Международная Объединенная Академия Наук

Научный диалог: Вопросы медицины

Сборник научных трудов

по материалам
XVII международной научной конференции

15 декабря 2018 г.

SCIENCEPUBLIC

Санкт-Петербург 2018

УДК 61
ББК 5

Н34

Научный диалог: Вопросы медицины. Сборник научных трудов, по материалам международной научно-практической конференции 15.12.2018 г. Изд. ЦНК МОАН, 2018. - 44с.

SPLN 001-000001-0376-MQ
DOI 10.18411/spc-15-12-2018
IDSP spub-15-12-2018

В сборнике научных трудов собраны материалы из различных областей научных знаний. В данном издании приведены все материалы, которые были присланы на XVII международную научно-практическую конференцию **Научный диалог: Вопросы медицины**

Сборник предназначен для научных работников, преподавателей, аспирантов и студентов.

Все материалы, размещенные в сборнике, опубликованы в авторском варианте. Редакция не вносила коррективы в научные статьи. Ответственность за информацию, размещенную в материалах на всеобщее обозрение, несут их авторы.

Информация об опубликованных статьях будет передана в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и наукометрическую базу SPINDEX

Электронная версия сборника доступна на сайте ЦНК МОАН. Сайт центра: conf.sciencepublic.ru

УДК 61
ББК 5

SPLN 001-000001-0376-MQ

<http://conf.sciencepublic.ru>

Содержание

РАЗДЕЛ I. МЕДИЦИНА	4
Абселямов Д.Р. Диагностика на основе информационных технологий.....	4
Беляева В.А. Суточная динамика частоты вызовов скорой медицинской помощи к пациентам со стенокардией.....	6
Будник А.Ф., Пшукова А.А. Динамика структуры простаты человека в постнатальном онтогенезе	9
Быстрыкова М.А., Кошкин С.А., Толкунова Е.Н. Измерение концентрации лигандов AhR в тканях больных раком толстой кишки с использованием люциферазного репортера.....	12
Волкодав О.В., Зинченко С.А., Корсунская Л.Л., Пилипенко Е.Б. Факторы риска прогрессирующей вентрикуломегалии у недоношенных новорожденных в нейрохирургической практике.....	13
Дубов В.С., Курындина И.А., Цыганков М.А. Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с Остеоартрозом.....	19
Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Сравнительная характеристика прогрессирования ретинопатии недоношенных согласно сезонным периодам. (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)	23
Поселюгина О.Б., Потовина Ю.А. Клинический разбор больного со множественной миеломой, протекающей с поражением почек.....	32
Руина О.В., Борисов В.И., Жукова О.В., Елисеева Т.И., Конышкина Т.М., Зайцева Е.И., Коннова М.А., Сорокин Е.А., Ивкова Ю.В., Мельниченко О.В., Борисова Д.А., Иванова О.М., Дудкина Ю.А., Козлова Е.А., Пономарева А.А. Клинико-экономические особенности антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей.....	35
РАЗДЕЛ II. ФАРМАЦЕВТИКА	38
Юдина Д.В., Алексеев В.К., Скепка Х.И., Клочкова Э.С. , Дворник Е.В., Алексеев К.В. Стандартизация и исследование технологических характеристик фармацевтической субстанции флударабина	38

РАЗДЕЛ I. МЕДИЦИНА

Абселямов Д.Р.

Диагностика на основе информационных технологий

Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии

doi:10.18411/spc-15-12-2018-01

idsp: spub-15-12-2018-01

Научный руководитель: Абдуманонов А.А.

Аннотация

В данной работе представлены работы поддержка принятия диагностических решения на основе информационных технологий в медицинских информационных системах с использованием базы данных и базы знаний.

Ключевые слова: диагностики заболеваний, интеллектуализация, медицинские информационные системы, базы данных, базы знаний, поддержка принятия диагностических решений.

Информационно-коммуникационные технологии развиваются и в сфере медицины и решение его самих главных проблемы диагностики заболеваний. Медицина информационно зависимая деятельности, и она всегда собирают информации, обрабатывают и создают конечную информацию для решения задач связанную медициной (диагноз и соответствующие тактика лечение). Данный момент многие развитых странах занимаются автоматизация диагностики или интеллектуализации получения диагностических решений иными словами системы поддержки принятия врачебных решений. Существуют различные подходы создания медицинских системы поддержки принятия врачебных решений, например, экспертные системы (ЭС), которые занимаются решением задач, требующих нестандартного подхода [1, с. 75-80; 2, с. 7-12].

Формализация это основа логических систем представления знаний которые лежит понятие формальной логической системы. Создание ЭС невозможно без формализации медицинских данных и их электронного ведения в виде электронных истории болезни (ЭИБ). Формализация медицинских данных приведет не только к получению диагностических решений но и экономия оформления медицинского записок (осмотров) делая их читаемое, разборчивые а ЭИБ даёт возможность повторного использования ценных данных для оказания экстренного, качественного и эффективного оказания медицинской помощи населению.

В основу построения системы поддержки принятия врачебных решений предложено положить концепцию формализации медицинских знаний, основанную на едином представлении различных профессиональных методик диагностики и назначений совокупностью множеств характеристик процесса оказания медицинской помощи. Медицинские знания представляются как наборы равнозначных объектов с определяемыми отношениями между ними, концепция предполагает независимость формы представления знаний от их содержания и основана на предлