±0,01	0,22 ± 0,02
S, mv/сек	1,12±0,003* **	0,80±0,02	0,88±0,07
tg 2ά	0,47±0,01* **	0,36±0,01	0,41±0,05
ДК, ед. опт. плотн./мг ОЛ	0,253±0,005* **	0,181±0,022	0,20±0,03
ТК, ед. опт. плотн. /мг ОЛ	0,033±0,001* **	0,027±0,002	0,028±0,001
ОШ, отн. ед. /мг ОЛ	15,71±0,02* **	11,1±0,08	12,8±0,01
Каталаза, Ед./г Нв в мин	453,4±8,6* **	593,7±5,5	576,3±11,1
СОД, Ед./г Нв в мин	578,5±7,3* **	669,4±1,8	658,3±7,7

Примечание: * – достоверность различий (p<0,05) показателя по отношению к норме, ** – достоверность различий (p<0,05) показателя 1-й группы по отношению к показателю 2-й группы.

Полученные результаты представлены в относительных единицах оптической плотности на мг общих липидов. Содержание общих липидов в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов «Lachema».

Активность каталазы определяли спектрофотометрически по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения – ед./г Нв в мин., супероксиддисмутазы (СОД) – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения – Ед/г Нв в мин.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Biostat, Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным биохемилюминометрии, показатель I max был равен в 1-й группе 0,26±0,02 mv/сек, что на 36,8% раза больше, чем во 2-й группе (табл.). Показатель S соответственно составил 1,12±0,003 mv/сек, что больше на 40% (p<0,05). Показатель tg 2ά находился в среднем в 1-й группе на уровне 0,47±0,01, т.е. был на 30,5% (p<0,05) выше, чем во 2-й группе.

Исследования ДК в крови больных ХФПН показали, что их уровень составлял в среднем в первой группе 0,253±0,005 ед. опт. плот./мг общих липидов (ОЛ), что больше по сравнению со здоровыми женщинами на 39,7% (p<0,05). Содержание ТК у пациенток с эндометритом превосходило данный показатель в контрольной группе на 22,2%, ОШ оказались в первой группе выше на 41,5%. Активность каталазы у больных, страдающих хроническим эндометритом, была ниже на 23,6%, СОД соответственно на 13,6% (p<0,05).

Выводы

Система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» пациенток фертильного возраста с хроническим эндометритом характеризуется выраженным дисбалансом, проявляющимся снижением активности антиоксидантных ферментов и интенсификацией перекисного окисления липидов, что требует соответствующей коррекции.

Список литературы

1. *Кулаков В.И., Шуршалина А.В.* Хронический эндометрит // Гинекология. 2005. Т. 7. № 5/6. С. 302–304.
2. *Кузнецова А.В.* Хронический эндометрит // Архив патологии. 2000. № 3. С. 48–52.
3. *Ткаченко Л.В*. Факторы риска для возникновения нарушений репродуктивной функции // Журн. акушерских и женских болезней. 2000. № 3. С. 36–39.
4. *Шуршалина А.В.* Нарушение репродуктивной функции у женщин с хроническим эндометритом // Тезисы 15-й международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Чебоксары, 2005. С. 88.
5. *Шуршалина А.В.* Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 37 с.
6. *Eckert L.O. Hawes S.E., Wolner-Hanssen P.K. et al.* Endometritis: the clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186. P. 690–695.
7. *Nalaboff K.M. Pellerito J.S., Ben-Levi E.* Imaging the Endometrium: Disease and Normal Variants // Radiographics. 2001. Vol. 21. P. 1409–1424.
8. *Wiesenfeld H.C. Hillier S.L., Krohn M.A. et al.* Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 100. P. 456–463.

Сведения об авторах

Городецкая Ольга Сергеевна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО Нижегородская ГМА Росздрава.

Чандра-Д'Мелло Раждани – кандидат медицинских наук, врач «Клиники доктора Раджани», г. Баку, Азербайджан.

Гречканев Геннадий Олегович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО Нижегородская ГМА Росздрава, e-mail: grechkanev@nm.ru.

УДК 618.11-006.2-031.14-008.06

Н.Н.Захарова, С.А.Дворянский

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

N.N. Zakharova, S.A.Dvoryansky

CLINICAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Проведен анализ результатов обследования группы женщин, которым на основании критериев Роттердамского консенсуса (2003) был поставлен диагноз синдром поликистозных яичников, в городе Кирове в сравнении с общепопуляционными данными.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, нарушения менструального цикла, хроническая ановуляция, гиперандрогения, бесплодие.

We analyzed research results of the women in Kirov with the diagnosis of polycystic ovary syndrome that was given according to the Rotterdam consensus criteria (2003) and compared it with average statistical data.

Key words: polycystic ovary syndrome, menstrual abnormalities, chronic anovulation, hyperandrogenism, infertility.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это патология структуры и функции яичников, основными критериями которых являются хроническая ановуляция и гиперандрогения [8], а также характеризуется нарушением менструального цикла, кистозным изменением яичников и бесплодием [7].

Актуальность проблемы СПКЯ определяется большой распространенностью этой патологии [3, 8, 11, 13, 21]. Частота синдрома в популяции среди женщин репродуктивного возраста составляет 5–10%, от всех форм гиперандрогении – 80–90% [18, 19], в структуре ановуляторного бесплодия – 70–75% [8, 11, 16, 21], среди пациенток гинекологов-эндокринологов – около 30% [9].

Вместе с тем за 75 лет изучения СПКЯ возникли существенные различия в клиническом, диагностическом, классификационном толковании этого синдрома среди различных школ и специальностей. Очевидно, имеется необходимость дальнейшего изучения СПКЯ и совершенствования в критериях постановки диагноза, обследования и лечения [19].

Алгоритм обследования пациенток при подозрении на СПКЯ [10]:

1. Жалобы и анамнез.
2. Гинекологический осмотр.
3. УЗИ органов малого таза на 20–22 день менструального цикла.
4. Гормональное исследование на 3–5 день спонтанного или индуцированного менструального цикла или в любой день на фоне аменореи следующих показателей: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона сульфата, 17-оксипрогестерона, сэкстеройдосвязывающих глобулинов (СССГ) [1, 22].
5. Оценка показателей инсулинорезистентности (ИР): определение глюкозы, инсулина, глюкозотолерантного теста (ГТТ), холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, объёма талии (ОТ). У 40% пациенток с СПКЯ выявляется ИР, нарушение ГТТ определяется у 5% больных [8].
6. По показаниям: ЭЭГ, краниография, консультация невропатолога, окулиста [17].

Многочисленные исследования показали, что СПКЯ – это диагноз исключения [26]. Ведущие эксперты специального Международного симпозиума объединенной рабочей группы ESHRE/ASRM (Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины), состоявшегося в Роттердаме (Нидерланды) в 2003 году [19], пришли к согласованному решению о необходимости обязательного исследования ряда гормональных показателей (17-гидроксипрогестерон, тиреотропный гормон, пролактин, кортизол), по нормальным концентрациям которых у пациенток с двумя из трех критериев СПКЯ можно исключить другие похожие заболевания, сопровождающиеся поликистозными яичниками. Определение 17-гидроксипрогестерона необходимо для исключения адреногенитального синдрома [13, 15], тиреотропного гормона – гипо- или гиперфункции щитовидной железы, пролактина – гиперпролактинемии, хотя у многих пациенток его уровень может быть на верхней границе нормы или немного выше нормы, что объясняется повышением уровня метаболических эстрогенов [2, 12], кортизола – болезни Иценко-Кушинга [6].

В заключительном документе Роттердамского консенсуса (2003) были приняты клинико-инструментальные критерии СПКЯ. Наличие двух критериев из трех позволяет поставить диагноз СПКЯ при исключении других схожих заболеваний [29].

Критерии СПКЯ:

1) Менструальная дисфункция с ановуляцией. Нарушения менструальной функции представлены в виде олиго-опсоменореи или первичной/вторичной аменореи, которые могут чередоваться с метроррагией. Косвенным признаком ановуляции является аменорея или олигоменорея (до 8 менструальных циклов в год) [24]. При исследованиях было установлено, что аменорея или олигоменорея встречается лишь в 47–66% случаев [16, 23].

По нашим данным выявлено, что олигоменорея встречается в 92,9%, из них в 16,7% случаях наблюдались первичные или вторичные аменореи, явления метроррагии отмечались в 7,14% случаев.

Наряду с нарушением менструального цикла патология репродуктивной системы является постоянным симптомом данного эндокринного нару-

шения, преимущественно первичное бесплодие в 71–98% [1, 16].

Нами установлено, что первичное бесплодие наряду с нарушением менструального цикла было диагностировано в 83,33% случаях. Всего было зарегистрировано бесплодие в 50% случаях, из них в 38,1% – первичное, в 11,9% – вторичное; бесплодие продолжительностью от 1 до 2 лет – 30,9%, от 3 до 4 лет – 7,1%, более 5 лет – 11,9%.

2) Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении:

– уровень тестостерона нормальный или слегка повышен, согласно нашим наблюдениям тестостерон был выше нормы в 11,9% случаях;

– уровень сэкс-стеройдосвязывающих глобулинов (СССГ) на нижней границе нормы или снижен, по результатам наших наблюдений этот показатель был снижен или на нижней границе нормы у 76,19% женщин;

– повышен показатель индекса свободного тестостерона [20], по нашим наблюдениям индекс свободных андрогенов был выше нормы у 57,14% больных;

– проявления андрогензависимой дермопатии: гирсутизм, акне, себорея, алопеция и другие симптомы гиперандрогении. Гирсутизм, оцениваемый по шкале Ферримана и Голлвея, встречается у 45–60% пациенток с СПКЯ и не является обязательным критерием СПКЯ [11], в нашем исследовании гирсутизм был выявлен у 85,71% женщин, наличие акне у 80,95%;

– ожирение 40–50% пациентов [5, 11, 25, 28] .

Не менее интересные данные были получены при анализе гормональных параметров у пациенток с предполагаемым диагнозом СПКЯ. Принимая во внимание, что в основе патогенеза СПКЯ лежит нарушение нейроэндокринного контроля за секрецией гонадотропных гормонов со стороны гипоталамуса, в многочисленных исследованиях отмечается характерное для больных с данной патологией повышение индекса ЛГ/ФСГ. Известно, что у 75% женщин с СПКЯ повышен уровень ЛГ в крови, согласно нашим наблюдениям соотношение ЛГ/ФСГ составляло более 2 у 64,29% пациенток. Индекс ЛГ/ФСГ – довольно часто используемый диагностический признак [16, 23]. Так, показано, что при вторичной аменорее индекс ЛГ/ФСГ повышен у 37% больных [16, 23], по нашим данным – 28,57%; при олигоменорее без гиперандрогении – у 10%, по нашим данным – 20%, а в сочетании с повышенным уровнем андрогенов – у 90% больных, по нашим данным – 80%.

3) Наличие поликистозных яичников (ПКЯ) по данным УЗ-исследования [4, 6, 8, 27].

Ультразвуковая семиотика ПКЯ (должен быть хотя бы один из следующих признаков):

– обнаружение 8–12 фолликулов и более, имеющих диаметр 2–10 мм;

– увеличение овариального объема > 9–10 см^3;

– обнаружение увеличенной овариальной стромы, занимающей более 25% объема яичников [14]. Увеличение эхо-плотности стромы яичников, вероятно, в большинстве случаев является субъективным признаком. Судя по всему, ощущение повышенной плотности стромы яичников связано с контрастом между эхо-плотностью фолликулов и стромы [13, 19].

В нашем исследовании строма яичников по УЗИ была выражена у 7,14% пациенток.

Различают два типа поликистозных яичников при УЗ-исследовании [9]:

I тип – это диффузное расположение фолликулов по отношению к строме (в нашем случае – 42,9%);

II тип – это периферическое расположение фолликулов по отношению к строме (в нашем случае – 57,1%).

Как было показано в больших сериях исследований при наличии УЗ-картины поликистозных яичников, клинико-биохимические признаки синдрома наблюдаются у 50–75% женщин, согласно нашим наблюдениям – 85–90%.

Наиболее часто ПКЯ ассоциируются с нарушениями менструального цикла и гирсутизмом (60–70%), по городу Кирову (65,0%), и реже всего с изменениями в соотношении ЛГ/ФСГ (около 40%) [16, 23], по городу Кирову (61,9%).

Комбинация ПКЯ со всеми диагностическими критериями синдрома наблюдается в среднем в 55% случаев [16, 23], в нашем исследовании – в 72,5% случаях.

Показано, что максимальная частота ПКЯ выявляется преимущественно в двух клинических группах: при регулярном ритме менструаций в сочетании с гирсутизмом, а также при олигоменорее (соответственно по 84%) [16, 23]. В нашем исследовании – 83,33%.

При хронической ановуляции и гиперандрогении этот показатель составлял 74%, по нашим данным – 97,6%; а при вторичной аменорее, на фоне нормального уровня андрогенов – 32%, по нашим данным – 42,86%. В контрольной группе, по данным различных авторов, частота ПКЯ составляет 0–22% [16, 23].

4) Лапароскопические признаки СПКЯ включают в себя:

– увеличение размеров яичников, в 91% случаях двустороннее;

– гладкую, блестящую (100%), плотную или утолщенную (97%) оболочку яичников;

– выраженный сосудистый рисунок на поверхности оболочки яичников (100%);

– множественные подкапсулярные кисты, которые просвечиваются через оболочку и хорошо видны на разрезе (92%);

– отсутствие свободной перитонеальной жидкости в позадиматочном пространстве (85%) [1];

5) Патоморфологические и морфологические критерии СПКЯ:

– увеличение в 2–5 раз количества примордиальных, зреющих и кистозно-атрезирующихся фолликулов (86%);

– отсутствие желтых и белых тел (86%);

– склероз и утолщение капилляров (97%);

– утолщение белочной оболочки в 2 и более раз (97%).

Выводы

Анализ клинико-инструментальных критериев постановки диагноза синдрома поликистозных яичников позволяет заключить, что использование только гормональных показателей гиперандрогении, как и УЗИ, не может служить основанием для постановки диагноза СПКЯ. Диагноз СПКЯ ставится только при наличии как минимум двух из трех клинико-инструментальных критериев.

Список литературы

1. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
2. *Венцковская И.Б., Ефименко О.А.* Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения // Репродуктивное здоровье женщин. 2003. № 3. С. 71–76.
3. *Гусейнова Н.Ф., Курбанова Д.Ф., Маммедгасанов Р.М.* Алгоритм ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы // Акушерство и гинекология. 2009. № 3. С. 71–72.
4. *Вихляева Е.М.* Руководство по эндокринной гинекологии // Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 768 с.
5. *Глазкова О.И., Демидова И.Ю., Фанченко Н.Д.* Пробл. репрод., 1999, № 2, С. 34–37.
6. *Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А.* Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М., 2009. 51 с.
7. *Кулаков В.И.* Клинические рекомендации // Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 3–7.
8. *Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е.* Синдром поликистозных яичников. М., 2004. 192 с.
9. *Манухин И.Б., Геворкян М.А., Студеная Л.Б. и др.* Синдром поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 62–66.
10. *Мишиева Н., Назаренко Т., Дуринян Э. и др.* Оптимизация лечения больных с синдромом поликистозных яичников // Врач. 2008. № 5. С. 71–75.
11. *Назаренко Т.А.* Синдром поликистозных яичников. М., 2005. 208 с.
12. *Овсянникова Т.В., Корнеева И.Е.* Синдром поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. 1998. №1. С. 32–36.
13. *Попова С.С.* Надпочечниковая форма синдрома поликистозных яичников: новый взгляд на старую проблему // Международный медицинский журнал. 2005. № 2. С. 81–83.
14. *Пищулин А.А.* Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2003. 36 с.
15. *Ромер Т.Е., Грицюк Т.Г.* Нарушения синтеза гормонов коры надпочечников // Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия. 2003. № 2. С. 3–24.
16. *Сперанская Н.В., Овсянникова Т.В., Глазкова О.И.* Синдром поликистозных яичников как причина нарушения репродуктивной функции // Гинекология. 2000. № 2. Т. 2. С. 42–46.
17. *Сметник В.П., Чернуха Т.Е., Валуева Л.Г.* Синдром поликистозных яичников // Проблемы репродукции. 2002. № 1. С. 18–23.
18. *Шереметьева Е.В., Карпова Е.А., Деркач Д.А. и др.* Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников // Лечащий врач. 2010. № 4. С. 60–67.
19. *Шилин Д.Е.* Синдром поликистозных яичников // Consilium-Medicum. 2007. Т. 9. № 9. С. 683–688.
20. *Azziz R.* High Level of androgens in a main feature of polycystic ovary syndrome // Fertil Steril. 2003. Vol. 280–323.
21. *Barnes R.B.* The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies // J.Endocrinol.Invest. 1998. Vol. 21. P. 567–579.
22. *Carmina E., Rosato F., Janni A.* ***et al.*** Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 2–6.
23. *Coelingh Bennik H.J.T. et all.* Chronic Hyperandrogenic Anovulation // New Jersy.1991. P. 13–19.
24. *De Leo V., La Marsa A., Orvieto R. et al.* Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome // J Clin Endocrinol Metab. 2000. Vol. 85. № 4. P. 1598–1600.
25. *Dunaif A. et all.* Polycystic Ovary Syndrom // Wiene. 1992. P. 3–18, 24–27, 138–142.
26. *Homburg R.* Polycystic ovary syndrome: consensus and controversy in polycystic ovary syndrome // Ed. R. Homburg, M. Dunitz, 2001. P. 774–800.
27. *Michael T., Sheehan. M.D.* Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management // Clin. Med. Res. 2004. № 2(1). P. 13–27, 47–54.
28. *Rosenfield R. L.* Polycystic Ovary Syndrome. London, 2001. P. 51–61.
29. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum Reprod. 2003. Vol. 19. P. 41–47.

Сведения об авторах

Захарова Наталья Николаевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: nata_scha@bk.ru.

Дворянский Сергей Афанасьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, проректор по научной работе ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: dvorsa@kirovgma.ru

УДК 612.173.3+612.398.12

К.Н. Коротаева, В.И. Циркин, А.Н. Костяев

ИНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ОПЫТАХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МИОКАРДОМ КРЫСЫ

K.N. Korotaeva, V.I. Tsirkin, A.A. Kostyaev

HUMAN BLOOD SERUM INOTROPIC EFFECTS IN EXPERIMENTS WITH THE ISOLATED RAT MYOCARDIUM

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Вятский государственный гуманитарный университет

Кировский НИИ гематологии и переливания крови

В опытах с изолированным миокардом правого желудочка сердца белых беспородных крыс сыворотка крови небеременных женщин в разведениях 1:10000, 1:1000, 1:100 и 1:10 не влияла на амплитуду вызванных сокращений, в разведениях 1:500 и 1:50 снижала ее, а в разведении 1:5 – повышала. Отрицательный инотропный эффект объясняется наличием в сыворотке эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ), действие которого возрастает при тепловой инактивации сыворотки. Положительный эффект объясняется наличием эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ), который не являясь ангиотензинном и будучи термолабильным фактором, повышает сократимость кардиомиоцитов за счет увеличения в них концентрации ионов Ca^{2+} при активации Са-каналов L-типа. Авторы указывают на перспективность применения в кардиологии ЭАСМ и ЭИСМ после их выделения в чистом виде.

Ключевые слова: миокард, сократимость, сыворотка крови.

In experiments with the isolated right ventricular myocardium of white outbred rats, nonpregnant women's blood serum in 1:10000, 1:1000, 1:100 and 1:10 dilutions did not influence the amplitude of caused contractions, in 1:500 and 1:50 dilutions – reduced it, and in 1:5 dilution – increased it. Negative inotropic effect is explained by the presence of endogenous inhibitor of myocit contractility (EIMC) in the serum, action of which increases with heat inactivation of serum. Positive effect has developed due to the presence of endogenous activator of myocit contractility (EAMC). As EAMC is not an angiotensin, but a thermolabile factor, it raises cardiomyocyte contractility by increasing the concentration of Ca^{2+} ions in the cell during the activation of Ca-channels of L-type. Authors indicate perspectiveness of EAMC and EIMC application in cardiology after their extraction in pure form.

Key words: myocardium, contractility, blood serum.

Ранее в опытах с гладкими мышцами матки крысы [13] и желудка крысы [6], а также с миокардом крысы [8] и человека [5] было установлено, что сыворотка крови небеременных женщин при определенных разведениях усиливает сократительную активность этих образований. В частности, в опытах с миометрием крысы сыворотка проявляла этот эффект в разведениях 1:10, 1:50 и 1:100 [13], в опытах с гладкими мышцами желудка крысы – в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000 [7], в опытах с изолированным миокардом крысы – в разведениях 1:100, 1:500 и 1:1000 [8], а в опытах с изолированным миокардом ушка правого предсердия пациентов с сердечной недостаточностью – в разведении 1:10 и 1:5 [5]. Во всех этих работах тонотропный или положительный инотропный эффект сыворотки крови объясняется наличием в крови гипотетического фактора, который предложено называть эндогенным активатором сократимости миоцитов, или ЭАСМ [5, 7, 8, 13]. Однако природа и механизм действия этого фактора остаются неизвестными. Вместе с тем исследование этого вопроса представляет определенный интерес, так как недавно было показано, что у пациентов с гипертонической болезнью содержание ЭАСМ в сыворотке крови значительно повышено, если судить по предельному ее разведению, при котором выявляется этот фактор в опытах с миометрием крысы [4]. Учитывая малочисленность данных о положительном инотропном влиянии сыворотки крови человека в отношении миокарда человека и животных, а также отсутствие сведений о природе и механизме действия ЭАСМ, в работе была поставлена цель – исследовать влияние различных разведений сыворотки крови человека на амплитуду вызванных сокращений полосок миокарда крысы как более доступного объекта исследования, а также исследовать механизмы, лежащие в основе положительного инотропного действия сыворотки крови небеременных женщин в отношении миокарда крысы.

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на беспородных крысах-самцах весом 250–350 г. Их забой осуществлялся в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (1977). Полоски миокарда длиною 5–8 мм и шириною 3–4 мм иссекали из правого желудочка сердца (более тонкого и потому более удобного для экспериментирования) у наркотизированного животного. Регистрацию вызванных сокращений миокарда проводили по методике Пенкиной Ю.А. и соавт. [8]. Для этого в рабочую камеру «Миоцитографа» (фирма «Норис», Россия), объемом 1 мл (при 37°С), помещали полоску миокарда.

Полоску миокарда соединяли с изометрическим датчиком силы (Honeywell, USA), сигнал с которого подавался на компьютер через аналого-цифровой преобразователь ЛА-70, и растягивали микроманипулятором до длины, при которой сила сокращений была максимальной. Полоску непрерывно перфузировали со скоростью 2,0 мл/мин оксигенированным

раствором Кребса с помощью шприцевого дозатора. Сокращения полоски на протяжении всех этапов эксперимента вызывали непрерывной стимуляцией от электростимулятора ЭСЛ-01 с частотой 1 Гц при длительности импульсов 5 мс и амплитуде 25–30 В через стальные электроды, погруженные в рабочую камеру.

Дизайн исследования включал 4 серии. В серии 1 изучали влияние сыворотки крови (в разведениях 1:5, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 и 1:10000) небеременных женщин на амплитуду вызванных сокращений миокарда; в серии 2 и 3 – соответственно влияние верапамила или лозапа на проявление положительного инотропного эффекта сыворотки крови (1:5) небеременных женщин; а в серии 4 – влияние инактивированной (в течение 40 минут при 80°С сыворотки крови (1:500 и 1:10) на амплитуду вызванных сокращений миокарда крысы. Следует подчеркнуть, что исследования влияния сыворотки крови на амплитуду вызванных электростимулами сокращений миокарда (т.е. серию 1) мы проводили в опытах, главной целью которых была оценка влияния сыворотки крови на М-холинореактивность миокарда. Поэтому в этих опытах предварительно оценивали реакцию миокарда на ацетилхолин, после чего полоску отмывали раствором Кребса и воздействовали на нее вначале сывороткой крови небеременных женщин (в одном из разведений), а затем – этим же разведением совместно с ацетилхолином, после чего полоску отмывали раствором Кребса и вновь оценивали ее реакцию на ацетилхолин. Иначе говоря, эксперименты проводили по схеме: раствор Кребса (РК) → ацетилхолин (АХ, $5{,}5 \times 10^{-6}$ М) → РК → сыворотка крови → сыворотка крови + АХ → РК → АХ → РК. В данной статье мы приводим данные, касающиеся влияния сыворотки крови на амплитуду вызванных электростимулами сокращений. Это позволило нам проверить сведения о способности сыворотки крови проявлять положительный инотропный эффект, найти оптимальное разведение сыворотки, при котором этот эффект достоверно проявляется, с тем чтобы в последующих двух сериях изучить влияние блокатора Са-каналов L-типа верапамила ($2{,}0 \times 10^{-6}$ М, серия 2) и блокатора ангиотензиновых рецепторов лозапа (лозартан, $2{,}2 \times 10^{-6}$ М, серия 3) на проявление положительного инотропного эффекта сыворотки крови небеременных женщин. Серии 2 и 3 проводили по схеме: РК → сыворотка крови → РК→ блокатор → блокатор + сыворотка крови → РК → сыворотка крови → РК. Серию 4, т.е. с инактивированной сывороткой крови небеременных женщин проводили по схеме: РК → ацетилхолин ($5{,}5 \times 10^{-6}$ М, АХ) → РК → инактивированная сыворотка крови (1:500 или 1:10) → инактивированная сыворотка крови (1:500 или 1:10) + АХ → РК → АХ → РК. В данной работе мы анализируем лишь влияние инактивированной сыворотки на амплитуду вызванных сокращений, не касаясь ее влияния на М-холинореактивность. Всего в опытах было использовано 47 полосок миокарда, полученных от 47 крыс.

Кровь в объеме 7–8 мл из локтевой вены получали от 44 доноров крови – женщин репродуктивного возраста (32±1 года) на станции переливания крови. Сыворотку получали центрифугированием (15 мин. при 1000 об/мин) полностью свернувшейся крови и разводили ее раствором Кребса соответственно в 5, 10, … 10000 раз. Раствор Кребса содержал (мМ): NaCl – 136; KCl – 4,7; $CaCl_2$ – 2,52; $MgCl_2$ – 1,2; KH_2PO_4 – 0,6; $NaHCO_3$ – 4,7; $C_6H_{12}O_6$ – 11 (pH = 7,4). В работе использовали ацетилхолина хлорид (Acros, Бельгия–США), лозап (Чехия) и верапамил (Россия). Результаты исследования подвергнуты статистической обработке (в тексте они даются в виде M±m). Различия оценивали по критерию Уилкоксона и считали их достоверными при $p<0{,}05$ [3].

Результаты и их обсуждение

Влияние нативной сыворотки крови небеременных женщин на амплитуду вызванных сокращений (серия 1). Началу опыта предшествовала 30-минутная перфузия полоски миокарда оксигенированным раствором Кребса до установления стабильной амплитуды вызванных сокращений. Нами показано, что до введения в среду и воздействия вещества амплитуда этих сокращений в каждом опыте действительно является величиной постоянной. Это позволяло оценивать влияние ацетилхолина или сыворотки крови. В то же время в разных сериях средняя амплитуда сокращений варьировала от 1,8 мН до 4,3мН (табл. 1), что говорит о влиянии на сократимость миокарда крысы различных факторов, в том числе, вероятно, и изменений метеоусловий. Нами показано, что ацетилхолин вызывал отрицательный инотропный эффект – он снижал амплитуду вызванных сокращений до 20–30% от фонового уровня. После его удаления амплитуда вызванных сокращений восстанавливалась до исходного уровня. Это, с одной стороны, говорит об обратимости эффекта ацетилхолина, а с другой – о том, что условия эксперимента не нарушают функциональные свойства изолированного миокарда. По этой причине результаты исследования влияния сыворотки крови мы расцениваем как отражающие реальное действие находящихся в сыворотке крови факторов на сократимость кардиомиоцитов. Нами показано (табл.1), что в разведениях 1:10000 и 1:1000 сыворотка крови небеременных женщин не оказывает достоверного влияния на амплитуду сокращений (при их воздействии амплитуды сокращений составили соответственно 95,5% и 88,6%, что не отличалось достоверно, судя по критерию Уилкоксона, от фоновой активности, т.е. наблюдаемой до воздействия сывороткой). В разведениях 1:500 и 1:50 сыворотка крови вызывала достоверное снижение амплитуды сокращений (соответственно до 85,7% и 84,5% от фонового уровня), т.е. проявляла отрицательный инотропный эффект. Разведение 1:100 и 1:10 не вызывали достоверного снижения амплитуды сокращений (при их воздействии амплитуда сокращений составила соответственно 96,9% и 107,4%). И лишь разведение 1:5 достоверно повышало амплитуду вызванных электростимулами сокращений до 134,5% от фонового уровня. Таким образом, результаты ис-

Таблица 1

Амплитуда вызванных сокращений изолированного миокарда правого желудочка сердца крыс (M±m) при действии раствора Кребса (РК, фон), одного из разведений нативной (серия 1) или инактивированной (ин.; серия 4) сыворотки крови небеременных женщин

Серии	n	Кратность разведения сыворотки	Амплитуда сокращений		
			при действии РК (фон)	при действии сыворотки	
			мН	мН	% к фону
1	12	5	4,3±0,6	5,5±0,6(1)	134,5±8,1(1)
	10	10	2,6±0,3	2,7±0,4	107,4±5,1
	10	50	1,8±0,2	1,5±0,2(1)	84,5±5,2(1)
	10	100	2,0±0,2	1,9±0,2	96,9±5,9
	10	500	2,3±0,2	1,9±0,2(1)	85,7±4,7(1)
	10	1000	2,6±0,3	2,2±0,2	88,6±6,9
	10	10000	2,7±0,3	2,5±0,3	95,5±6,1
4	10	10 (ин.)	1,8±0,2	1,3±0,1(1)	72,8±2,7(1)
	10	500 (ин.)	2,4±0,4	1,4±0,2(1)	59,0±2,3(1)

Примечание: (1) – отличие от фона достоверно ($p<0,05$) по критерию Уилкоксона.

следования демонстрируют, что характер влияния сыворотки крови небеременных женщин на сократимость кардиомиоцитов крысы зависит от кратности разведения – она может не влиять на сократимость (1:10000, 1:1000, 1:100, 1:10), снижать ее (1:500, 1:50) или повышать (1:5). Это означает, что в сыворотке крови действительно содержится ЭАСМ, наличие которого выявляется при небольших разведениях сыворотки крови. Кроме того, очевидно, что в сыворотке имеется фактор, который может снижать сократимость кардиомиоцитов.

Ранее такой фактор был выявлен в крови беременных женщин и назван эндогенным ингибитором сократимости миоцитов, или ЭИСМ [9,11,12,13]. Наиболее вероятно, что действие этого фактора проявляется при таких разведениях сыворотки, при которых уже не проявляется действие ЭАСМ. Следует отметить, что проведенные нами ранее опыты с миокардом человека, в которых предварительно оценивался эффект адреналина, показали, что разведения 1:10000, 1:1000, 1:500, 1:100, 1:50 не влияют на амплитуду их сокращений, а в разведениях 1:10 и 1:5 достоверно повышают ее соответственно до 133±12,4% и до 143,3±8,9% [5]. Таким образом, результаты опытов с миокардом крысы и с миокардом человека позволяют говорить о том, что положительный тонотропный эффект сыворотки крови небеременных женщин, обусловленный наличием в крови ЭАСМ, в отношении миокарда крысы и человека преимущественно проявляется в небольших разведениях (1:10 – 1:5). В то же время в опытах с миокардом человека выявить эффект эндогенного ингибитора сократимости нам не удалось. Очевидно, что в крови исследуемых в этой серии небеременных женщин содержание ЭИСМ было ниже, чем в опытах на крысах, т.е. в серии 1. Вероятно, при оценке инотропных эффектов сыворотки крови небеременных женщин необходимо учитывать фазу менструального цикла, при которой производится забор крови. Косвенно на необходимость учитывать зависимость содержания в крови ЭАСМ и ЭИСМ от половых гормонов указывают данные нашей лаборатории, согласно которым сыворотка крови беременных женщин в опытах с миометрием крысы даже в разведении 1:10 не проявляет миоцитстимулирующей активности, в то время как сыворотка крови небеременных женщин проявляет эту активность даже в разведениях 1:1000 и 1:500. В то же время мы полагаем, что отмеченный в работе Пенкиной Ю.А. и соавт. [8] положительный инотропный эффект 1000-, 500- и 100-кратных разведений сыворотки крови небеременных женщин, наблюдаемый в опытах с миокардом крысы, является, скорее всего, артефактом, связанным с предварительным тестированием полосок адреналином. Такой вывод следует из того факта, что у наблюдаемого в опытах Пенкиной Ю.А. и соавт. [8] эффекта отсутствовала зависимость от кратности разведения (в этих опытах амплитуда сокращений повышалась соответственно до 118,5%, 117,5% и 119,0% от фонового уровня). В целом основываясь на результатах серии 1, мы считали возможным при изучении механизма действия ЭАСМ и его природы использовать сыворотку крови в разведении 1:5.

Влияние верапамила на проявление положительного инотропного эффекта сыворотки крови небеременных женщин (серия 2). Установлено (табл. 2, рис. 1А), что исходно 5-кратное разведение сыворотки крови небеременных женщин достоверно повышает амплитуду сокращений до 112,5% от фона. Верапамил сам по себе не изменял амплитуду сокращений миокарда (при его воздействии она составила 100,6% от фона), но препятствовал проявлению инотропного эффекта сыворотки крови – при совместном воздействии верапамила и сыворотки кро-

Таблица 2

Амплитуда вызванных сокращений изолированного миокарда правого желудочка сердца крыс (M±m) при действии раствора Кребса (РК, фон), верапамила (серия 2,0x10^{-6} М) и лозапа (2,2x10^{-6} М; серия 3)

Этапы эксперимента										
РК	Сыворотка		РК	Блокатор		Блокатор + сыворотка		РК	Сыворотка	
1	2		3	4		5		6	7	
мН	мН	%	мН	мН	%	мН	%	мН	мН	%
Серия 2 – верапамил, n=10										
3,1± 0,6	3,4± 0,6 (1)	112,5 ±5,21	2,6± 0,5 (2)	2,5± 0,4	100,6± 6,7	2,6± 0,4	103,2± 5,7	2,3± 0,4(5)	2,6± 0,5	111,1± 5,6
Серия 3 – лозап , n=10										
3,5 ±0,7	3,8± 0,7	113,6± 6,9(1)	2,4± 0,3	2,5 ±0,3	104,0± 3,2	3,3± 0,5(4)	128,7± 6,5 (4)	2,3± 0,3	3,4± 0,6(6)	142,2± 10,6(2,6)

Примечание: (1, 2 , -6.) – различие с соответствующим этапом эксперимента достоверное (p<0,05) отличие от фоновой амплитуды вызванных сокращений миокарда.

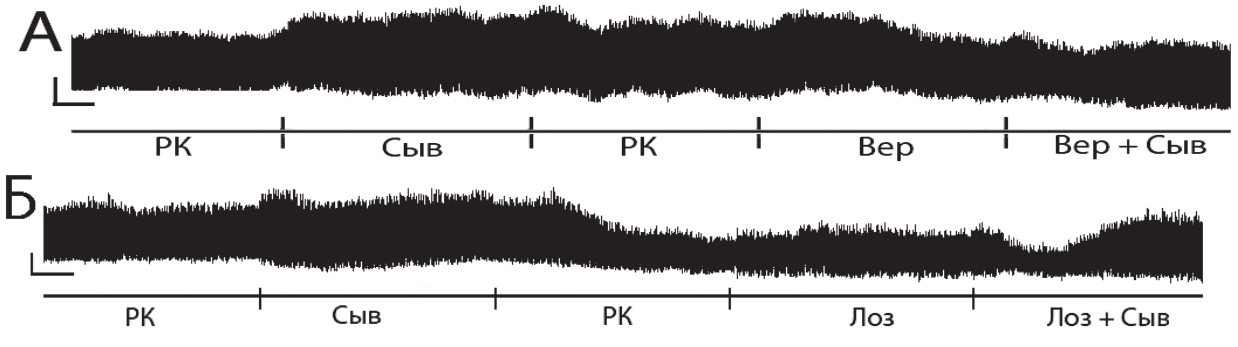

Рис. 1. Механограммы изолированного миокарда правого желудочка сердца крысы, демонстрирующие положительный инотропный эффект 5-кратного разведения сыворотки крови небеременных женщин (Сыв, панели А и Б), блокаду этого эффекта верапамилом (2x10^{-6} М, Вер; панель А) и его сохранение на фоне блокады ангиотензиновых рецепторов лозапом (2,2x10^{-6}М; Лоз, панель Б). РК – раствор Кребса, калибровка – 1,5 мН, 1 мин.

ви амплитуда сокращений составила лишь 103,2% от фона, что не отличалось достоверно от фоновой активности. При третьем тестировании, т.е. после удаления верапамила, сыворотка крови повышала амплитуду сокращений миокарда до 111,1% от фонового уровня, однако это повышение носило недостоверный характер. Таким образом, нами установлено, что блокада Са-каналов L-типа кардиомиоцитов верапамилом, который, как известно [2], относится к фенилалкиламинам, снижает (вероятнее всего обратимо) способность сыворотки крови проявлять положительный инотропный эффект. Эти данные согласуются с наблюдениями Сизовой Е.Н. и Циркина В.И. [10], согласно которым блокатор Са-каналов L-типа дилтиазем, относящийся к бензотиазепинам [2], также снижает способность сыворотки крови человека повышать сократительную активность продольных полосок рога матки крысы. Результаты наших исследований и данные Сизовой Е.Н., Циркина В.И. [10] дают основание говорить о том, что содержащийся в сыворотке крови ЭАСМ при его воздействии на изолированный миокард крысы повышает вход ионов Ca^{2+} внутрь кардиомиоцитов через Са-каналы L-типа и тем самым увеличивает сократимость кардиомиоцитов. В то же время с учетом данных литературы [1, 2] мы не исключаем, что ЭАСМ может повышать внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} и за счет увеличения выхода ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулюма кардиомиоцитов, усиливая проницаемость рианодиновых Са-каналов.

Влияние лозапа (лозартана) на проявление положительного инотропного эффекта сыворотки крови небеременных женщин (серия 3). Нами установлено (табл. 2, рис. 1Б), что исходно 5-кратное разведение сыворотки крови небеременных женщин достоверно повышает амплитуду сокращений до 113,6% от фона. Лозап сам по себе не изменял амплитуду сокращений миокарда (при его воздействии она составила 104,0% от фона) и при этом он не препятствовал проявлению инотропного эффекта сыворотки крови – при совместном воздействии лозапа и сыворотки крови амплитуда сокращений достоверно повышалась до 128,7% от фона. После удаления лозапа сыворотка достоверно повышала амплитуду сокращений до 142,7%. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о

том, что блокада ангиотензиновых рецепторов AT_1 лозапом, который широко используется в клинической практике для снятия положительного инотропного эффекта ангиотензина II [1, 14, 15], не препятствовала проявлению положительного инотропного эффекта сыворотки крови небеременных женщин, а в определенной степени даже усиливала его, если сравнить результат третьего и первого тестирования сывороткой. Это позволяет утверждать, что ЭАСМ по своей природе не является ангиотензинном II. Результаты этой серии позволяют также утверждать, что положительный инотропный эффект сыворотки крови воспроизводится на одной и той же полоске миокарда многократно и достаточно стабильно, т.е. без явления десенситизации.

Влияние тепловой инактивации сыворотки крови на инотропную активность 10- и 500-кратного разведения сыворотки крови небеременных женщин (серия 4). Первоначально мы планировали провести серию 4 с разведением 1:5. Но при инактивации такого разведения в пробирке образовывался денатурированный белок, который сорбировал основную часть сыворотки крови, что не позволяло проводить эксперименты. Поэтому мы провели исследования с разведением сыворотки 1:10, а в качестве контроля – с разведением 1:500. Нами установлено (табл. 1), что инактивированная сыворотка крови в разведении 1:10 достоверно понижает амплитуду вызванных сокращений (до 72,8% от фона). В то время как нативная сыворотка крови в разведении 1:10, как уже отмечалось выше (табл. 1), не влияла на амплитуду сокращений (на фоне этой сыворотки амплитуда сокращений составила 107,4%). Результаты статистической обработки показали, что различия этих двух эффектов носят достоверный характер ($p<0,05$). Все это дает основание утверждать, что тепловая (до 80°С) денатурация сыворотки крови препятствует проявлению положительного инотропного эффекта сыворотки крови и повышает вероятность наблюдения отрицательного инотропного ее эффекта. Этот вывод подтверждают и результаты исследования инактивированного 500-кратного разведения сыворотки крови – оно вызывало достоверное снижение амплитуды сокращений до 59,0% от фонового уровня (табл.1). Это снижение было более выраженным, что при действии интактного 500-кратного разведения – как было показано выше, при его воздействии амплитуда сокращений миокарда снижалась лишь до 85,7% (различие этих двух эффектов носит достоверный характер по критерию Уилкоксона, $p<0,05$). В целом результаты этой серии: 1) подтверждают наличие в сыворотке крови ЭИСМ; 2) косвенно указывают на наличие в сыворотке крови ЭАСМ; 3) свидетельствуют о том, что ЭИСМ является термостабильным, а ЭАСМ – термолабильным факторами.

Заключение

Результаты наших исследований указывают на то, что в сыворотке крови имеются два фактора, влияющих на сократимость кардиомиоцитов. Один из них условно назван ЭАСМ. По своей природе – это термолабильный фактор, не являющийся ангиотензином II и катехоламином (в противном случае на матке крысы ЭАСМ вызывал бы снижение сократительной активности, а реально ЭАСМ повышает ее) и который оказывает свой эффект за счет повышения концентрации свободных ионов Ca^{2+} внутри кардиомиоцитов, активируя Са-каналы L-типа и, возможно, рианодиновые Са-каналы саркоплазматического ретикулюма. В экспериментах с изолированным миокардом крысы и человека влияние этого фактора проявляется при относительно небольших (5- или 10-кратных) разведениях сыворотки крови, а в экспериментах с миометрием крысы – даже для 50-, 100-, 500- и 1000-кратноразведенной. Мы полагаем, что ЭАСМ может играть важную роль в поддержании насосной функции сердца, в том числе при наличии сердечной недостаточности. Очевидно, что изучение природы ЭАСМ, выделение его в чистом виде и применение в клинической практике можно рассматривать как одно из перспективных направлений в кардиологии. Полагаем, что будущие исследования должны быть также направлены на оценку уровня ЭАСМ в крови у пациентов кардиологического профиля, в том числе при наличии у них сердечной недостаточности.

Второй фактор, о наличии которого косвенно свидетельствуют результаты наших исследований, это эндогенный ингибитор сократимости миоцитов (ЭИСМ). Он является термостабильным фактором. При наличии в сыворотке крови ЭАСМ его действие проявляется лишь при достаточно больших разведениях сыворотки крови (1:50, 1:500), а при отсутствии в среде ЭАСМ, что достигается тепловой инактивацией сыворотки крови, или, как это было показано ранее в отношении сыворотки крови беременных женщин [9, 11, 12], этот фактор проявляет свой эффект даже при небольших разведениях сыворотки крови. Очевидно, что перспективно выделение и очистка ЭИСМ, а также оценка его клинической эффективности.

Выводы

1. В опытах с изолированным миокардом правого желудочка сердца крысы сыворотка крови человека в разведениях 1:5 проявляет положительный инотропный эффект, а в разведениях 1:50 и 1:500 проявляет отрицательный инотропный эффект. Это объясняется наличием в сыворотке крови двух факторов – соответственно эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ) и эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ), которые предлагается рассматривать в качестве факторов, регулирующих сократимость кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток.

2. Тепловая инактивация сыворотки крови (при 80°С) снижает вероятность наблюдения ЭАСМ и повышает вероятность наблюдения ЭИСМ. Это указывает на термолабильность ЭАСМ и термостабильность ЭИСМ.

3. Верапамил ($2,0 \times 10^{-6}$М) как блокатор Са-каналов L-типа препятствует проявлению положитель-

ного инотропного эффекта 5-кратного разведения сыворотки крови, в то время как лозап ($2{,}2x10^{-6}$ М) блокатор ангиотензиновых рецепторов AT_1 не влияет на него. Это означает, что ЭАСМ не является ангиотензином II, а его эффект обусловлен ростом внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}.

Список литературы

1. *Беленков Ю.Н., Очанов Р.Г. (ред).* Кардиология: национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007. 1232 с.
2. *Вышковский Л.Г. (ред).* Энциклопедия лекарств: регистр лекарственных средств России: М.: ООО «РЛС-2004». 2004. 1503 с.
3. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М. Практика. 1998. 459 с.
4. *Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И. и др.* α- и β-адрено-, М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 2. С. 16–22.
5. *Коротаева К.Н.* Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови человека в опытах с миокардом крысы и человека // тезисы «Фундаментальная наука и клиническая медицина». С.-Пб., 2009. С. 181–182.
6. *Красникова Т.Л., Габрусенко С.А.* β-адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности // Успехи физиол. наук. 2000. Т. 31. № 2. С. 35–50.
7. *Куншин А.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. и др.* Влияние сыворотки крови человека на М-холино- и α-, β-адренореактивность гладких мышц желудка крысы // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 3 (Биология). 2007. Выпуск 3. С. 40–53.
8. *Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И.* Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестник С.-Пб. унив. Серия 3 (Биология). 2008. Выпуск 1. С. 55–68.
9. *Сизова Е.Н.* Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности и их участие в регуляции деятельности различных систем организма человека и животных // Автореф. дисс.. д.б.н. М. 2005. 32 с.
10. *Сизова Е.Н., Циркин В.И.* Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров. Изд-во ВСЭИ. 2006. 183 с.
11. *Хлыбова С.В.* Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // Дисс…д.м.н. Киров. 2007. 297 с.
12. *Циркин В.И., Демина Н.Л., Сизова Е.Н., и др.* Эндогенный активатор сократимости миоцитов и артериальная гипертензия // Вятский медицинский вестник. 2008. № 1. С. 55–66.
13. *Циркин В.И., Дворянский С.А., Братухина С.В. и др.* Эндогенный блокатор бета-адренорецепторов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997. Т. 123. № 3. С. 248–252.
14. *Чазов Е.И., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А.* Нарушения рецепции гормонов и внутриклеточной сигнализации при гипертонии // Успехи физиологических наук. 2000. Т. 31. № 1. С. 3–17.
15. *Motohiro Nishida, Reiko Suda, Yuichi Nagamatsu Pertussis et.al.* Toxin Up-regulates Angiotensin Type 1 Receptors through Toll-like Receptor 4-mediated Rac Activation // Biol. Chem. 2010. Vol. 285. P. 15268–15277.

Сведения об авторах

Коротаева Карина Николаевна – аспирант Вятского государственного гуманитарного университета, e-mail: karina.korotaeva@mail.ru.

Циркин Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава, e-mail: tsirkin@list.ru.

Костяев Андрей Александрович – доктор медицинских наук, доцент, руководитель лаборатории консервирования крови ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России».

УДК: 616.5-004.1-018.2

Б.Ф. Немцов[1], Л.А. Троегубова[2], Г.Г. Братчикова[2]

ПОЛИОРГАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

B.F. Nemtsov[1], L.A. Troegubova[2], G.G. Bratchikova[2]

POLYORGANIC COMPLICATIONS IN A PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

[1.] ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

[2.] Кировская областная клиническая больница

Описывается случай развития тяжелых осложнений у больной женщины 30 лет с системной склеродермией, леченной Д-пеницилламином и преднизолоном. При присоединении респираторной инфекции больной были назначены нефротоксичные препараты. При этом развился рецидивирующий пневмоторакс с острой дыхательной недостаточностью, острая почечная недостаточность с азотемией, нефротический синдром, множественные эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта с кровотечением и анемией. Все эти осложнения были успешно купированы.

Ключевые слова: системная склеродермия, пневмоторакс, дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, желудочно-кишечное кровотечение.

The current history case describes development of severe complications in a 30-year old female patient with systemic sclerosis that was treated with D-penicillamine and prednisone. The patient also caught respiratory infections. Nephrotoxic medications were administered for the infections. Recurrent pneumothorax with acute respiratory insufficiency, acute renal failure associated with uremia, nephrotoxic syndrome, multiple bleeding erosions and ulcers of the gastrointestinal tract with anemia developed. All the above complications were successfully cured.

Key words: systemic sclerosis, pneumothorax, respiratory insufficiency, acute kidney failure, nephrotic syndrome, gastrointestinal bleedings.

Системная склеродермия (ССД) является системным заболеванием соединительной ткани с главными морфологическими признаками – фиброзом соединительной ткани и облитерирующей ангиопатии, развивающихся на фоне иммунного воспаления. Висцеральные поражения при ССД достаточно многообразны и определяют характер течения болезни и ее прогноз [3]. Поражение почек является одним из неблагоприятных факторов, оказывающих влияние на выживаемость больных ССД, особенно у пациентов, получавших Д-пеницилламин [4, 8]. Изменения легких обнаруживаются в виде базального пневмосклероза, иногда с кистозной перестройкой, фиброзирующего альвеолита, легочной гипертензии и адгзивного плеврита [4]. В желудочно-кишечном тракте чаще выявляются поражение пищевода, поражение кишечника с нарушением всасывания и признаками непроходимости, а также язвенные поражения [7]. В литературных источниках периодически публикуются случаи из практики, в которых описываются необычные варианты клинического течения ССД и ее осложнений [1, 2, 5].

Мы представляем клинический случай, который, по нашему мнению, может представлять определенный интерес.

Больная Ш., 30 лет, жительница одного из районов области, младший медработник, поступила в ревматологическое отделение Областной клинической больницы г. Кирова 30.03.2000 г. Жалобы на резкую слабость, выраженную одышку, осиплость голоса, затруднение глотания, боли в эпигастральной области, уплотнение кожи конечностей, туловища, лица, сухость во рту, отечность лица и нижних конечностей, тошноту, периодически рвоту, черный стул 3–4 раза в сутки.

Больной себя считает около 8–9 месяцев, когда стала отмечать онемение, побледнение и зябкость пальцев кистей, усиливающиеся на холоде. Позже присоединилось уплотнение кожи на конечностях и туловище, появилось боли и ограничение движений в суставах, затрудненное глотание, слабость, похудела на 18 кг. В ревматологическом отделении Кировской областной клинической больницы (октябрь–ноябрь 1999 г.) после обследования был выставлен диагноз: ССД. Диффузная форма. Подострое течение, активность II ст. Пневмосклероз. Кардит. Склеродерма. Синдром Рейно. Хроническая склеродермическая нефропатия. Эзофагит. ДН 1 ст., ХПН – 0.

Получала преднизолон 45 мг/ сутки, курантил, антагонисты кальция (не переносит ингибиторы АПФ), Д-пеницилламин 450 мг/сутки. Выписалась с заметным улучшением на поддерживающей дозе преднизолона 20 мг/сутки с рекомендациями по ее снижению и Д-пеницилламина – 300 мг/сутки. Дома 12–14 марта 2000 г. у больной повысилась температура, появился кашель, одышка, резкая слабость. Состояние было расценено местными врачами как присоединение пневмонии. По месту жительства начата терапия антибиотиками: пенициллин и гентамицин 240 мг/сут. На этом фоне стала прогрессировать одышка, появились боли в животе, появился черный стул, нарастали отеки на лице и конечностях. Санитарной авиацией доставлена в КОКБ в ревматологическое отделение. Состояние при поступлении тяжелое. Одышка в покое – 32 в 1 мин. Кожные покровы лица, шеи, туловища и конечностей уплотнены, участки гипер- и депигментации сухие. Отечность лица. Затрудненное глотание, симптом «кисета» вокруг рта. В легких на фоне жесткого дыхания – сухие хрипы, справа звучные влажные, там же в нижне-латеральных отделах дыхание не прослушивается. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, пульс – 102 в 1 мин., артериальное давление – 160 /110 мм рт. ст., живот мягкий, при пальпации болезненный в эпигастрии. Печень увеличена на 1,5–2 см, безболезненная. Массивные мягкие отеки на ногах, нижней половине туловища. Диурез 300–400 мл/сутки. Переведена в реанимационное отделение. Срочно сделана гастроскопия: выявлены множественные кровоточащие эрозии пищевода и множественные язвы желудка с признаками кровотечения, эрозивный бульбит. УЗИ почек – диффузное изменение паренхимы почек с увеличением их размеров. Со стороны печени и селезенки без особенностей. В брюшной полости асцит. На ЭКГ – синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. нарушение реполяризации. Анализ мочи: удельный вес 1008, кислая, белок – 16,6 г/л, лейкоциты – 10–16 в п/зр., эритроциты 4–6 п/зр., суточный диурез – 350–400 мл. Суточная протеинурия 23,5 г/л. В анализе крови – лейкоциты – $12,3 \times 10^9$л, эритроциты – $2,96 \times 10^{12}$л, гемоглобин – 68 г/л, тромбоциты – 448×10^9л, СОЭ – 75, в формуле – лимфопения до 8%.

Биохимические показатели крови: показатели функционального состояния печени без особенностей, креатинин – 538 ммоль/л, (в норме до 118), мочевина 56,4 (в норме 2,3–8 ммоль/л), общий белок крови – 36,8 г/л, холестерин – 6,96 ммоль/л. Электролиты в норме. Снижение парциального содержания кислорода, гиперкапния, умеренный ацидоз, сатурация кислорода 81–87%.

R-графия грудной клетки: пневмоторакс справа. Диффузный пневмосклероз. Признаки межуточного отека легких. Был выставлен диагноз: системная склеродермия. Диффузная форма. Подострое течение. Активность 2 ст. Склеродерма. Эзофагит. Синдром Рейно. Пневмония н/доли справа. Пневмоторакс справа. Пневмосклероз. Кардиосклероз. Острая почечная недостаточность, стадия олигоурии на фоне хронической склеродермической нефропатии. Нефротический синдром. Множественные язвы желудка. Эрозивный эозофагит. Желудочно-кишечное кровотечение. Анемия III ст. ДН 3 ст.

Д-пеницилламин больной отменен. Начата терапия, включающая небольшие дозы преднизолона (30 мг/сутки), гемостатическая терапия – свежезамороженная плазма, дицинон, антибиотики – клафоран 2 г/сутки, омепразол 20 мг/сутки, альмагель,

коринфар-ретард, гистодил в инъекциях 1000 мг, лазикс до 120 мг/сутки, эритроцитарная масса, введение альбумина, ингаляции кислорода. Дренирована правая плевральная полость. Состояние больной в течение 7 дней не улучшалось. Сохранялись признаки желудочно-кишечного кровотечения, анемии, острой почечной и дыхательной недостаточности. Была проведена коррекция терапии – увеличена доза стероидов до 120 мг преднизолона в/в, добавлен мизопростол 600 мкг/сутки. На этом фоне состояние стало улучшаться: увеличился диурез до 900–1000 мл/сутки, снизились показатели азотемии, прекратилась мелена, на контрольной R-графии произошло расправление правого легкого, больная стала активнее, уменьшилось уплотнение кожи конечностей и туловища. 17.04.00 г. ночью состояние вновь ухудшилось, при покашливании во сне усилилась одышка, снижение АД, общая слабость. На R-грамме вновь выявлен пневмоторакс справа. Поставлен дренаж в плевральную полость. Дан кислород. Переведена на прием преднизолона внутрь 60 мг/сутки. Через 3–4 недели явления повторного пневмоторакса купировались, состояние удовлетворительное, одышка сохраняется при физической нагрузке, нормализовались показатели азотемии: креатинин от 30.04.00 г. – 88 ммоль/л, мочевина 2,65 ммоль/л; восстановились показатели красной крови: гемоглобин – 104 г/л, эритроциты – $3{,}02 \times 10^{12}$/л, СОЭ – 40–46 мм/час; в анализе мочи удельный вес 1007, белок – 0,066 г/л, лейкоциты 10–12 п/зр, эритроциты 8–10 п/зр. На контрольной гастроскопии эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка, пищевода и 12-перстной кишки не выявлено. Доза преднизолона 40 мг/неделю, в качестве базисной терапии назначен метотрексат 20 мг/неделю в сочетании с коринфаром, курантилом. Переносимость терапии хорошая. В мае 2000 г. выписана на амбулаторное лечение. При повторной госпитализации осенью 2001 г. состояние вполне удовлетворительное, признаков клинической и лабораторной активности заболевания нет. Продолжает принимать преднизолон 10 мг/сутки, метотрексат 10 мг/неделю, пролонгированные антагонисты кальция, переносимость удовлетворительная, побочных действий препарата не выявлено. В течение последних 10 лет наблюдается по месту жительства и у ревматологов Кировской областной клинической больницы, продолжает принимать поддерживающую терапию. Последняя госпитализация в ревматологическое отделение в конце ноября 2010 года в связи с обострением болезни.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует полиорганность поражения у больной с системной склеродермией и развитие тяжелых, потенциально опасных для жизни осложнений со сложным патогенезом (табл.), потребовавших длительной интенсивной терапии. Развитие острой почечной недостаточности у нашей пациентки, очевидно, связано с несколькими факторами и не может быть объяснено только «острой аминогликозидной» нефропатией.

Этими факторами могут быть предшествующая хроническая склеродермическая нефропатия, нарастание активности болезни и токсическое влияние Д-пеницилламина. Относительная доброкачественность течения и быстрая обратимость острой почечной недостаточности, после отмены препаратов, указывает на ведущую роль медикаментозного фактора в генезе острой почечной недостаточности [6]. Рецидив пневмоторакса возможно объяснить активностью болезни и грубыми морфологическими

Таблица

Основные синдромы, предполагаемые провоцирующие факторы развития осложнений и методы их купирования у больной Ш.

Основные клинические синдромы болезни	Провоцирующие факторы	Осложнения	Лечение
Пневмосклероз, кистозная перестройка, хроническая дыхательная недостаточность	Респираторная инфекция, кашель, активность болезни	Пневмоторакс, острая дыхательная недостаточность	Дренирование плевральной полости, ингаляции кислорода, подавление активности болезни (стероиды)
Хроническая склеродермическая нефропатия	Токсическое воздействие медикаментов (Д-пеницилламин, гентамицин)	Острая почечная недостаточность, азотемия, анемия, нефротический синдром	Отмена нефротоксических препаратов. Стероиды. Мочегонные средства. Заместительная терапия альбумином
Склеродермическая ангиопатия (поражение слизистой желудочно-кишечного тракта)	Прием стероидов, азотемия.	Желудочно-кишечное кровотечение, анемия	Гемостатическая терапия, блокаторы протонной помпы, Н2-блокаторы, синтетические аналоги простагландина E^2, заместительная терапия

изменениями со стороны легких и плевры, так как только после увеличения дозы стероидов была отмечена заметная положительная динамика. Сложность ситуации с терапией эрозивно-язвенного поражения со стороны желудка, пищевода и 12-перстной кишки у нашей больной заключалась в необходимости назначения стероидов для купирования острой почечной недостаточности и активности болезни при сохраняющемся кровотечении. Однако комплексное применение блокаторов протонной помпы и H_2 рецепторов, синтетического аналога простагландина Е и гемостатической терапии позволило успешно справиться и с этой задачей.

Таким образом, представленный клинический случай показывает сложные взаимоотношения в течении висцеральной патологии при ССД, участии ятрогенных факторов в возможном развитии тяжелых осложнений болезни и проблем, связанных с их лечением.

Список литературы

1. *Ватутин Н.Т., Звягина Т.В., Васильева Л.В.* Случай полной атриовентрикулярной блокады при системной склеродермии // Российская ревматология. 1999. № 4. С. 42–56.

2. *Гнилорыбов А.М., Ватутин Н.В., Синяченко В.В.* Случай системной склеродермии, маскирующей кишечную непроходимость // Российская ревматология. 1998. № 4. С. 52–55.

3. *Гусева Н.Г.* Системная склеродермия // Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 447–466.

4. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Инфекционный эндокардит у больного системной склеродермией // Научно-практическая ревматология. 2000. № 3. С. 60–61.

5. *Тареева И.Е., Николаев А.Ю., Андросова С.О.* Лекарственные поражения почек // В кн.: Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареева. М, 1995. Т. 2. С. 229–311.

6. Cohen S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management // Gastroenterology. 1980. № 79. Vol. 1. P. 155–166.

7. *Donohoe J.F.* Scleroderma and the kidney // Kidney Int. 1992. № 41. Vol. 2. P. 462–477.

8. *Duchini A., Sessovss S.L.* Gastrointestinal hemorrage in patients with systemic sclerosis and CREST-syndrome // Am. J. Gastro. 1998. № 93. P. 145–1459.

Сведения об авторах

Немцов Борис Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: nbf2@ya.ru.

Троегубова Лариса Александровна – заведующая ревматологическим отделением Кировской областной клинической больницы.

Братчикова Галина Георгиевна – ординатор ревматологического отделения Кировской областной клинической больницы.

ОБЗОРЫ

УДК 578.825.11.

А.И. Смирнова, Е.В. Россихина, Н.С. Дюпина

РОЛЬ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОВ В АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ

A.I. Smirnova, Ye. V. Rossikhina, N.S. Dyupina

ROLE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS IN OBSTETRIC AND NEONATAL PATHOLOGY

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

ЦМВИ представляет серьезную проблему в акушерстве и неонатологии в связи с широким распространением среди беременных женщин и возможностью передачи возбудителя плоду или новорожденным. ЦМВИ часто протекает латентно и сопровождается выделением возбудителя в окружающую среду.

Ключевые слова: акушерство, неонатология, педиатрия, цитомегаловирус (ЦМВ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), вирусоносительство, латентное субклиническое течение, трансплацентарное инфицирование, антенатальное, интранатальное, постнатальное заражение.

Cytomegalovirus (CMV) infection is a serious problem in obstetrics and neonatology in connection with its high prevalence among pregnant women and possibility of agent transmission either to the fetus or to the newborn. The CMV infection often proceeds latently and it is accompanied by the release of the pathogen to the environment.

Key words: obstetrics, neonatology, pediatrics, cytomegalovirus (CMV), cytomegalovirus infection (CMVI), virus infection carrier state, latent subclinical course, transplacental infection, antenatal, intrapartum, postnatal infection.

За последние десятилетия все большую актуальность в практической медицине приобретает цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). Она занимает одно из ведущих по частоте встречаемости мест среди заболеваний, вызываемых герпесвирусами. Во всех странах мира отмечается увеличение ее распространенности как среди детей, так и среди взрослого населения. Учитывая то, что в современной клинической медицине ЦМВИ приобретает все большую значимость, Европейское бюро ВОЗ занесло ЦМВИ в список «новых и таинственных болезней, определяющих будущее инфекционной патологии» [49].

В настоящее время установлено, что эта патология имеет большое значение в акушерской и гинекологической практике, а также в педиатрии.

Для акушеров-гинекологов она актуальна в связи с высокой заболеваемостью беременных женщин и возможностью вертикальной передачи инфекции развивающемуся плоду с последующей реализацией заболевания в виде многоликой патологии [17, 41, 50]. Не меньшее значение эта проблема имеет и в педиатрии, что обусловлено ее широким распространением в разных возрастных группах детей, в том числе и среди новорожденных, высоким уровнем заболеваемости и смертности от нее детей в грудном возрасте, возможностью внутриутробного заражения, а также тем, что она представляет опасность развития тяжелого генерализованного инфекционного процесса и формирования хронической патологии. По тератогенной способности возбудителя ЦМВИ занимает второе место после краснухи [1, 12, 17, 29]. Принимая во внимание важность проблемы, ВОЗ включила ЦМВИ в синдром внутриутробной инфекционной патологии, так называемый TORCH, в который вошли наиболее важные инфекции: оксоплазмоз, сифилис, листериоз, краснуха, ЦМВИ и хламидиоз [9, 49].

Возбудитель инфекции – цитомегаловирус (ЦМВ) относится к семейству герпесвирусов; он довольно широко распространен среди жителей разных стран мира. Большинство взрослого населения в течение жизни инфицируются этим вирусом. Об инфицированности людей судят по наличию у них в сыворотке крови специфических противовирусных антител. По имеющимся литературным данным, уровень серопозитивных лиц (то есть имеющих антитела к ВИЧ) среди населения разных территорий колеблется от 40% в развитых странах до 96% – в развивающихся. Он зависит от многих факторов (возрастных, географических, социально-экономических и других). Так, по данным американских исследователей, специфические антитела обнаруживаются у 1% новорожденных младенцев, у 10–20% детей первого года жизни, у 40% взрослых людей в возрасте 30–40 лет, а после 50 лет выявляются у 99% обследуемых [25, 49]. В Западной Европе (во Франции, Германии, Испании) показатели несколько ниже – 50–70%. В России численность инфицированных людей колеблется, по данным разных авторов, от 32 до 94% – у взрослых и от 13 до 90% – среди детей [7, 11, 29, 35].

К основным особенностям ЦМВ относится его свойство персистировать в организме человека длительное время (иногда – пожизненно), и это определяет клиническое течение вызываемых им патологических процессов. При персистировании вирус сохраняется внутриклеточно, и поэтому надежно защищен от действия специфических антител; он является слабым индуктором интерферонов, что признано одним из вероятных факторов патогенеза хронической инфекции. Еще одно, не менее важное свойство возбудителя, – его полиорганотропность, благодаря которой он может поражать разные органы и ткани. В связи с этим ЦМВИ характеризуется многообразием форм течения заболевания: от латентных (бессимптомных) до клинически манифестных,

протекающих с выраженной интоксикацией и симптомами, специфичными для поражения тех или иных органов. ЦМВИ свойственно в основном латентное течение инфекционного процесса, который может обостряться в периоды развития иммуносупрессии.

Вызываемые ЦМВ заболевания относятся к оппортунистическим, возникающим, как правило, у лиц с иммунологической недостаточностью. В группу высокого риска по заболеваемости входят лица с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями, в том числе беременные женщины и дети раннего возраста [11, 13, 15, 20].

В настоящее время установлено, что ЦМВ играет существенную роль в патологии беременных женщин, новорожденных и детей более старшего возраста. Это самая распространенная из известных на сегодняшний день врожденных инфекций и прочих патологий плода. Частота врожденной ЦМВИ в России варьирует от 0,3 до 5%, по данным разных авторов [8, 11, 21, 35]. О ее распространенности и значимости в детской патологии свидетельствуют результаты наблюдения Т.П. Пашаниной с сотрудниками, которые, обследовав группу из 120 пациентов в возрасте от 1 года до 12 лет, часто и длительно болевших ОРВИ, пневмонией, различными болезнями, связанными с поражением центральной нервной системы, выявили маркеры ЦМВИ у 80% детей [30]. В сообщении А.П. Никонова и О.А. Асранкуловой приведены сведения о том, что среди госпитализированных детей в возрасте до 1 года, страдающих инфекционными заболеваниями с внутриутробным механизмом заражения, 61,4% приходится на больных с ЦМВИ [24].

При врожденной ЦМВИ источником заражения детей являются их матери-вирусоносители. По многочисленным наблюдениям, среди беременных женщин довольно часто выявляются инфицированные возбудителем лица – в развитых странах они регистрируются примерно у 40% из числа обследованных, в некоторых развивающихся – до 100% [36, 37, 40, 45].

Высокая частота их встречаемости объясняется тем, что ЦМВ, как и другие возбудители оппортунистических инфекций, поражают, в основном, лиц с иммунодефицитными состояниями, а беременности свойственно состояние так называемой физиологической иммуносупрессии [5, 19, 21, 34]. С.Г. Чешик с соавторами в результате обследования 404 беременных женщин в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст – 27 лет) нашли, что 396 (98%) из них являются серопозитивными лицами. Аналогичные сведения приводятся и другими авторами [4, 12, 16, 21, 28, 34]. Установлено, что в 0,15–0,36% случаев инфекция может передаваться плоду. Вероятность внутриутробного заражения является минимальной в первом и втором триместрах беременности и достигает к ее концу 40%. Наибольшую опасность для плода в плане заражения представляют первично инфицированные беременные женщины [15, 28].

Первичная ЦМВИ (возникающая в результате первой встречи организма с возбудителем, которая завершается сероконверсией, то есть серонегативные до этого лица становятся серопозитивными) у беременных встречается довольно редко. Так, по наблюдениям Ф.И. Ершова, первичное заражение происходит, в среднем, у 2% беременных женщин. Еще 13–14% заражаются в более поздние сроки [11]. При этом заболевание у последних реализуется как реактивация ранее латентно протекавшего процесса или как реинфекция – заражение новыми штаммами вируса [21, 24, 34].

По данным С.Г. Чешика, первичная инфекция у беременных женщин протекает в большинстве (63,3%) случаев в клинически скрытой, латентной форме. Реже она проявляется под маской других заболеваний, в частности – мононуклеозоподобного синдрома, пневмонии, иногда – гепатита [10, 21]. Длительность первичной инфекции составляет 1–2 недели, после чего она переходит в латентную или хроническую формы, которые могут реактивироваться. Полагают, что после первичной ЦМВИ возбудитель не элиминирует из организма и может длительно персистировать в нем. Формирующееся при этом бессимптомное вирусоносительство способствует широкому распространению инфекции. И хотя первичное инфицирование чаще всего протекает бессимптомно, при нем имеется большая опасность заражения плода, особенно в ранние сроки беременности: в 35–40% случаев инфекция передается плоду. Его поражение может произойти и при реактивации ЦМВИ у беременных, но риск инфицирования плода при этом значительно ниже – 0,5–2,0% [5, 11, 12, 20, 34].

А.И. Ожегов выявил из числа обследованных 96% серопозитивных беременных; в последующем 86,8% родившихся от них детей тоже оказались инфицированными [27]. Л.Б. Кистенева с сотрудниками у 28% из числа обследованных беременных женщин обнаружили ЦМВ; у 5% из них родились инфицированные дети, причем у 5% из новорожденных имелись клинические признаки ЦМВИ [15].

Наибольшую опасность для плода представляют женщины с отягощенным акушерским анамнезом [7, 12, 17, 34]. Например, Т.В. Маслюкова с соавторами при обследовании новорожденных от матерей с отягощенным акушерским анамнезом у 68% из них обнаружили ДНК ЦМВ в моче и специфические противовирусные антитела в сыворотке крови [22].

Острая форма ЦМВИ встречается у беременных женщин нечасто (примерно, в 1–4% случаев), но при этом риск внутриутробного заражения плода достигает 50%, и в 15% случаев приводит к его гибели [23, 45].

Довольно часто у инфицированных беременных определяются антитела к возбудителю, относящиеся не только к иммуноглобулинам класса G, но и M, что служит показателем или первичного (свежего) заражения, или реактивации ЦМВИ, ранее протекавшей латентно. Отмечено, что в процессе беременности увеличивается численность серопозитивных лиц, у них нарастают титры специфических антител и повышается частота выделения вируса-возбудителя из организма наблюдаемых [10, 14, 16].

Беременность при ЦМВИ обычно протекает

с различными осложнениями. К наиболее частым из них относятся: невынашиваемость беременности, преждевременная отслойка плаценты и другие [2, 35]. Примерно в 33% случаев у женщин имеет место такая генитальная патология, как сальпингоофорит, эрозии слизистых; в 21,3% случаев наблюдается экстрагенитальная патология в виде хламидиоза, уреоплазмоза [28, 35, 42].

В патогенезе ЦМВИ большую роль играет состояние иммунного статуса. У инфицированных отмечается угнетение иммунитета, в основном, клеточного: отмечается Т-лимфоцитопения, снижение функциональной активности Т-хелперов и ее повышение у Т-супрессоров, изменяется в сторону снижения соотношение клеток CD4/CD8, повышается синтез противовоспалительных цитокинов, происходит угнетение функции естественных киллеров. Одновременно снижается фагоцитарная активность лейкоцитов [3, 13, 19, 20].

Источником внутриутробного заражения плода являются матери-носители ЦМВ. При этом различают следующие виды заражения: антенатальный, интранатальный, постнатальный.

При антенатальном заражении возбудитель проникает в организм плода трансплацентарно (в 29% случаев) или гематогенным путем – в период первичной вирусемии, так как он обладает способностью преодолевать плацентарный барьер и поражать плод на всех этапах его внутриутробного развития. Но чаще это происходит на ранних сроках беременности. Позднее инфицирование может осуществляться и восходящим путем (перинатальное заражение) – в таких случаях вирус попадает к цели из цервикального и вагинального секретов инфицированных беременных женщин. Возможность такого заражения подтверждается результатами исследований, проведенных В.В. Скворцовым, установившего, что ЦМВ может содержаться в цервикальном канале серопозитивных лиц, и частота его обнаружения повышается в течение беременности с 2% в первом триместре до 12% – в третьем [32]. Наблюдениями Н.В. Орджоникидзе с соавторами показано, что частота выделения ЦМВ из урогенитального тракта беременных женщин, рожениц и родильниц может достигать 18% и более [28].

Таким образом, входными воротами ЦМВ при антенатальном и перинатальном инфицировании являются поврежденные ткани плаценты, из которых вирусы, размножившись в месте входных ворот, проникают в околоплодные воды и могут поражать оболочки и внешние покровы плода. Заражение околоплодными водами может происходить при их аспирации и заглатывании плодом. Все эти повреждения приводят к гипоксии развивающегося организма, плацентарной недостаточности, задержке внутриутробного развития, рождению ребенка в состоянии хронической внутриутробной гипоксии. Возможны и такие последствия, как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, формирование пороков развития, антенатальная гибель плода [7, 11, 12, 35]. В этих ситуациях важным фактором является срок беременности – чем раньше произошло заражение, тем тяжелее его последствия для плода [28, 29]. Спектр повреждений эмбриона или плода при ЦМВИ весьма широк ввиду того, что характер дефекта зависит не только от особенностей возбудителя, но и от типичных ответных реакций развивающегося организма, а также от продолжительности воздействия патогенного фактора [41, 50].

Антенатальное и перинатальное заражение рассматриваются как врожденное инфицирование.

Интранатальное заражение происходит в процессе родов – при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери. По данным Комитета экспертов ВОЗ, антенатальное инфицирование встречается значительно реже (0,5–2,5% случаев) по сравнению с интранатальным, которое регистрируется в 40–60% наблюдений.

В большинстве случаев у детей, родившихся от инфицированных матерей, после рождения отсутствуют клинические проявления заболевания. Однако в 5–18% наблюдений обнаруживаются такие признаки ЦМВИ, как увеличение печени, геморрагический синдром, симптомы поражения центральной нервной системы. О пренатальной инфекции свидетельствует появление таких явлений с первых дней жизни ребенка [4, 14, 15, 16, 38]. При этом дети зачастую рождаются недоношенными, с малой массой тела; у них угнетены рефлексы, иногда наблюдаются расстройства актов сосания и глотания, могут быть и другие признаки поражения нервной системы. У 62,0–76,6% новорожденных отмечаются поражения печени [26, 31, 32, 33, 40]. Так, Ю.А. Демина с соавторами [6] по результатам анализа 111 историй болезни детей серопозитивных матерей обнаружили, что 91% из них родились недоношенными, в 99% случаев регистрировалась патология центральной нервной системы (гидроцефалия, гипертензивный синдром, энцефалиты, задержка умственного развития, ранние и необратимые поражения слухового анализатора). Другими авторами также отмечены частые случаи (50–70%) патологии деятельности центральной нервной системы, связанные с нарушением мозгового кровообращения: задержка умственного развития, гипермоторное поведение, мышечная слабость, развитие цитомегаловирусного энцефалита на фоне генерализованной инфекции. Полагают, что к развитию такой патологии приводит длительное персистирование ЦМВ в клетках центральной нервной системы [20, 24, 27, 29]. Довольно часто у детей диагностируются гепатиты, протекающие хронически и в половине наблюдений сочетающиеся с атрофией желчевыводящих путей [12, 33, 48].

У 25% детей развивается пневмония с последующим пневмосклерозом [20, 32, 35]. Поражения желудочно-кишечного тракта протекают с диспептическим синдромом и прогрессирующей дистрофией [26, 31, 47].

Типичным проявлением цитомегалии является геморрагический синдром, он связан с тромбоцитопенией и выявляется уже в первые сутки после рождения [29].

ЦМВИ у детей часто сочетается с инфекцией, вызываемой вирусом простого герпеса, реже – с хламидиозом или уреаплазмозом [20, 38, 48].

Одна из особенностей врожденной цитомегалии – это отсроченный характер поражения нервной системы: у детей, родившихся здоровыми от инфицированных матерей, проявления заболевания могут обнаруживаться в более старшем возрасте – через несколько лет. Например, к 5–6-летнему возрасту в 20–30% случаев у детей появляются признаки снижения умственного развития или симптомы хориоретинита с возможной дистрофией зрительного нерва, поражения слухового аппарата в виде глухоты, задержка интеллектуального развития. Полагают, что половину детей со скрытой формой инфекции впоследствии относят к плохо успевающим в учебе [4, 17, 24].

Острая ЦМВИ у новорожденных, как правило, носит генерализованный характер, отличается тяжестью течения и имеет неблагоприятный исход – гибель таких детей наступает в течение первых недель или месяцев жизни от присоединения бактериальных или грибковых осложнений [16, 31, 32].

Л.Б. Кистенева полагает, что каждый третий случай ЦМВИ у ребенка – это результат вертикальной передачи возбудителя с плохим прогнозом для 25–40% детей, особенно, если инфицирование произошло в первой половине беременности [17].

Постнатальное заражение происходит в послеродовом периоде, в первые месяцы жизни ребенка. Оно встречается довольно часто: если интернатальное инфицирование наблюдается в 5–7% случаев, то постнатальное – в 30% [20]. По данным Комитета экспертов ВОЗ, от 0,2 до 2,0% новорожденных заражаются во время родов, а после них инфицируются еще 5–30% детей [38, 40].

По результатам исследований зарубежных авторов, в США у 1–3% новорожденных в моче обнаруживается ЦМВ, к 1 году жизни количество таких детей увеличивается до 10–20%. В Японии и Финляндии постнатальная инфекция регистрируется у 34–56% обследованных детей, в развивающихся странах гораздо чаще – в 42–56% случаев. Для Англии характерны более низкие показатели – они не превышают 8–13% [11, 42].

Источником инфекции являются матери детей или другие инфицированные лица. На постнатальное заражение указывает появление симптомов цитомегалии после третьей недели жизни ребенка. Заражение новорожденных в большинстве случаев происходит при грудном вскармливании. Вирус в их организм попадает с материнским молоком. По наблюдениям С.Г. Чешика, у 8,5% родильниц в грудном молоке обнаруживаются ЦМВ [35]. Другие авторы выявляли вирус в грудном молоке сероположительных матерей в 20% случаев, и 76% рожденных ими детей оказывались инфицированы этим возбудителем [14, 17].

В послеродовом периоде заражение детей может происходить контактно-бытовым путем, если при уходе за ними не соблюдались гигиенические нормы, так как вирусоносители выделяют возбудителя с мочой, слюной, кровью и другими биологическими жидкостями [20]. При тесном контакте матери с ребенком фактором передачи вируса может стать слюна, и тогда возбудитель передается при поцелуях [4, 5, 35].

Дополнительное заражение происходит при контактах как с матерью, так и с другими детьми, выделяющими ЦМВ. В таких случаях источником инфекции могут быть вирусоносители или лица с субклинической формой ЦМВИ. Не исключена возможность заражения при тесном общении детей в дошкольных учреждениях [1, 4, 16].

Из входных ворот гематогенным путем возбудитель распространяется по организму, попадая в разные органы, включая почки, печень, легкие, сетчатку глаза, кишечник и т.д. В период вирусемии ДНК возбудителя можно обнаружить в моноцитах, лимфоцитах. Описаны случаи поражения сосудов сердца, желудочков мозга [20, 24].

В течение первого года жизни количество инфицированных ЦМВ детей увеличивается: если у новорожденного антитела к возбудителю класса М встречаются довольно редко (в 1,3–2,2% наблюдений), то на первом году жизни этот показатель возрастает до 5%, а у школьников достигает 6% и более [3, 5]. Наибольший уровень инфицированности отмечается у организованных детей. Численность детей с высокими титрами антител против ЦМВ неуклонно повышается, и к 24-летнему возрасту составляет 93,9%.

Инфицирование детей в большинстве случаев приводит к развитию бессимптомных и субклинических форм ЦМВИ. Примерно у 30% инфицированных новорожденных она может протекать без локальных изменений и проявляться только ухудшением общего состояния и появления в сыворотке крови иммуноглобулинов класса М [20]. Манифестация заболевания происходит у лиц с дефектами иммунитета (у онкологических больных, у пациентов, получающих лучевую терапию или на фоне приема цитостатических или гормональных препаратов).

Острая приобретенная ЦМВИ клинически сходна с инфекционным мононуклеозом. Реактивация этой инфекции проявляется широким спектром патологических признаков – от сиалоаденита со скудной клинической симптоматикой (увеличение слюнных желез и лимфоузлов) до тяжелых генерализованных форм. Иногда поражаются печень, легкие, желудочно-кишечный тракт [16, 17].

ЦМВИ у новорожденных даже при бессимптомном течении часто сопровождается длительным (в течение нескольких лет) выделением вируса в окружающую среду.

По мнению специалистов, ЦМВИ – одна из самых опасных для новорожденных, так как она может вызывать генерализованные поражения внутренних органов и нарушать постнатальное развитие инфицированного ребенка [1, 4, 16].

Диагностика ЦМВИ связана с большими трудностями. Это обусловлено многообразием клинических проявлений заболевания, отсутствием среди них дифференциально значимых симптомов, а также тем, что часто она протекает в латентной или субклинической форме с минимальной или стертой симптоматикой. Поэтому достоверность диагностики этого заболевания, основанной только на клинических данных, не превышает 10%.

С целью подтверждения диагноза ЦМВИ при-

меняются различные лабораторные методы исследования: цитологический, вирусологический, серологические, молекулярно-генетические.

Цитологический метод основан на определении цитомегалических клеток в слюне, крови, моче больных детей, в грудном молоке кормящих матерей, а также в аутопсийном материале. Метод – простой и сравнительно доступный, но диагностическая ценность его ограничена низкой чувствительностью, так как даже у детей с явными клиническими признаками заболевания атипичные цитомегалические клетки удается обнаружить лишь в 33–50% случаев. Кроме того, на основании только морфологических исследований нельзя судить об активности инфекционного процесса, а это имеет значение для прогноза заболевания во время беременности [13, 17, 24].

Вирусологический метод направлен на выращивание вируса-возбудителя в клеточных культурах (в клетках фибробластов или диплоидных клетках из легких эмбрионов человека) и последующую его идентификацию с помощью серологических методов. На сегодняшний день он является «золотым стандартом» в диагностике ЦМВИ, так как высоко специфичен и наиболее достоверен [1, 5, 13, 19]. Однако он оказался малоприемлемым в практической деятельности из-за большой трудоемкости и длительности исследования (для получения окончательных результатов требуется 2–3 недели). Кроме того, он не дает возможности дифференцировать первичное инфицирование от вторичного, что имеет большое значение в диагностике ЦМВИ как у беременных женщин, так и у детей. В настоящее время предложены методы быстрого выявления вирусных антигенов в зараженной культуре клеток с последующей их идентификацией с применением моноклональных антител. Результаты можно получить через 6–12 часов [19, 22, 35]. Однако для проведения такой диагностики требуется специальное оборудование, а также культура свежеприготовленных клеток фибробластов. Данный метод менее чувствителен, чем вирусологический, но он более быстрый и менее дорогой [22].

Серологические методы предусматривают исследование характера специфического ответа иммунной системы организма на внедрение возбудителя. Они достаточно эффективны, так как продукция антител к ЦМВ происходит у всех инфицированных, даже у больных с выраженной иммуносупрессией [6, 7, 12, 43]. Высокая информативность иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции иммунофлюоресценции (РИФ) отмечается при использовании их с целью количественного определения антител, особенно когда они изучаются в динамике заболевания. Важным методом серодиагностики является возможность определения различных классов антител. Достоинство серологических методов – специфичность, достоверность, легкая воспроизводимость, возможность быстрого получения результатов. Они могут использоваться в качестве экспресс-методов, способствуя ранней диагностике ЦМВИ и позволяя дифференцировать разные клинические формы заболевания. Так, надежным показателем первичного инфицирования беременных является сероконверсия (первоначальное обнаружение в сыворотке крови антител к ЦМВ, после чего серонегативные ранее лица становятся серопозитивными). Выявление антител, относящихся к классу G, характерно для стадии наметившейся реконвалесценции при остром инфекционном процессе или свидетельствует о перенесенной в прошлом инфекции [10, 20, 35]. Свидетельством острого течения ЦМВИ является наличие высоких титров антител класса G (особенно при наличии четырехкратного нарастания их в динамике заболевания) в сочетании с повышенным содержанием иммуноглобулинов класса M и одновременным обнаружением ДНК ЦМВ в патологическом материале от больного [9, 12, 17, 35, 43]. Антитела класса M обычно являются маркерами активно протекающего инфекционного процесса при свежем заражении или реактивации персистирующей инфекции. Выявление антител класса M у новорожденных является доказательством внутриутробного заражения, так как эти иммуноглобулины не проходят через плаценту [20].

Серологические методы активно применяются в процессе диагностики ЦМВИ, однако при оценке получаемых данных следует учитывать, что значимость этих методов снижается при обследовании лиц с выраженным иммунодефицитным состоянием [7, 19].

Молекулярно-генетические методы за последние годы получают все большее распространение в диагностике ЦМВИ. В практической деятельности чаще используется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Она основана на выявлении генома ЦМВ в образцах материала от больных. Проведенные исследования показали, что ДНК ЦМВ обнаруживается у 100% лиц с клинически выраженными признаками ЦМВИ и отсутствует у страдающих другими заболеваниями [24]. Положительные результаты, получаемые при исследовании любой биологической жидкости ребенка, являются свидетельством внутриутробного заражения [15, 19, 27]. Следовательно, этот критерий служит показателем острого течения ЦМВИ. Сочетание вирусологического и молекулярно-генетического методов позволяет не только диагностировать заболевание и определять активность течения инфекционного процесса, но дает возможность судить о его прогнозе, а также оценивать эффективность проводимого лечения [12, 35, 44].

По мнению многих авторов, принимая во внимание сложности, возникающие при диагностике ЦМВИ, особенно у новорожденных детей, при ее осуществлении целесообразно применять весь арсенал доступных методов исследования. Такой комплексный подход позволяет получить более достоверные результаты [1, 11, 13, 19, 20, 28].

Представленные в работе данные свидетельствуют о том, что ЦМВИ в настоящее время представляет серьезную медико-социальную проблему. Установлено, что она занимает важное место в акушерстве, неонаталогии, педиатрии. Это связано с широким распространением инфекции среди беременных женщин, у которых она может протекать в виде тяжелых форм с поражением различных органов и

непредсказуемым исходом, а также с существующей реальной возможностью ее трансплацентарной передачи плоду и постнатального заражения детей.

Существенное место в патологии плода занимает внутриутробная ЦМВИ; она является одной из наиболее часто диагностируемых заболеваний, с которым связано формирование пороков развития плода и развитие поражений центральной нервной системы и других органов.

В то же время эта инфекция является одной из самых опасных для новорожденных, так как способна вызывать генерализованные поражения многих тканей организма и обусловливать серьезные нарушения постнатального развития ребенка.

Многие зарубежные и отечественные исследователи указывают на повсеместное увеличение численности больных ЦМВИ; это связано как с улучшением диагностики заболевания, так и с истинным ростом заболеваемости. По имеющимся данным, регистрация этой инфекции за последние 2 года повысилась на 30,5% [27]. На этом фоне отмечен рост числа случаев внутриутробного инфицирования в 5 раз в течение 8 лет (Н.Ю. Власенко, 2003). По другим наблюдениям, имеет место рост инфицирования новорожденных в 2,1 раза за последние 10 лет [7].

Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы в области клинической вирусологии, многие вопросы, касающиеся проблемы ЦМВИ, остаются не решенными до конца. В частности, не определены основные меры профилактики внутриутробного заражения плода, не решен вопрос стандартизации методов диагностики заболевания у новорожденных, не отработаны мероприятия по активному плановому выявлению инфицированных лиц среди беременных женщин.

Список литературы

1. *Алямовская Г.А., Кешищан Е.С., Адуева С.М., Меджидов А.А.* Выявление прямых маркеров цитомегаловирусов и противовирусных антител у детей раннего возраста // Вопросы вирусологии. 2005. № 1. С. 14–19.

2. *Асранкулова Д.В.* Эпидемиологические особенности цитомегаловирусной инфекции среди различного контингента населения Узбекистана // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 3. С. 19–21.

3. *Асранкулова Д.В., Ризопулу А.П., Курбанов Д.Д.* Иммунный статус и противовоспалительные цитокины у беременных с острой цитомегаловирусной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 4. С. 84–86.

4. *Баранова И.П., Керимов Ж.И., Котова О.А.* Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей до 1 года // Детские инфекции. 2008. № 2. С. 29–33.

5. *Вартанян Р.В.* Цитомегаловирусная инфекция у детей: клиника, проявления, терапия // Врач. 2002. № 3. С. 26–27.

6. *Демина Ю.А.* Цитомегаловирусная инфекция как одна из причин нейросенсорной тугоухости у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 1. С. 57.

7. *Долгих Т.И., Черешнев В.А., Назарова О.И.* Распространенность и диагностика оппортунистических инфекций, вызванных цитомегаловирусом и парвовирусом В19 у больных с вторичными иммунодефицитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004. № 1. С. 24–27.

8. *Долгих Т.И., Долматов В.З., Гашина Е.А.* Эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004. № 5. С. 26–30.

9. *Дроздов В.Н.* Эволюция инфекционных болезней к исходу XX века // Инфекционные болезни человека: сб. науч. тр. Материалы всероссийского совещания. Омск, 2001. С. 3–9.

10. *Егорова Н.Н., Гусева А.Н., Черноусов А.Д.* Цитомегаловирусный мононуклеоз // Детские инфекции. 2003. № 4. С. 24–26.

11. *Ершов Ф.И., Касьянов Н.В.* Цитомегаловирусная инфекция. Современные представления об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии // Инфекция и антимикробная терапия. 2002. № 4. С. 116–119.

12. *Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н., Евсеева Л.Ф.* Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Актуальные вопросы эпидемиологии, дерматологии, инфекционных болезней: сб. науч. тр. М., 2002, С. 188–190.

13. *Каражас Н.В.* Цитомегаловирусная инфекция – современная диагностика // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 12. С. 16–17.

14. *Керимова Ж.Н.* Прогнозирование риска развития и манифестации цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Детские инфекции. 2009. № 1. С. 53–76.

15. *Кистенева Л.Б.* Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии. Классификация, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. № 4. С. 55–59.

16. *Кистенева Л.Б., Мартынов К.А., Хижнякова Т.М.* Цитомегаловирусная инфекция у беременных. Диагностика, трактовка результатов обследования // Вопросы вирусологии. 2003. № 6. С. 4–8.

17. *Кистенева Л.Б.* Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатологии: классификация, клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение, профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 1. С. 55–57.

18. *Коченгина С.А., Теплова С.Н., Русакова Н.Н.* Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 2. С. 116–118.

19. *Краснов В.В., Малышева Е.Б.* Цитомегаловирусная инфекция. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2004. С. 29–35.

20. *Кудашов Н.И.* Цитомегаловирусная инфекция у новорожденных // Лечащий врач. 2006. № 3. С. 73–78.

21. *Кузьмин В.И.* Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных // Лечащий врач. 2001. № 10. С. 55–58.

22. *Масмокова Т.М., Ванько Л.В., Атаева Г.Б.* Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с цитомегаловирусной инфекцией и генитальным герпесом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1993. № 5. С. 6–9.

23. *Меджидова М.Г., Адуева С.М., Федорова Н.Е.* Выявление маркеров вирусов простого герпеса и цитомегалии у новорожденных и детей раннего возраста // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005. № 5. С. 74–80.

24. *Никонов А.П., Асранкулова О.Р.* Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. 2007. № 1. С. 46–49.

25. *Нисвандер К., Эванс А.* Акушерство // Справочник Калифорнийского университета: пер. с англ. М., Медкнига. 1999. С. 224–231.

26. *Нисевич Л.Л.* Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети // Вопросы современной педиатрии. 2002. № 1. С. 9–13.

27. *Ожегов А.И., Мальцев С.В., Мякишева Л.С.* Клинико-иммунологическая характеристика активной цитомегаловирусной инфекции и сочетания с другими инфекциями у детей первого года жизни // Педиатрия. 2001. № 2. С. 26–31.

28. *Орджоникидзе Н.В., Тютюнина В.Н.* Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 59–63.

29. *Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю.* Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. 2004. № 1. С. 49–56.

30. *Пашанина Т.П., Тихонов Н.Г., Смелянский В.П.* Цитомегаловирусная инфекция в Волгоградской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. № 4. С. 14–16.

31. *Русакова Н.И., Коченгина С.А., Теплов С.И.* Клинические особенности цитомегаловирусной инфекции у детей первого месяца жизни // Педиатрия. 2000. № 1. С. 26–29.

32. *Скворцов В.В., Мязин Р.Г., Емельянов Д.Н.* Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней // Терапевтический архив. 2005. № 3. С. 30–34.

33. *Учайкин В.Ф., Смирнов А.В., Чуелов С.Б.* Цитомегаловирусный гепатит у детей // Детские инфекции. 2007. № 4. С. 12–16.

34. *Чешик С.Г., Малышев Н.А., Стаханова В.М.* Цитомегаловирусная инфекция у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским анамнезом: диагностика и лечение // Биопрепараты. 2002. № 2. С. 7–10.

35. *Чешик С.Г., Кистенева Л.Б., Стаханова В.М.* Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 5. С. 27–33.

36. *Almedia L.N., Azevedo R.S., Amaci M.* Cytomegalovirus, seroepidemiology in a urban community of San Paulo // Brazil Rev. Saude Pable. 2001. Vol. 351. P. 124–129.

37. *Britt W.J.* Cytomegalovirus // New-York: Raven Press, 1996. P. 2423–2593.

38. *Damato E.J., Winner C.W.* Cytomegalovirus infection: perinatal amplications // Y. Obstet Gynec. Neonatal. 2002. P. 86–90.

39. *Distefano F.N.* Human cytomegalovirus: detution of congenital and perinatal infection in Argentine // BMC Pediatr. 2004. № 4. P. 11.

40. *Gaytant M.A., Rours G.J., Steegers E.A.* Congenital CMV infection after reccurrent infection case reports and review of the literature // Eur. J. Pediatre. 2003. Vol. 162. № 4. P. 248–253.

41. *Gaytant M.A., Steegers E.A., Semmekrot B.A.* Congenital cytomegalovirus infection: revien of the epidemiology and outcome // Oststet. Gynecol. Surv. 2002. Vol. 57. P. 245–254.

42. *Griffits P.D.* Strategies to prevent cytomegalovirus infection on the neonatantes //Semin Neonatol. 2002. Vol. 7. № 4. P. 293–299.

43. *Jiang H., Wen L., Ling X.* Diagnostic value of human cytomegalovirus late m RMA dertection inactive intrauterine infection // Clin. Med. J. 2002. Vol. 1. P. 1507–1509.

44. *Lassaroto T., Gall C.* Envaluation of the Abbott Ax SYM cytomegalovirus IgG assay in conjunction with other CMV JgM tests and CMV JgG-avidity assay // Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001. Vol. 8. № 1. P. 196–199.

45. *Lombardi G., Stronati V.* Congenital cytomegalovirus infection // Minervi Pediatr. 2005. № 57. P. 213–227.

46. *Munro S.C.* Symptomatic infant characteristics of cytomegalovirus disease in Australia // J.Paediatr. Child. Health. 2005. № 41. P. 449–452.

47. *Stagno S.* Infections the fetus and new born // New-York, 1997. Vol. 150. № 1. P. 34–36.

48. *Varai S.* Cytomegalovirus as a hepatotrofic virus // Clin. lab. 2002. Vol. 48. P. 39–44.

49. *Velimirovic B., Greco D., Grist C.* Infections Diseases in Europa. A Fresh Look // Copengagen, 1984. P. 245.

50. *Wen L.Z., Xing W., Lin Q.* Cytomegalovirus infection in pregnancy // Int. J. Gynecol. Obstet. 2002. Vol. 79. № 2. P. 111–116.

Сведения об авторах

Смирнова Альбина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА.

Россихина Екатерина Владимировна – очный аспирант кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА, e-mail: rossikhina-ekaterina@mail.ru.

Дюпина Надежда Сергеевна – ассистент кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией Кировской ГМА, e-mail: du_na@bk.ru.

УДК 618.396-085

Э. Шлейсснер

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

E. Schleussner

DRUG THERAPY OF IMMINENT PRETERM LABOUR

Акушерская клиника Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия

Преждевременные роды (ПР) являются следствием мультифакторного процесса и представляют собой одну из главных проблем акушерства. Токолиз может быть только симптоматическим процессом для улучшения неонатального исхода. Регулярные болезненные схватки с укорочением ШМ являются показанием для токолиза до 34 недели беременности. Действие большинства токолитиков направлено на подавление контрактильной активности миометрия за счет уменьшения количества внутриклеточного кальция. Выбор токолитика должен проводиться с учетом как материнских, так и фетальных эффектов с прерогативой в сторону нерожденного плода. Нет препаратов первого выбора, и лишь фенотерол и атозибан применяются по принципу off label use.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, антагонисты окситоцина, бетамиметики, нифедипин, донаторы NO, блокаторы синтеза простогландина.

Preterm labours are a consequence of a multifactorial process and one the major problems in obstetrics. Tocolysis can only be a symptomatic therapy for improvement of a neonatal outcome. Regular painful uterine contractions with shortening of the cervix is the

indication for tocolysis before the date of 34 weeks of pregnancy. The action of the majority of tocolytics is aimed at myometrial contractile suppression by reducing the level of intracellular calcium. Which tocolytic should be used depends on the maternal and fetal side effects and advantage should be given to the unborn. There is no drug of first choice, but fenoterol and atosiban are only «off label use».

Key words: preterm labour, tocolysis, oxytocin antagonists, betamimetics, nifedipine, NO donors, prostaglandin synthesis inhibitors.

Преждевременные роды (ПР) до настоящего времени являются главной проблемой акушерства и составляют более 70% перинатальной смертности. В последние годы постоянно увеличивается количество очень ранних преждевременных родов. Особо беспокоит наряду с повышенной смертностью при очень ранних преждевременных родах еще и риск развития тяжелых долгосрочных травм. В Германии рождаются приблизительно 7% всех детей до завершения 37 недели беременности и приблизительно 1% до завершения 32 недели беременности. Риск смертности у ребенка с весом при рождении менее 1500 граммов в 200 раз выше, чем у ребенка с весом при рождении более 2000 граммов [1]. В центре, где проводится симптоматическое лечение угрозы преждевременных родов, увеличиваются шансы выживания новорожденных с более благоприятным прогнозом, поэтому как продление беременности, так и родоразрешение в конкретной клинической ситуации могут быть терапией выбора. По возможности необходимо попробовать продлить беременность на минимум 48 часов для перевода в перинатальный центр соответствующего уровня и проведения профилактики дистресс-синдрома глюкокортикоидами. Чем незрелее плод, тем больше пользы от продления беременности. Так, на 25 неделе беременности с каждым днем повышаются шансы на выживание на 25%, а на 28 неделе – на 1% в день.

Преждевременные роды как мультифакторный процесс. Угрожающие преждевременные роды (УПР) являются следствием ряда различных процессов (схема 1).

Существенными факторами риска являются такие, как отягощенный акушерский анамнез (предшествующие ПР или аборты на поздних сроках), так и неблагоприятные социально-экономические условия жизни и другие социальные факторы (низкий уровень образования, профессия или семейный фактор). Частыми причинами являются восходящая инфекция, гипоксико-ишемические повреждения утероплацентарной единицы, хронический стресс, а также аномалии развития плода и матки. Преждевременные схватки являются следствием повышенной чувствительности миометрия к стимуляции. Порог чувствительности миометрия к сократительным стимулам снижается в течение беременности, а при преждевременных схватках он патологически снижен. При этом механизмы взаимодействия околоплодных оболочек, децидуа и миометрия схожи с механизмами при срочных родах и отличаются лишь регуляторными принципами, приводящими к схваткам.

Из вышеперечисленных причин вытекают приведенные ниже возможности терапии (табл. 1).

Следующие возможности медикаментозного подавления сократительной активности матки основываются на принципах лечения угрозы ПР AWMF 015/025 немецкого общества акушеров и гинекологов, что можно найти по электронному адресу http://www.dggg.de/leitlinien-2006/index.html.

Когда должен быть начат токолиз? Уже прошло много лет с тех пор, как в Германии применяется токолиз даже в тех случаях, когда нет явной угрозы ПР. Родовая деятельность (РД) без влияния на шейку матки, т.е. ее укорочение или раскрытие, как и укороченная шейка матки без регулярной сократительной деятельности не является показанием к токолизу. Такая чрезмерная терапия может быть причиной не только ненужных затрат, но и чревата осложнениями

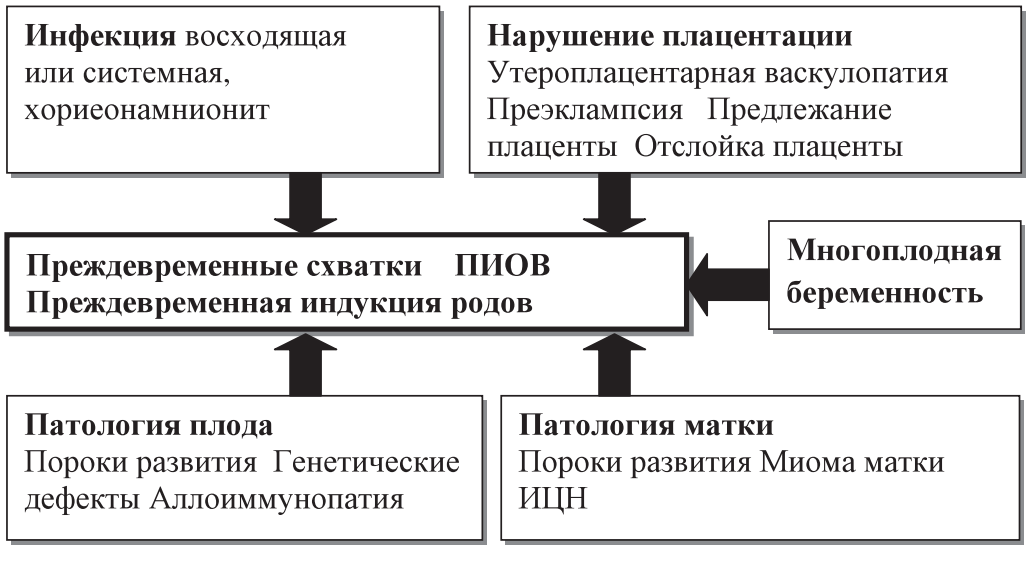

Схема 1. Патофизиология угрозы преждевременных родов [31].

Таблица 1

Терапевтические мероприятия при угрозе ПР

Подавление сократительной активности матки – токолиз
Профилактика дистресс-синдрома глюкокортикоидами
Антибиотико-терапия при местной или системной инфекции
Щадящий режим и госпитализация

со стороны беременной от побочных действий применяемых токолитиков.

Немецкие стандарты советуют медикаментозное подавление сократительной деятельности матки при трех и более болезненных и пальпируемых спонтанных преждевременных сокращениях с продолжительностью более чем 30 секунд в течение получаса и укорочением шейки матки на менее чем 25 мм при трансвагинальном ультразвуковом измерении. Токолиз должен быть применен, как правило, начиная с границы выживаемости плода на завершенной 24 неделе беременности, а до 24 недели беременности решение о применении токолиза должно быть принято в каждом отдельном случае в консенсусе с беременной. Благодаря достижениям интенсивной неонатологии возможно в настоящее время также выживание детей с экстремально низкой массой тела. До завершения 22 недели беременности не имеется никаких шансов на выживание, что к 25 неделе повышается до 50%. При этом следует ожидать высокий уровень неонатальной заболеваемости. Это должно быть обсуждено с родителями и приведены прогнозы в зависимости от недели беременности и возможных дополнительных факторов риска, таких, как преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), внутриутробная гипоксия плода (ВУГП) или инфекция. Решение «за» или «против» терапевтического вмешательства должно быть всегда в интересах ребенка, но и с учетом мнения родителей. Консенсус должен быть хорошо задокументирован и изменен в соответствии с обстоятельствами.

Так как созревание плода и, в особенности, легких после 34 недели беременности фактически завершено, то не имеется, как правило, показания для дальнейшего медикаментозного продления беременности. Основными противопоказаниями для токолиза являются: амниональная инфекция, угроза здоровья матери при продлении беременности или показания со стороны плода на прерывание беременности (табл. 2).

Продолжительность токолиза должна быть как можно короче с завершением по достижении эффекта. Продолжительный токолиз дольше чем 48 часов в рутинной практике не показан, лишь в отдельных случаях токолиз показан при отсутствии схваток (предлежание плаценты, кровотечение и пролапс плодного пузыря).

Какие медикаменты используются при токолизе. Ряд медикаментов, используемых при токолизе, приведен в таблице 3.

Таблица 2

Показания и противопоказания к токолизу

Показания
По правилам начиная с 24+0 недель беременности
До окончания 34 недели
Спонтанные преждевременные схватки
Болезненная пульсация матки во время схватки более 30 секунд, с частотой более 3 за 30 минут
Функциональная длина шейки матки менее 25 мм при трансвагинальном исследовании и/или раскрытие шейки
Противопоказания
Показания со стороны плода к родоразрешению
Показания со стороны матери к родоразрешению
Синдром амниотической инфекции
АРП не совместимые с жизнью

Таблица 3

Медикаменты, используемые при токолизе

Класс вещества	Действующее вещество
β-симпатомиметики	Фенотерол, тербуталин, ритодрин
Антагонисты окситоциновых рецепторов	Атозибан
Антагонисты кальция	Нефидипин
Магнезия	
Блокаторы синтеза простогландинов	Индаметацин
Донаторы монооксидазота	Нитроглицерин

Эти вещества отличаются по своему воздействию, побочным эффектам и цене. Доказано достоверное пролонгирование беременности при использовании токолитиков (β-миметики, атозибан, нефидипин, индаметацин, нитроглицерин-пластырь) по сравнению с плацебо на 2–7 дней [2].

Только β-миметик фенотерол (партусистен) и антагонист окситоциновых рецепторов атозибан (трактоциле) допущены при лечении ПР, что нельзя сказать о других веществах.

Нет медикаментов первого выбора. Выбор препарата происходит исходя из индивидуальной эффективности и побочных действий в каждом отдельном случае.

1. β-миметики. Принцип действия антагонистов β-адренэргических рецепторов – это повышение внутриклеточной циклической АМФ посредством стимуляции ферментов аденилатциклазы, что приводит к снижению контракционной активности миометрия (схема 2). В Германии и Австрии используется преимущественно фенотерол, в других странах – ритодрин или тербуталин. Нет доказательства того, что один из β-миметиков действует лучше, чем другой [3].

β-миметики являются наиболее исследованными веществами для токолиза. Метаанализ (King at al., 1998) доказал эффективность β-миметиков при пролонгировании беременности на 24–48 часов [4]. Современный метаанализ 11 исследований с контролем плацебо также доказал пролонгирование беременности более чем на 7 дней, но несмотря на это не был доказан достоверный эффект на уровень перинатальной смертности [3]. К тому же были включены исследования, в которых производился токолиз и после 34 недели беременности, а профилактика синдрома РДС проводилась не систематически.

Несмотря на то, что β-симпатомиметики, применяемые при токолизе, описываются как селективно β_2, в той или иной степени они связываются также с β_1- и β_3-рецепторами. Поэтому при использовании этой группы нужно иметь в виду побочные действия, связанные с активацией симпатической системы, что у разных препаратов имеется разная степень выраженности. Почти у каждой пациентки при использовании инфузии фенотерола в течение первых часов наблюдалась тахикардия, повышенная потливость, мышечная дрожь, тошнота и головная боль [5]. Наблюдается также воздействие на регуляцию сахара в крови, из-за чего бывает необходима оптимизация терапии при диабете беременных. Описаны также тяжелые побочные действия со стороны матери (нарушение ритма сердца и отек легких), что приводило к случаям материнской летальности, это приблизительно 1:425 случаев (в некоторых публикациях еще чаще), и проявлялось в комбинации с использованием глюкокортикоидов [6]. Противопоказаниями к применению β-миметиков являются сердечно-сосудистые заболевания: гипертония, плохо поддающийся лечению диабет или тиреотоксикоз у матери.

Таблица 4

Схема болюсного токолиза с фенотеролом по Шпетлингу

Время	Доза/интервал	Примечание
Начало	3–5 мкг/3 мин	Болюс в родблоке в зависимости от веса: <60 кг, 80 и >80 кг
При ослабевающих схватках	3–5 мкг /6 мин	Перевод в отделение ПБ
После 12 часов После 24 часов	3–5 мкг /12 мин 3–5 мкг /24 мин	Окончание после 48 часов, если возможно
Усиление схваток	7 мкг /2 мин	Почти постоянный токолиз
Непрерывно	Начальная доза 2 мкг /мин и повышение на 0,8 мкг каждые 20 мин	Максимальная доза 4 мкг/мин

Таблица 5

Дозирование атозибана (трактоцилиле, Феринг)

Инициальная доза	Болюс 6,75 мг медленно в течение 1 минуты
Нарастающая доза	18 мг в час – 3 часа = 300 мкг в минуту
Поддерживающая доза	6 мг в час от 15 до 45 часов =100 мкг в минуту

Таблица 6

Схема дозировки нефидипина при токолизе

Инициальная доза	Нифедипин 10 мг *per os* каждые 20 мин до 4 приемов
Поддерживающая доза	Нифедипин 20 мг *per os* каждые 4–8 часов или нифедипин-ретард 30/60 2–3 раза в день
Максимальная ежедневная доза	150 мг в день

Болюсный токолиз с фенотеролом является альтернативой с менее выраженными побочными действиями для непрерывной инфузии фентерола [7, 8]. Поэтому, учитывая побочные действия, рекомендуется использовать β-миметики как болюсный токолиз.

2. Антагонисты окситоцина (атозибан). Механизм действия основан на связывании рецептором окситоцина и подавлении тем самым активации внутриклеточного кальция (схема 2). Следовательно, схватки которые не вызваны воздействием окситоцина, не могут быть подавлены. Атозибан проявил себя, как изложено в одном плацебо-контролируемом исследовании, а также в 4 больших сравнительных исследованиях с β-миметиками, как эффективный токолитик с очень редкими побочными действиями [9]. Тем не менее, метаанализ 2005 года с 1695 пациентками не смог доказать эффективного пролонгирования беременности или улучшения неонатального развития как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с β-миметиками [10]. Это единственный токолитик, при котором было проведено обследование 2-годовалых детей, что не выявило никаких психомоторных и умственных различий [11]. Нет противопоказаний для применения атозибана, так как неизвестны его побочные действия на плод и лишь слабые побочные влияния со стороны матери (головная боль, тошнота и рвота), что проявляется чаще всего при первичной болюсной дозе введения. Атозибан допущен в Европе как токолитик с 2000 года, но его использование связано с большими затратами на лечение.

3. Антагонисты кальция. Принципом действия является как блокирование транспота кальция в мышечные клетки, так и вывод внутриклеточного кальция (схема 2). Чаще всего используется препарат нифедипин, а так как нет никаких исследований с плацебо-контролем, то оценка действия нифедипина основана на сравнительном исследовании с другими токолитиками (в частности, с β-миметиками). Был произведен анализ 12 исследований с 1029 пациентками [12]. Действие антагонистов кальция было сильнее, чем у β-миметиков, в плане пролонгирования беременности более чем на 7 дней и при более чем 34 недели беременности с достоверно малым числом проявлений тяжелых неонатальных осложнений, таких, как кровоизлияние в мозг, синдром остановки дыхания и некротического энтероколита [12]. Тем не менее, не было установлено снижения перинатальной смертности. При непрямом сравнении метаанализом нифедипина и атозибана токолитическое действие нифедипина выглядело активнее [9].

Нифедипин проходит через плаценту, и 77% материнской концентрации можно определить в пуповинной крови [13]. До сих пор не описаны побочные действия на плод при используемых дозах [14].

Нифедипин снижает среднее артериальное давление у матери за счет релаксирования гладкой мускулатуры артериол и тем самым может привести к таким симптомам, как тошнота, головная боль, пальпитации и рефлекторная тахикардия. Впрочем, эти побочные действия выражены не в такой степени, как при β-миметиках. Несмотря на это, описаны

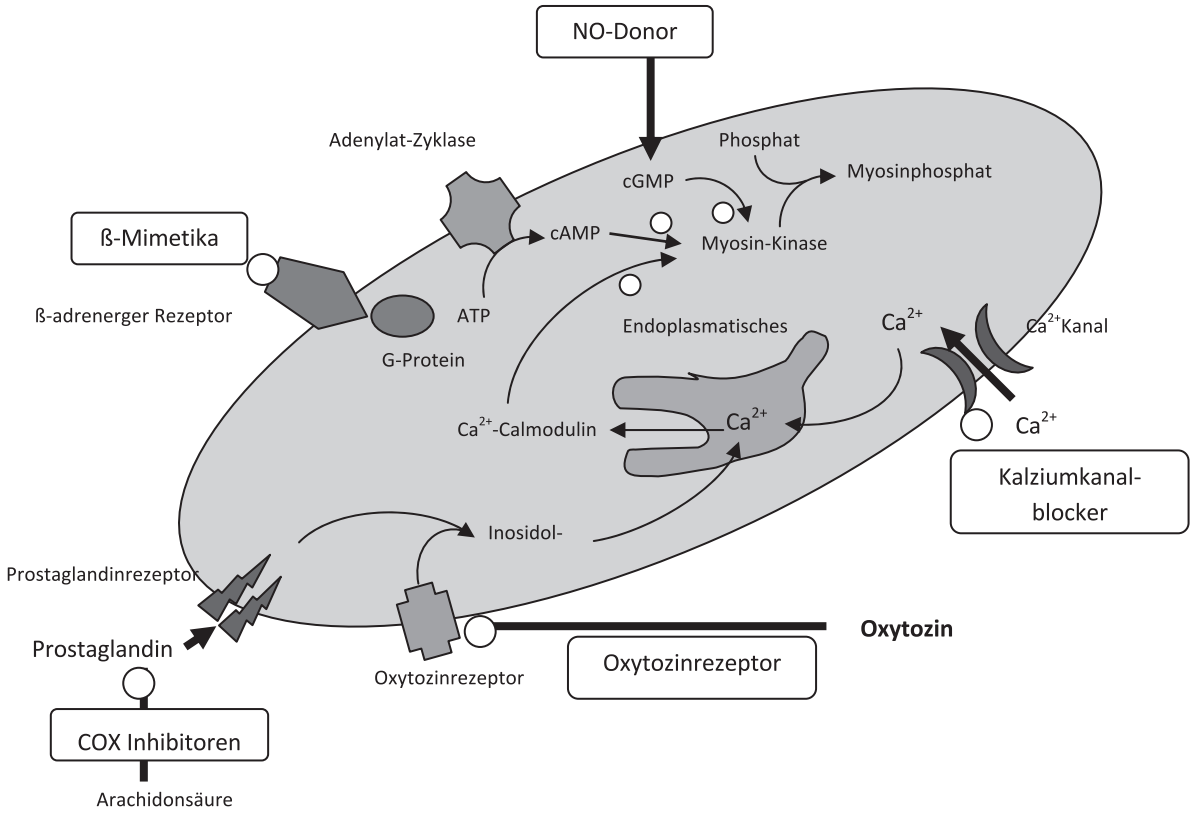

Схема 2. Механизмы подавления контрактильной активности медикаментов с токолитическим действием (с изменениями по [2])

отдельные случаи материнской и детской смертности, чаще при комбинации с β-миметиками, многоплодной беременности или инфекции [15]. Поэтому при непереносимости медикамента левожелудочковой дисфункции, заболеваний сердца, связанных с гипертонией, а также при терапии магнием, применение нифедипина противопоказано, так как синэргические эффекты могут привести вплоть до остановки дыхания. Антагонисты кальция официально не допущены к лечению преждевременной родовой деятельности, так что лечение ими является решением врача и производится off-label.

4. Донаторы оксид-азота. Монооксид азота (NO) является важным медиатором для релаксации гладкой мускулатуры. Расслабляющее действие на миометрий во время беременности обуславливается повышением внутриклеточного синтеза ЦГМФ и повышением выхода кальция, что регулируется монооксидом азота (схема 2).

Исследования *in vitro* показали отчетливое подавление спонтанной сократительной активности лоскутов миометрия под воздействием донаторов NO [16]. Использование нитроглицерина исследовано в 10 рандомизированных исследованиях более чем на 1000 пациенток при трансдермальном применении, по сравнению с токолизом, вызванным β-симпатикомиметиками, было показано, как минимум, такое же токолитическое действие дольше 48 часов и 7 дней. В 3 исследованиях с 492 пациентками было показано достоверное снижение количества преждевременных родов до 37 недели беременности при использовании токолиза с пластырем нитроглицерина [5, 17, 18]. Одно плацебоконтролируемое исследование показало достоверное улучшение неонатальных результатов (RR 0.29: 95 5 Cl 0.09, 1.00) [19]. Беременность была продлена в среднем на 21 день, а при угрозе ПР <28 недели беременности – даже на 27,4 дня. Метаанализ 5 более ранних исследований показал достоверно низкий уровень побочных воздействий по сравнению с использованием других токолитиков [20]. На первом месте стоят головные боли, которые вызываются расширением церебральных артерий [5, 21]. Поэтому применение его противопоказано при мигрени или рецидивирующих головных болях в анамнезе, могут появляться и другие побочные действия, такие, как мышечные боли, контактный дерматит в области пластыря, гипотония и/или ортостатическая дизрегуляция. Побочные действия (тератогенное влияние на плод) до сих пор не описаны. Исследование детей в возрасте 18 месяцев после токолиза с нитроглицерином показало их нормальное неврологическое развитие [22]. Наиболее часто используемая инициальная доза пластыря нитроглицерина – 10 мг. При недостаточности действия можно перейти на 2 пластыря. Пластыри могут быть наклеены по всему телу, причем желательнее на живот, наружную или внутреннюю часть бедра. Замена пластыря должна производиться каждые 24 часа с изменением места наклеивания. Донаторы монооксида азота официально не допущены к лечению ПР, так что лечение ими является решением врача и производится off-label.

5. Ингибиторы синтеза простогландинов. Действие их обусловлено блокированием энзима, индуцируемого циклооксигеназой COX-2, который прежде всего синтезирует простогландин во время инфекций. Простогландины повышают количество миометральных gap junctions и высвобождение внутриклеточного кальция, что приводит к повышению сократительной активности миометрия. Лучше всего исследован индаметацин, он используется так же, как и селективные COX-2 ингибиторы. По сравнению с плацебо индаметацин снижал риск преждевременных родов на 21%, достоверно продлевал беременность больше чем на 48 часов, а также 7 дней, и понижал риск проявлений неонатальных осложнений между 24 и 31 неделями беременности [23]. Метаанализ трех имеющихся исследований со 168 беременными показал, что индаметацин эффективнее, чем β-миметики для предотвращения преждевременных родов (RR 0,53) [24]. Побочные действия на организм матери, с учетом противопоказаний (желудочно-кишечные язвы, бронхиальная астма, коронарные заболевания сердца) и кратковременного лечения, проявлялись редко. Есть публикации о многочисленных осложнениях со стороны плода при использовании индаметацина: при использовании дольше 48 часов наблюдалась персистирующая анурия, мелкокистозное поражение почек и неонатальная смертность. При использовании индометацина аппликации более чем 48 часов на сроке больше 32 недель нужно рассчитывать в 20–50% случаев на сужение или преждевременное сращение Боталова протока [25]. Другими возможными осложнениями со стороны плода или новорожденного являются пренатальное сужение артериального протока и повышение риска некротического энтероколита у новорожденного [26]. Блокаторы синтеза простогландина официально не допущены к лечению ПР, так что лечение ими является решением врача и производится off-label.

6. Сульфат магния. Действие сульфата магния основывается на неспецифическом изменении уровня кальция в кальциевых каналах клеточных мембран миометрия, что приводит к понижению уровня внутриклеточного кальция. Эти канальцы широко

Таблица 7

Схема дозирования индометацина при токолизе

Инициальная доза	50–100 мг ректально или *per os*
Поддерживающая доза	25–50 мг каждые 4–8 часов максимум 48 часов
Противопоказания	После 32 недели беременности или при олигогидрамнионе

распространены по всему организму, что обусловливает широкий спектр побочных явлений. В высоких фармакологических дозировках 5 ммоль/литр магний понижает сократительную активность миометрия *in vitro*, что, однако, невозможно при использовании *per os* [27]. При рандомизированном сравнении действие сульфата магния при УПР было не лучше, чем при плацебо [28]. Так же в сравнении с другими токолитиками при профилактике ПР сульфат магния был не эффективен . Метаанализ 23 исследований на 2036 пациентках не показал никакого действия при пролонгации беременности более чем на 48 часов до 34 или 37 недели [29]. С другой стороны, в 7 исследованиях с 727 детьми наблюдался в 2,82 раза повышенный риск смертности при использовании высоких доз сульфата магния на протяжении более чем 24 часов. Поэтому при отсутствии токолитического действия и повышенной перинатальной смертности сульфат магния не рекомендуется при лечении УПР [2]. Несмотря на это, недавно был опубликован метаанализ, показывающий существенный нейропротективный эффект сульфата магния путем профилактики тяжелых кровоизлияний на 31% случаев [30]. С другой стороны, учитывая неонатальную смертность и тяжелые кровоизлияния, не было выявлено никакого преимущества при лечении сульфатом магния, что означает, что общая оценка при дискуссии остается неизменной. Оценка немецкой сети неонатологов 1965 новорожденных с весом менее 1500 г указывает на высокий уровень мозговых кровоизлияний при комбинации фенотерола и сульфата магния (Goebel, 2009, неопубликованный доклад).

Также у беременных использование сульфата магния в больших дозах может привести к существенным эффектам на нейромускулярном уровне, как летаргия, умственный дефицит (память, внимание), потеря рефлексов, остановка дыхания, отек легких (1%) и материнская смертность. Вазодилятация может привести к падению давления, болям в груди, головным болям, головокружениям, тошноте, рвоте, из-за чего должны учитываться противопоказания (миастения беременности, сердечные и почечные заболевания).

Off-label Use. Во многих областях медицины используются новые медикаменты, официально не допущенные к применению. Также во время беременности за исключением β-миметиков и антагониста окситоцина атазибана другие токолитики с доказанным эффектом не допущены официально к использованию в этих целях в Германии. Так как все эти медикаменты все-таки в Германии используются, то они могут быть применены «в рамках свободы выбора врачом лекарственного средства и с согласия пациента». Имеются специальные формуляры, описывающие положение вещей, также токолитический эффект и возможные побочные действия. Внутренние клинические стандарты в отношении стратегии при лечении УПР с использованием тех или иных медикаментов придают уверенность при решениях в тяжелых ситуациях и с юридической точки зрения.

Список литературы

1. *Spatling L., Schneider H.* Fruhgeburtlichkeit. In: Schneider H., Husslein P., Schneider KTM (Hrsg) Geburtshilfe. Springer Berlin Heidelberg New York, 2000. P. 469–488.
2. *Simhan H.N., Caritis S.N.* Prevention of Preterm Delivery // N. Engl. J. Med. 2007. № 357. P. 477–87.
3. *Anotayanonth S., Subhedar N.V., Garner P. et al.* Betamimetics for inhibiting preterm labour // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004. Issue 3.
4. *King J.F., Grant A., Keirse M.J., Chalmers I.* Betamimetics in preterm labor: An overview of randomized, controlled trials // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998. № 95. P. 211–22.
5. *Schleussner E.* Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2003. № 106. P. 14–19.
6. *Gyetvai K., Hannah M.E., Hodnett E.D., Ohlsson A.* Tocolytics for preterm labor: a systemativ review. Obstet. Gynecol. 1999. № 94. P. 869–77.
7. *Spatling L., Fallenstein F., Schneider H., Dancis J.* Bolus tocolysis: treatment of preterm labor with pulsatileadministration of a beta-adrenergic agonist // Am. J. Obstet. Gynecol. 1989. № 160. P. 713–717.
8. *Herzog S., Cunze T., Martin M. et al.* Pulsatile vs. Continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. № 85. P. 199.
9. *Coomarasamy A., Knox E., Gee H., Khan K.* Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review // Med. Sci. Monit. 2002. № 8. P. 268–273.
10. *Papatsonis D., Flenady V., Cole S., Liley H.* Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3.
11. The Worldwide Atosiban Versus Beta-agonists Study group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2001. № 108. P. 133–142.
12. *King J.F., Flenady V.J., Papatsonis D.N.M. et al.* Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Issue 3.
13. *Silberschmidt A., Kuhn-Velten W., Juon A. et al.* Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis // BJOG. 2008. № 115. P. 480–485.
14. *de Heus R., Mulder E.J., Perks J.B., Visser G.H.* The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2009. № 22. P. 485–490.
15. *de Heus R., Mol B.W., Erwich J.J. et al.* Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study // BMJ. 2009. № 338. P. 744.
16. *Longo M., Jain V., Vedernikov Y.P. et al.* Effect of nitric oxide and carbon monoxide on uterine contractility during human and rat pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. № 181. P. 981–987.
17. *Wani M.P., Barakzai N., Graham I.* Glyceryl trinitrate vs. ritodrine for the treatment of preterm labor // lnt J Gvnaecol Obstet. 2004. № 85. P. 165–167.
18. *Lees C., Lojacono A., Thompson C. et al.* Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized trial // Obstet. Gynecol. 1999. № 94. P. 403–408.
19. *Smith G.N., Walker M.C., Ohlsson A. et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. № 196. P. 37 el – 37 e8.
20. *Duckitt K., Thornton S.* Nitric oxide donors for

the treatment of preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Issue 3.

21. *Black R., Lees C., Thompson C. et al.* Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine // Obstet. Gynecol. 1999. № 94. P. 572–576.

22. *Gill A., Madsen G., Knox M. et al.* Neonatal neurodevelopmental outcomes following tocolysis with glycerol trinitrate patches // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. № 195. P. 484–487.

23. *Zuckerman H., Reiss U., Rubinstein I.* Inhibition of human premature labor by indomethacin // Obstet. Gynecol. 1974. № 44. P. 787–792.

24. *King J.; Flenady V., Cole S., Thornton S.* Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database Syst. Rev., 2005. Issue 2.

25. *Moise K.J.* Effect of advancing gestational age on the frequency of fetel ductal constriction in association with maternal indomethacin use // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. № 168. P. 1350–1353.

26. *Norton M.E., Merill J., Cooper B.A. et al.* Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor // N. Engl. J. Med. 1993. № 329. P. 1602–1607.

27. *Fomin V.P., Gibbs S.G., Vanam R. et al.* Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. № 194. P. 1384–1390.

28. *Cox S.M., Sherman M.L., Leveno K.J.* Randomized investigation of Magnesium sulfate for prevention of preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. № 163. P. 767–772.

29. *Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W.* Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004. Issue 3.

30. *Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al.* Magnesium suphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009. Issue 1.

31. *Schleuner E., Seewald H.J.* Tokolyse im neuen Jahrhundert – Bewahrtes und Perspektiven. Shaker Verlag Aachen, 2001.

Сведения об авторе

Эккехард Шлейсснер – профессор, директор Акушерской клиники Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия, e-mail: ekkehard.schleussner@med.uni-iena.de

УДК 378.1

А.А. Зайков

ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ КИРОВСКОЙ ГМА

A.A. Zaikov

APPLICATION OF NEW INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN EDUCATIONAL PROCESS OF KIROV STATE MEDICAL ACADEMY

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

В статье освещаются вопросы применения новых инновационных технологий в образовательном процессе Кировской государственной медицинской академии на базе центра манипуляционных навыков.

Ключевые слова: инновации, образование, муляжи, манекены, имитаторы.

This article is devoted to application of new innovative technologies in educational process of Kirov State Medical Academy on the basis of the Centre of Manipulation Skills.

Key words: innovations, education, dummies, mannequins, simulators.

Современный врач, будь то терапевт, хирург, педиатр или стоматолог – должен быть профессионалом, уверенно ориентирующимся в многообразии клинической информации, мгновенно принимающим грамотные решения и владеющий высокоточными практическими умениями и навыками.

Вопрос «Как овладеть мастерством врача, не причинив вреда больному?» занимает едва ли не ключевое место в системе медицинского образования. В то время как для получения теоретических знаний в распоряжении студентов имеются книги, статьи, лекции, видеоматериалы, получение опыта принятия экстренных клинических решений, а также овладение практическими навыками – задача трудно достижимая, а главное, сопряженная с риском для пациентов.

Для частичного решения данной проблемы в 2008 году на базе кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и клинической анатомии Кировской государственной медицинской академии был создан центр манипуляционных навыков (ЦМН).

Часть кафедр академии активно включились в инновационный образовательный процесс на базе ЦМН (курс оперативной хирургии и клинической анатомии, кафедра общей хирургии, кафедра анестезиологии и реанимации ИПО с курсом скорой медицинской помощи, кафедра семейной медицины ИПО, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, курс оториноларингологии ИПО, кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией). Но многие кафедры не проявили должной заинтересованности в работе на базе ЦМН.

На базе центра были сконцентрированы имеющиеся на кафедрах академии манекены, тренажеры и имитаторы, а также была закуплена новая, более современная продукция международной компании 3B Scientific, являющейся мировым лидером в производстве медицинских учебных пособий.

В центре манипуляционных навыков Кировской ГМА в распоряжении студентов, ординаторов и курсантов института последипломного образования имеются три (3) специализированных манипуляционных учебных комнаты по хирургии, акушерству и гинекологии, терапии и педиатрии.

В манипуляционной учебной комнате по хирургии в распоряжении обучающихся имеются как простые тренажеры для отработки практических навыков наложения швов и вязания узлов, внутримышечных, внутривенных инъекций, так и более специализированные тренажеры: клинического обследования груди, простаты, люмбальных пункций, канюляции центральных вен и венозного доступа, дренирования плевральной полости, клинических навыков катетеризации и ухода за свищами, лапароскопических оперативных вмешательств, для трахеотомии и освоения сердечно-легочной реанимации.

В манипуляционной по акушерству и гинекологии имеются тренажеры обследования шейки матки, имитаторы родов, имитатор наложения швов после рассечения промежности, тренажер для практики гинекологических процедур.

В манипуляционной учебной комнате по терапии и педиатрии имеются тренажеры для реанимации взрослого человека и ребенка с компьютерным обеспечением. Данные манекены позволяют программировать 15 видов нарушения сердечного ритма, 9 видов дыхательных шумов, производить виртуальное «лечение», включая дефибриляцию.

Обучение студентов, интернов, ординаторов и курсантов ИПО на манекенах, тренажерах и имитаторах, имеющихся на базе ЦМН, дает следующие преимущества:

- реалистичное обучение без риска для пациента;
- длительность учебного процесса не ограничена;
- количество повторов не ограничено;
- нет зависимости от работы клиники;
- отработка редких видов вмешательств;
- без первичного стресса;
- объективная оценка действий курсанта;

• возможность тестирования, сертификации, экзаменов.

Работа центра манипуляционных навыков в течение двух лет получила положительные отклики как со стороны студентов, так и практических врачей.

В ближайшее время необходимо запланировать решение вопроса о приобретении для ЦМН современных виртуальных симуляторов.

Единственным эффективным и безопасным способом отработки практических умений являются виртуальные технологии. Смоделированные на компьютере ситуации активно реагируют на действия обучающихся и полностью имитируют физиологический ответ пациента на действия врача, воспроизводят адекватную реакцию тканей на манипуляции.

Обучающиеся, освоившие практические навыки при помощи виртуальных тренажеров, значительно быстрее и увереннее переходят к настоящим вмешательствам, их дальнейшие реальные результаты становятся более профессиональными. Кроме того, компьютерное моделирование, основанное на объективных данных реального пациента (МРТ, КТ, УЗИ и т.п.), позволяет заранее спрогнозировать и даже отработать предстоящее исследование или операцию, что снижает потенциальный риск и повышает качество медицинской помощи.

В настоящее время учебные центры, использующие виртуальные симуляторы и манекены, имеются только в пяти городах России (Москва, Санкт-Петербург, Казань, Новокузнецк, Ханты-Мансийск) и только в двух учебных заведениях (РУДН – Москва, СПбГМУ – Санкт-Петербург).

Современные виртуальные симуляторы имеются по следующим разделам медицины: лапароскопия, эндоскопия, артроскопия, глазная хирургия, ангиография, неонатология, педиатрия, анестезиология, реанимация, акушерство и гинекология, медицина катастроф.

Считаю, что Кировская ГМА должна быть одной из ведущих в освоении и применении в обучении современных виртуальных симуляторов и тренажеров, а кафедры должны более активно включать в расписания занятия на базе ЦМН.

Сведения об авторе

Зайков Александр Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и клинической анатомии, заведующий центром манипуляционных навыков ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: al.zaikov2010@yandex.ru

УДК 614.253.5:614.2

Л.В. Мышкина, Е.Ю. Шкатова, Е.А. Мухачева

СТРУКТУРНО-УПРАВЛЕНЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОБУЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ «МЕНЕДЖЕР СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА – МЕДСЕСТРА – ПАЦИЕНТ»

L.V. Myshkina, Ye.Yu. Shkatova, Ye.A. Mukhacheva

STRUCTURAL MANAGEMENT MODEL OF PATIENTS' EDUCATION «NURSING MANAGER – NURSE – PATIENT»

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Целью работы явилась оценка роли сестринского персонала в работе школы здоровья для пациентов по модели «Менеджер сестринского дела – медсестра – пациент». В исследовании установлено, что основным источником информации о заболевании для 64,7±3,7 на 100 больных являлся лечащий врач, для 29,4±3,5 – средства массовой информации, и только 5,9±0,4 пациентов ответили, что получали информацию о заболевании от медсестры. Наиболее приемлемыми формами обучения для 56,9±3,8 на 100 пациентов являлись личная беседа с врачом или медицинской сестрой, для 22,6±3,2 – школа здоровья. Это свидетельствует о том, что необходимы новые методические подходы к обучению и новые формы его организации с использованием потенциала медицинских сестер, составляющих самую многочисленную группу медицинских работников. Сравнительный анализ уровня педагогической грамотности специалистов сестринского дела с различным уровнем образования показал, что заниматься обучением пациентов более эффективно может медицинская сестра, специально подготовленная менеджером сестринского дела. В связи с этим в Кировской областной клинической больнице была разработана и доказана эффективность программы обучения пациентов по модели «Менеджер сестринского дела – медсестра – пациент».

Ключевые слова: менеджер сестринского дела, медсестра, пациент, обучение пациентов, школа здоровья.

The aim of the research is to estimate the role of nursing staff in work of the School of Health for patients according to the «nursing manager – nurse – patient» model. The research shows that the main source of information about the disease for 64,7±3,7 out of 100 patients is a doctor in charge, for 29,4±3,5 patients it is the mass media and only 5,9±0,4 patients report that they get information about the disease from a nurse. The most acceptable forms of education for 56,9±3,8 out of 100 patients are private talks with a doctor or nurse, for 22,6±3,2 patients it is the School of Health. This indicates the necessity of new methodological approaches to education and new forms of its organization with the use of potential of the nursing staff, the most numerous group of medical workers. Comparative analysis of pedagogical competence level of nursing

specialists with different educational level shows that a nurse, who is educated by a nursing manager, can teach patients more effectively. According to that an educational program for patients based on the «nursing manager – nurse – patient» model has been developed and its effectiveness has been proved in Kirov Regional Clinical Hospital.

Key words: nursing manager, nurse, patient, patients' education, school of health.

Введение

В последние годы важное значение придается обучению пациентов, что приводит к увеличению продолжительности их жизни, повышает качество ухода, позволяет снизить расходы медицинских учреждений, личные расходы пациентов и расходы общества в целом [1, 2, 3, 9]. Обучая пациента, медицинский работник помогает ему адаптироваться к заболеванию с целью сохранения максимально возможного уровня качества жизни [4, 5]. Несмотря на уже имеющийся опыт в «школах обучения пациентов», остается много нерешенных вопросов. Не разработан организационный механизм управления качеством образования пациентов, мониторинг образовательного уровня пациента – его медицинской активности, и влияние их на качество жизни больного, не определена оптимальная модель обучения [6, 7, 8, 10, 11]. Все это диктует необходимость разработать, внедрить и оценить эффективность новой модели обучения пациентов с использованием сестринских технологий. Определение готовности к выполнению обучающей функции сестринского персонала и оценка эффективности организации терапевтического обучения является особенно актуальным в связи с реализацией основных направлений Национального приоритетного проекта в области здравоохранения [3].

Целью работы явилась оценка роли сестринского персонала в организации эффективности работы школ здоровья по модели «Менеджер сестринского дела – медсестра – пациент».

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились больные язвенной болезнью. Источником информации стали: анкета, составленная по специально разработанной программе исследования для определения уровня гигиенической грамотности и медицинской активности больных; опросник, позволяющий определить уровень профессиональной подготовки сестринского персонала и готовность к обучению пациентов.

При получении информированного согласия проведено анкетирование 168 пациентов с язвенной болезнью. Больные были в возрасте от 25 до 70 лет.

Для изучения готовности сестринского персонала к выполнению педагогической функции было проведено анкетирование 116 специалистов сестринского дела: первую группу составили 32 специалиста с высшим сестринским образованием, вторую – 84 медицинские сестры со средним специальным образованием.

Результаты исследования

В основу модели (рис. 1) была положена инновационная сестринская технология – сестринский процесс, базирующаяся на пяти этапах: обследование пациентов; выявление их проблем, связанных со здоровьем; планирование сестринской деятельности; реализация планов и оценка результатов.

Предложенная структурно-логическая модель обучения пациентов в школе здоровья предполагала не только выявлять и корректировать медицинские, социальные и психологические проблемы больных, но учитывать их познавательную, эмоциональную, медико-психологическую и социальную функции. Пациенту предоставлялась как необходимая информация, так и обязательная психологическая поддержка. Целью организации процесса обучения было прогрессивное изменение представлений больного о заболевании и его лечении, ведущее к изменению поведения и к истинному умению управлять течением хронического заболевания в активном союзе с врачом, менеджером сестринского дела и медицинской сестрой, путем повышения уровня гигиенической грамотности.

Основные задачи программы: разъяснить пациентам факторы риска возникновения язвенной болезни, ее обострений и осложнений; повысить мотивацию у больных к ответственному отношению к здоровью и приверженности к выполнению рекомендаций врача и медицинской сестры; обучить их методам оздоровительных практик и самоконтроля за состоянием, оказания самопомощи при неотложных состояниях.

Программа обучения включала разделы: анатомия и физиология желудочно-кишечного тракта; понятие о язвенной болезни и её осложнениях; виды операций на желудке, понятие о постгастрорезекционных синдромах; питание при язвенной болезни и в послеоперационный период; медикаментозная и немедикаментозная терапия язвенной болезни; физическая активность; помощь при стрессе, депрессии и бессоннице; роль негигиенических привычек в развитии язвенной болезни и её осложнений; пути повышения приверженности к лечению. В исследовании установлено, что основным источником информации о заболевании для 64,7±3,7 на 100 больных являлся лечащий врач, для 29,4±3,5 – средства массовой информации и только 5,9±0,4 пациентов ответили, что получали информацию о заболевании от медсестры. Наиболее приемлемыми формами обучения для 56,9±3,8 на 100 пациентов являлись личная беседа с врачом или медицинской сестрой, для 22,6±3,2 – школа здоровья. Это свидетельствует о том, что необходимы новые методические подходы к обучению и новые формы его организации с использованием потенциала медицинских сестер, составляющих самую многочисленную группу медицинских работников.

Согласно предложенной модели в функции менеджера сестринского дела, имеющего базовую медицинскую, управленческую, педагогическую и психологическую подготовку, входила разработка организационно-управленческой системы обуча-

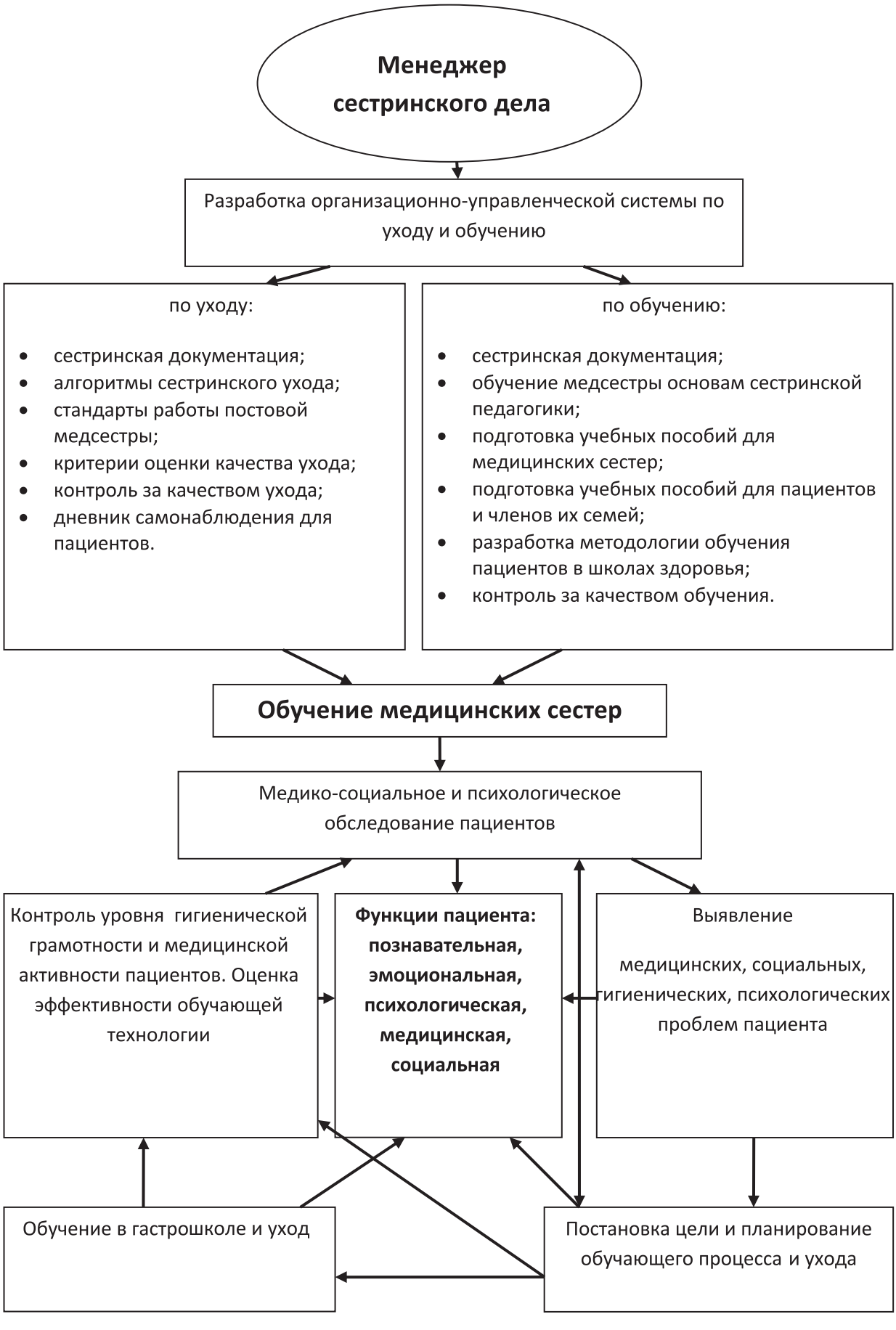

Рис. 1. Структурно-управленческая модель обучения «Менеджер сестринского дела – медсестра – пациент»

ющего процесса, подготовка медицинских сестер, в функциональные обязанности которых было введено обучение пациентов, привлечение в качестве консультанта врача при обсуждении вопросов по медикаментозной терапии. Менеджером сестринского дела были разработаны задачи работы школы здоровья, структура проведения каждого занятия, составлены анкеты и задания в тестовой форме для пациентов.

Занятия имели единую структуру и состояли из трех частей: вводная, основная и заключительная. Вводная часть включала в себя приветствие пациентов, знакомство их с темой и целью занятия. Основная часть была посвящена объяснению учебного материала, контролю усвоенного материала и отработке практических навыков. При подведении итогов каждого занятия медицинская сестра подчеркивала основные аспекты темы занятия, отмечала обязательные успехи пациентов и давала задания по закреплению приобретенных практических умений, задавала вопросы на усвояемость материала. Пациенты конспектировали основные положения занятия. Для закрепления полученных знаний им выдавались памятки.

Менеджером сестринского дела проведена педагогическая и психологическая подготовка палатных медицинских сестер к функции «обучателя и консультанта». Особое внимание акцентировалось на реализации медсестрой педагогических функций: гностической, информационной, инструктивно-методической, коррективной и контрольной.

С точки зрения медицинских сестер с различным уровнем образования целесообразным применение обучающих сестринских технологий считали 87,5±5,8% респондентов с высшим и 71,4±4,9% со средним медицинским образованием; считали, что обучать пациентов должна специально подготовленная менеджером медсестра – 64,3±8,4 и 50,0±4,5% опрошенных соответственно (рис. 2); 75,0±7,7 и 73,8±4,8% из них отметили рост профессионального мастерства медицинских сестер, прошедших обучение и преподающих в школе здоровья. Причинами, препятствующими широкому внедрению обучающих технологий, по мнению 62,5±8,6 и 77,4±4,6% специалистов сестринского дела с высшим и средним уровнем образования соответственно, явились большая нагрузка на медсестру, отсутствие у них заинтересованности (21,9±7,3 и 17,8±4,2%) и материального стимула (15,6±6,4 и 29,8±5,0%).

С целью определения эффективности работы школы по данной образовательной программе менеджером сестринского дела было проведено анкетирование пациентов. Результаты исследования свидетельствовали об изменении отношения пациентов к диетическому питанию как важному фактору лечения и профилактике заболевания. В результате обучения пациентов возрос уровень грамотности в вопросах правильного диетического питания. После обучения все пациенты дали правильные ответы на вопросы о частоте приема пищи, о продуктах, которые рекомендуется употреблять и необходимо исключить, о требуемой кулинарной обработке блюд. Повысился уровень знаний пациентов о факторах, предрасполагающих к развитию заболевания. У пациентов повысилась мотивация на выполнение оздоровительных практик, соблюдение режима труда и отдыха, активизации двигательного режима, повысился комплаенс – приверженность к выполнению рекомендаций врача и медицинской сестры. В процессе обучения значительно улучшилось качество

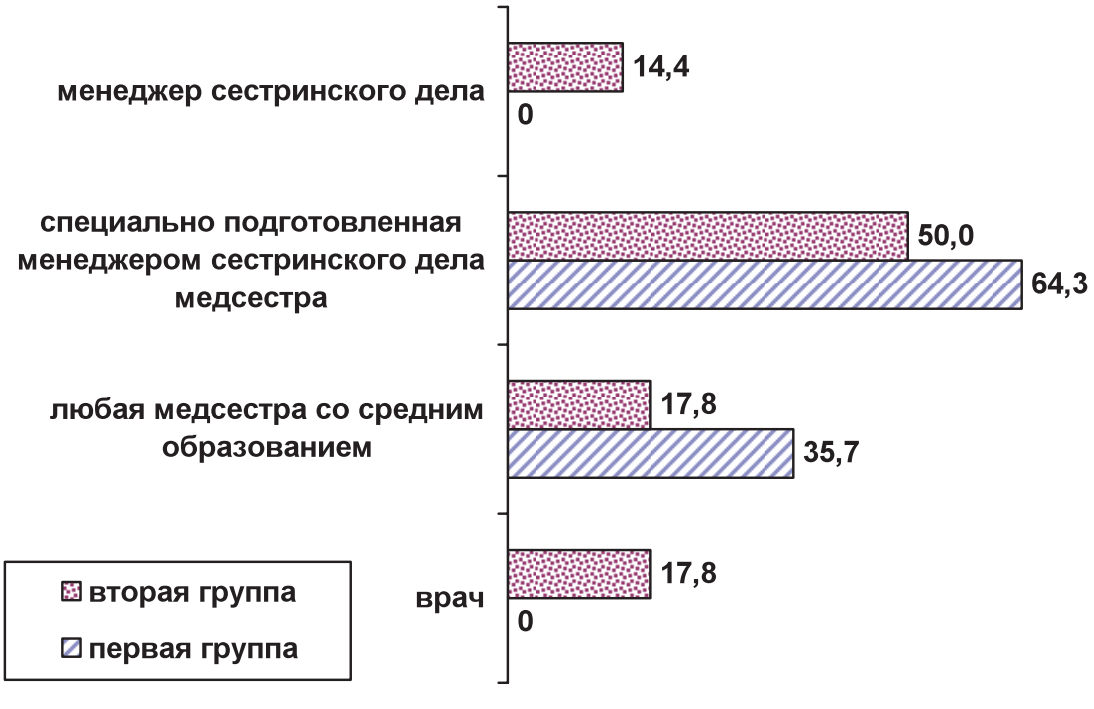

Рис. 2. Распределение мнения респондентов о специалисте, который должен заниматься обучением пациентов, %

жизни больных. Средний профиль качества жизни достоверно увеличился по таким показателям, как необходимость лечиться – на 91,1±2,8%, соблюдать диету – на 80,4±3,9%, избегать эмоциональных нагрузок – на 99,0±0,9%, ограничение курения – на 70,6±4,5%. Индекс качества жизни возрос с -12,6±0,6 и -12,5±0,7 баллов до -7,4±0,8 и -7,6±0,6 балла в первой и второй группе соответственно ($p<0,001$).

По данной модели организованы школы здоровья в Кировской областной клинической больнице: в кардиологическом отделении школа «Артериальной гипертонии», в пульмонологическом – «Астма-школа», в ревматологическом – школа «Ревматоидный артрит», в эндокринологическом – «Диабет-школа», в нефрологическом – «Школа здоровья при заболеваниях почек и мочевыводящих путей», в гастроэнтерологическом – «Школа для пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки», «Школа при колитах», «Школа при гепатитах», в аллергологическом отделении – «Аллерго-школа», в неврологическом отделении – «Школа здоровья при остеохондрозе» и «Школа артериальной гипертонии», в отоларингологическом отделении – «Школа здоровья для пациентов с отитом и гайморитом», в отделении патологии беременных – «Школа будущих матерей», в отделении искусственной почки – «Школа для пациентов с перитониальным диализом».

Выводы

Таким образом, предложенная организационно-управленческая модель работы сестринского персонала показала, что привлечение в качестве организатора школ здоровья менеджера сестринского дела и использование подготовленной менеджером медицинской сестры, которая может взять на себя функции педагога, позволяет рационально использовать сестринский персонал в повышении качества и доступности медицинской помощи и повысить значимость специалиста с сестринским образованием. Привлечение в качестве организатора и педагога для медсестер в школе здоровья менеджера сестринского дела заменяет работу многих смежных специалистов и сохраняет многофункциональный подход к реабилитации больных и профилактике осложнений заболевания.

Список литературы

1. *Антонова О.В.* Школа здоровья. Артериальная гипертония // В помощь практикующей медицинской сестре. Изд-во «Медицинский проект», 2007. № 1 (11). 64 с.
2. *Блездова О.Н.* Терапевтическое обучение в подготовке медицинских сестер – диабетологов // Медицинский альманах. 2008. № 2. С.124–127.
3. *Злобина Г.М.* Роль специалистов сестринского дела в формировании здоровье-восстанавливающего поведения пациентов // Эффективность управления сестринскими кадрами и подготовка менеджеров в медицинском вузе: материалы межрегиональной научно-практической конференции. Ижевск, 2006. С. 45–49.
4. *Колесникова И.Ю., Беляева Г.С., Леоньева В.А.* О состоянии между качеством жизни, комплаенсом пациентов и течением язвенной болезни// Клиническая медицина. 2005. Т. 83. № 10. С. 33–36.
5. *Морозкова О.А.* Роль медицинской сестры в совершенствовании медицинской помощи населению // Эффективность управления сестринскими кадрами и подготовка менеджеров в медицинском вузе: материалы межрегиональной научно-практической конференции. Ижевск, 2006. С. 91–92.
6. *Молчанова Л.Ф., Кудрина Е.А., Шкатова Е.Ю.* Оценка качества жизни как критерия эффективности лечения больных с хронической патологией // Здравоохранение. 2006. № 10. С. 43–47.
7. *Шкатова Е.Ю., Злобина Г.М.* Организация работы сестринского персонала в гастрошколе: учебно-методическое пособие. Ижевск, 2007. 106 с.
8. *Spellbring A.M.* Nursings role in health promotion // The Nursing Clinics of North Fmerica. 1991. № 26. P. 805–814.
9. *Sttwart M.* Nursing education as preparation for primary health care partnership with lay persons // Nurse Education. 1992. № 77. P. 8–15.
10. *Wilkinson J.M.* Nursing process: a critical thinking approach. Menio Park, CA: Addisjn -Wesley Nursing, 1996.

Сведения об авторах

Мышкина Людмила Витальевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры сестринского дела ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: ludmilawita@gmail.com.

Шкатова Елена Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО Ижевская ГМА Росздрава, e-mail: Army@igma.udm.ru.

Мухачева Елена Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой сестринского дела, декан факультета высшего сестринского образования ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.

УДК 616-056.2:616-006.6-082-082.5-083+614.21(091)

А.Я. Чепурных, Е.А. Савиных

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХОСПИСОВ

A.Ya. Chepurnykh, Ye.A. Savinykh

HISTORY OF HOSPICE DEVELOPMENT

ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава

Развитие хосписного движения есть одно из высших проявлений гуманизма и соблюдения прав человека.

Ключевые слова: онкологические больные, хоспис, милосердие, качество жизни.

Development of the hospice movement is one of the highest manifestations of humanism and human rights.

Key words: cancer patients, hospice, beneficence, quality of life.

Проблемы клинической онкологии остаются в центре внимания медиков всего мира. Несовершенство профилактики, несвоевременная диагностика и неутешительные результаты лечения ведут к неуклонному росту числа онкологических больных IV клинической группы и смертности от рака во всем мире. Всемирная Организация Здравоохранения считает, что если подобная тенденция сохранится, то смертность от злокачественных новообразований вскоре выйдет на первое место в мире среди причин смерти. В связи с достаточно большим (75%) количеством пациентов, имеющих неизлечимую или терминальную стадию заболевания, становится актуальным вопрос о соответствующей помощи таким пациентам, то есть о паллиативном лечении. Хоспис дает такую возможность.

Хоспис – это не только медицинские, но и гуманитарные учреждения, идея этих заведений вытекает из достаточно высокого уровня цивилизованности, гуманности общественных нравов и представлений.

Исторически слово «хоспис», этимологически не связанное со смертью, в более поздние периоды получило ряд неожиданных значений, перекликающихся с целями и задачами сегодняшнего хосписа. Латинское слово hospes первоначально означало гостя. Но в позднеклассические времена значение его изменилось, и оно стало обозначать так же хозяина, а слово hospitalis, прилагательное от hospes, означало «гостеприимный, дружелюбный к странникам». От этого слова произошло и другое – hospitium, означавшее дружеские, теплые отношения между хозяином и гостем, а впоследствии и место, где эти отношения развивались. Эквивалент в древнееврейском языке имеет то же значение гостеприимства. Хотя большинство раннехристианских хосписов заботилось в большей мере о душевном покое своих гостей, они прикладывали все усилия, чтобы заботиться о теле, считали их паломниками на важном пути, пути духовного совершенствования [3].

Сегодняшние принципы работы хосписов, создававшихся для облегчения страданий в основном раковых больных на поздних стадиях развития болезни, берут свое начало еще в раннехристианской эре [3]. Зародившись вначале в Восточном Средиземноморье, идея хосписов достигла Латинского мира во второй половине четвертого века нашей эры, когда Фабиола, римская матрона и ученица святого Джерома (Jerom) открыла хоспис для паломников и больных. С этого времени множество монашеских орденов прилагали значительные усилия, чтобы выполнить заповедь из притчи об овцах и козлах – накормить алчущего, напоить жаждущего, принять странника, одеть нагого, посетить больного или узника.

Обычно первые хосписы располагались вдоль дорог, по которым проходили основные маршруты христианских паломников. Они были своего рода домами призрения для истощенных или больных людей. Однако хосписы не отказывали в помощи и окрестным жителям [5].

Заботу о неизлечимо больных и умирающих принесло в Европу христианство [5]. Античные медики, следуя учению Гиппократа, полагали, что медицина не должна «протягивать свои руки» к тем, кто уже побежден болезнью. Помощь безнадежно больным считалась оскорблением богов: смертному человеку, даже наделенному даром врачевания, не пристало сомневаться в том, что боги вынесли больному смертный приговор.

Первое употребление слова «хоспис» в применении к уходу за умирающими появилось лишь в XIX веке [4]. К этому времени часть средневековых хосписов закрылась из-за Реформации.

В 1842 году Жане Гарнье (*Jeanne Garnier*) открыла первый из приютов для умирающих в Лионе [17]. Он назывался хоспис, а также «Голгофа». Еще несколько были открыты позже в других местах Франции.

Тридцать лет спустя, в 1879 году, ирландские сестры милосердия независимо от хосписов Жане Гарнье основали хоспис Богоматери для умирающих в Дублине. Орден Матери Марии Айкенхэд был основан значительно раньше, еще в начале века. Этот орден всегда заботился о бедных, больных и умирающих, но хоспис Богоматери был первым местом, созданным специально для ухода за умирающими. К тому времени, когда орден открыл еще один хоспис, хоспис Святого Иосифа в лондонском Ист-Энде в 1905 году, в городе уже действовали, по меньшей мере, три протестантских хосписа, которые назывались «Дом отдохновения» (открылся в 1885 году), «Гостиница Божия», позднее «Хоспис Святой Троицы» (открылся в 1891 году), и основанный Говардом Барретом и Методистской миссией в Восточном Лондоне «Дом святого Луки для бедных умирающих»

(открылся в 1893 году) [4]. Другим вкладом хосписа св. Луки в хосписное движение и, таким образом, в целую отрасль паллиативной медицины было установление режима регулярного приема морфина, наркотика, до сих пор применяющегося в медицине для снятия сильных болей. Регулярный (по требованию) режим выдачи обезболивающего был действительно огромным шагом вперед в деле ухода за больными с неизлечимыми стадиями рака [3].

В 1935 году Альфред Ворчестер опубликовал маленькую книжку «Уход за больными и умирающими», впоследствии ставшую классической. Этот автор по праву считается пионером в паллиативном уходе [5].

В 1967 году Дейм Сисили Сондерс основала хоспис Святого Христофера (St. Christopher's Hospice) – первый хоспис, в котором кроме купирования боли и других симптомов больные получали сострадание и поддержку, в котором начали открыто говорить с пациентами о смысле жизни и о смерти, в котором стало проводиться специальное комплексное обучение специалистов и научные исследования [6]. Идеи и труды Дейм Сисили Сондерс в корне изменили характер помощи, которую оказывают умирающим, и внесли изменения в лечебную практику, принятую во всем мире. Она является вдохновителем для всех людей, занимающихся оказанием помощи умирающим больным [6].

Инициаторами общественного хосписного движения в США явились супруги Розмари и Виктор Зорза. Сенсацию принесла книга супругов Зорза «Путь к смерти. Жить до конца». Они написали ее после смерти от рака их 25-летней дочери. Она умерла в хосписе в Англии. Она прожила всего несколько месяцев и доказала, что умирая не обязательно переживать тот ужас, что рисует нам воображение. Ее смерть – это своего рода победа в битве, выигранной у боли и страха [5].

К этому времени формируется концепция «тотальной» (всеобщей, всесторонней) боли, которая позднее ляжет в основу всей идеологии хосписа.

С начала 1980-х годов идеи хосписного движения начинают распространяться по всему миру. С 1977 года в хосписе Святого Христофора начинает действовать Информационный центр, который пропагандирует идеологию хосписного движения, помогает только что созданным хосписам и группам добровольцев литературой и практическими рекомендациями по организации дневных стационаров и выездных служб [1].

Первой в России общиной сестер милосердия была Петербургская Свято-Троицкая обитель (1844), где наряду с женской больницей, приютом для приходящих детей, отделением сестер милосердия имелась также богадельня на 6 коек для неизлечимо больных [1, 2].

Первый в Москве профильный хоспис для раковых больных был открыт 8 ноября 1903 года по инициативе онколога, профессора МГУ Л.Л. Левшина [1, 4]. В 1897 году Левшин самостоятельно организовал сбор пожертвований у московских благотворителей. 12 февраля 1898 года он получил одобрение проекта на правлении МГУ. К этому моменту только купцы Морозовы вложили в раковый фонд 150 000 рублей, поэтому даже в советские годы – до середины двадцатых годов – учреждение носило имя Морозовых. Построенный в 1903 году Р. И. Клейном 4-этажный корпус на Погодинской улице первоначально вмещал только 65 коек в одноместных и двухместных палатах. По техническому оснащению это было первоклассное для своего времени учреждение. Постепенно раковый институт на Погодинской превратился в полноценную лечебную и исследовательскую клинику, утратив в 1920-е гг. функцию хосписа – сегодня это Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена [4, 5].

В 1904 году в г. Таганроге Ростовской области открыта больница № 3. За свою вековую службу больница неоднократно меняла свой профиль и мощность. От маленькой 25-коечной частной хирургической больницы в 1904 году она выросла до многопрофильной 350-коечной в 1975 году, и так до 2003 года. В 2003-м в связи с реструктуризацией коечного фонда города больница сократилась до 90 бюджетных коек с двумя отделениями – хосписом и отделением сестринского ухода. Таганрогский хоспис – это отделение муниципального учреждения здравоохранения, не только оказывающее квалифицированную медицинскую помощь при симптоматическом лечении безнадежных онкологических больных, но и помогающее в решении социальных, психологических и духовных проблем, стоящих перед пациентом хосписа и его близкими [4].

В Санкт-Петербурге первый хоспис появился в 1990 году по инициативе Виктора Зорза, английского журналиста и активного участника хосписного движения. Его директором стал Андрей Владимирович Гнездилов. Через некоторое время в Москве создается Российско-Британская Ассоциация хосписов для оказания профессиональной поддержки российским хосписам. За это время произошли коренные изменения в подходе к решению организации паллиативной помощи онкологическим пациентам 4-й клинической группы. Хосписы и отделения паллиативной помощи прочно утвердились в системе здравоохранения как учреждения, призванные оказывать квалифицированную помощь онкологическим, инкурабельным больным иного профиля и членам их семей. Признание необходимости и эффективности такого вида помощи не ставится под сомнение и подтверждается открытием новых хосписов и отделений паллиативной помощи [5].

В 1992 году в Москве организуется небольшая группа добровольцев и медицинских работников, помогающая неизлечимо больным на дому. В 1997 году при финансовой и административной поддержке правительства Москвы, в центре города, на улице Доватора открывается новое здание для Первого Московского хосписа [4, 5]. В Москве пока пять хосписов. Это 150 стационарных коек плюс 600–700

пациентов, которые находятся на попечении выездной службы [1, 5].

Первый детский хоспис в России был открыт в Ижевске в 1997 году на базе Детской городской клинической больницы № 5 по инициативе главного врача и Управления здравоохранения Ижевска. Взрослого хосписа в Ижевске нет. С сентября 2006 года в Москве при Научно-практическом центре медицинской помощи детям работает так называемый Детский хоспис, сотрудники которого прилагают все усилия к тому, чтобы улучшить качество жизни прикованных тяжелой болезнью к постели или умирающих больных детей [1].

По инициативе профессора А.Е. Колосова в 1997 году в Кирове открыт один из первых в России хоспис – дом для раковых больных. Для знакомства с опытом организации хосписов А.Е. Колосов выезжал в Израиль и США. Главным врачом хосписа с момента основания и до настоящего времени является Шулепов Сергей Аркадьевич. Ему удалось подобрать сплоченный коллектив единомышленников, обладающих чувством сострадания и милосердия к больным.

Хоспис обслуживает население Кировской области численностью 1380000 человек, поэтому существует очередь на лечение 2–4 недели. Стационар рассчитан на 32 койки. Согласно штатного расписания 8 пациентов обслуживают: врач, медсестра и младшая медицинская сестра, что значительно меньше, чем в стационарах терапевтического профиля. Это позволяет больше внимания уделять каждому больному. Имеются выездные бригады, оказывающие помощь на дому. В штат сотрудников входит психотерапевт и хирург. Создана специальная молельная комната, где периодически ведется служба священнослужителем.

Развитие хосписного движения и открытие огромного числа этих учреждений в различных странах постепенно привело к тому, что понятие «хоспис» стало включать в себя не только тип учреждения для неизлечимо больных, но и концепцию ухода за умирающими больными. К 1987 году паллиативная помощь была признана как специальность и определена как изучение и ведение пациентов с активным, прогрессирующим заболеванием, прогноз у которых ограничен. Основная цель при этом – поддержать качество жизни больного человека на достойном уровне. В США паллиативная помощь признана как подспециальность (subspe-cialty) [1].

В 1990 году ВОЗ определила паллиативную помощь как помощь, направленную не только против физической боли, но и против эмоциональной, социальной и духовной боли для того, чтобы достигнуть, по возможности, наилучшего качества жизни для пациента и его семьи [8].

- Услуги хосписа – бесплатны. За смерть нельзя платить, как и за рождение.
- Хоспис – дом жизни, а не смерти.
- Контроль за симптомами позволяет качественно улучшить жизнь пациента.
- Смерть, как и рождение, – естественный процесс. Его нельзя торопить и тормозить. Хоспис является альтернативой эвтаназии.
- Хоспис – школа и поддержка родственников и близких пациента.
- Хоспис – система комплексной медицинской, психологической и социальной помощи больным.
- Хоспис – это мировоззрение гуманизма.

Принципы паллиативной медицины положены в основу ФИЛОСОФИИ ХОСПИСНОЙ СЛУЖБЫ, которая во многом ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ИДЕЕЙ, согласно которой это «не просто особая больница», это «ДОМ ДЛЯ ЖИЗНИ» [5, 7].

Страдания онкологических больных, особенно в заключительной стадии болезни, несравнимы ни с чем. Какими бы ни были наши представления о жизни и смерти, человек, обреченный на преждевременный уход из жизни, вправе умереть с достоинством.

Безусловно, развитие хосписного движения есть одно из высших проявлений гуманизма и соблюдения прав человека.

Список литературы

1. *Артамонов Р.Г.* Паллиативная помощь // Медицинская кафедра. 2004. № 2. С. 106–109.

2. *Гнездилов А.В., Иванюшкин А.Я., Миллионщикова В.В.* Дом для жизни // Человек. 1994. № 5. С. 116–121.

3. *Иванюшкин А.Я., Хетагурова А.К.* История и этика сестринского дела. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. 320 с.

4. *Миллионщикова В.В., Лопанов П.Н., Полишкис С.А.* Хосписы. Москва, 2003. 280 с.

5. Сестринское дело. Т. 2 / Под ред. Краснова А.Ф. М.: ГП «Перспектива», 2000. С. 412–426.

6. *Сондерс С.* Помощь умирающим // Здоровье мира. 1982. № 11. С. 16–19.

7. *Хетагурова А.К., Эккрт Н.В.* Проблемы организации паллиативной помощи населению // Сестринское дело, 2008. № 3. С. 30–32.

8. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Ременник Л.В.* Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации // Российский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 5–12.

Сведения об авторах

Чепурных Асия Яковлевна – кандидат медицинских наук, доцент, и.о. заведующей кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: ivc@kirovgma.ru.

Савиных Елена Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»

Учредителем научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник» является ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава. Журнал издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций под № ПИ 77-12-440 от 19.04.2002 г. «Вятский медицинский вестник» распространяется по медицинским библиотекам и библиотекам высших медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность журнала составляет четыре раза в год, объем 70 стр.

Журнал предназначен как для научно-медицинской общественности, так и для широкого круга читателей: преподавателей медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения.

«Вятский медицинский вестник» адресован не только профессионалам, он будет интересен и молодым специалистам, только начинающим свой путь в практической или научной медицине. В журнале много места отводится материалам обучающего и справочного характера, публикуются лекции и теоретические обзоры по актуальным проблемам клинической медицины ведущих ученых-специалистов Кировской государственной медицинской академии и других вузов России. На его страницах рассматриваются новые направления развития медицины, эффективные методы диагностики и лечения широкого круга заболеваний у детей и взрослых. Помимо этого журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, медицинской психологии, социологии, по гигиене, по вопросам этики, духовности, а также по истории медицины Волго-Вятского региона.

Авторам, желающим опубликовать свои материалы в нашем журнале, рекомендуем принять во внимание следующие сведения.

1. Редакция ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в «Вятский медицинский вестник», должны соответствовать «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»*. Статьи, не отвечающие «Единым требованиям…», по правилам нашего журнала не принимаются к печати.

2. Журнал «Вятский медицинский вестник» является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

3. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете или CD-диске с распечаткой на бумажном носителе в одном экземпляре, оформленной согласно пп. 2, 4 и 6–8.

4. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь направление, заверенное печатью учреждения, в котором выполнена работа (с визой руководителя или уполномоченного лица с экспертным заключением о возможности опубликования). В случае, если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой. Всем авторам надлежит подписать экземпляр статьи, расшифровав Ф.И.О. Ставя свои подписи под статьей, авторы передают права на издание рукописи редакции журнала.

5. Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

6. Авторов просим придерживаться следующих правил:

а) рукопись печатайте через один интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор Microsoft Word 97, 2000 или XP), шрифт Times New Roman размером 14;

б) заголовок статьи оформляйте следующим образом:

– УДК,

– инициалы и фамилии авторов,

– название статьи,

– название учреждения, где выполнялась работа;

в) текст статьи должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций до 15 страниц, оригинальных – до 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы;

г) список литературы оформляйте в соответствии с требованиями п. 8;

д) после списка литературы обязательны (на русском и английском языке) инициалы и фамилии авторов, полное название статьи, название организации, резюме статьи размером 150–200 знаков и ключевые слова;

е) на последней странице файла необходимо представить сведения об авторах (Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, место работы, должность, почтовый адрес, номер телефона и e-mail);

ж) все разделы статьи тщательно выверите, на дискете или CD-диске запишите только конечную версию рукописи;

з) дайте файлу понятное название (по фамилии первого автора), укажите на наклейке дискеты или упаковке CD-диска название файла.

7. Библиографическое описание литературных источников в списке литературы приводится в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 – 2008 «Библиографическая ссылка». В тексте статьи цифровые ссылки на литературные источники даются в строгом соответствии со списком литературы (в алфавитном порядке) и заключаются в квадратные скобки. В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах – не более 60 источников. Выполнение перечисленных требований и следование приведенным ниже примерам оформления пристатейного списка исключит вмешательство редакции журнала в авторский оригинал и сократит срок опубликования рукописи.

Примеры библиографического описания источников в списке литературы:

а) Книга одного автора:

1. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений. М.: Изд-во Дом МСП, 2001. 1120 с.

2. *Скулачев В.П.* Кислород и явления запрограммированной смерти. М., 2000. 48 с.

б) Книга двух, трех авторов:

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. 252 с.

2. *Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.

в) Книга четырех и более авторов:

1. Основы научных исследований: Учебник для вузов / В.И. Крутов [и др.]. – М.: Высшая школа, 1989. 400 с.

2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский [и др.]. Челябинск, 2000. 167 с.

г) Статьи из книг, журналов, сборников:

1. *Лаптева Е.Н., Рощин В.И., Султанов В.С.* Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клиническое питание. 2007. № 3. С. 28–32.

2. *Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н.* Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии // Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского совещания. Пущино, 2001. С. 19–20.

3. *Трифонова О.Ю., Хазанов В.А.* Регулятор энергетического обмена «Кардиохит» в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. С. 114–119.

д) Иностранные издания:

1. *Lin M.T., Beal M.F.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Nature. 2006. Vol. 443. P. 787–795.

2. *Pengelly A., Bone K.* The constituents of medicinal plants: an introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicine. Wallingford: Allen & Unwin, 2004. 184 p.

е) Диссертации, авторефераты:

1. *Мазина Н.К.* Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.

ж) Ссылки на электронные ресурсы:

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/whr/2008/whr08_ru.pdf (Дата обращения: 15.05.2009).

2. *Иванова А.Е.* Проблемы смертности в регионах Центрального федерального округа //Социальные аспекты здоровья населения. 2008. [Электронный ресурс]. № 2. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/ (Дата обращения: 19.09.2009).

8. В качестве иллюстраций к статье принимаются черно-белые фотографии в электронном виде (формат tiff или jpeg с разрешением до 600 dpi), включенные в файл статьи как целый внедренный объект. Графический материал в виде диаграмм и графиков должен быть подготовлен для черно-белой печати, серые и черные заливки следует заменить на косую, перекрестную или иную штриховку. Все буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими. Нумерация рисунков последовательная в соответствии с порядком упоминания в тексте.

Рукописи направляйте по адресу: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская государственная медицинская академия, редакция журнала «Вятский медицинский вестник», ответственному секретарю Мазиной Н.К.

На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, сведения о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем Вас к публикации перечисленной информации на страницах нашего журнала в виде статьи, доклада или рекламы.

Тарифы на размещение рекламного материала:

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.
1/1 210*280мм (А4)	2500
1/2	2000
1/4	1000
1/8	500
1/16	250
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см

Мнение редакции и авторов может не совпадать.

Формат 60x84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл.п.л. 7,67. Тираж 200. Заказ 1201.

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610000, г. Киров, Динамовский пр., 4
www.printkirov.ru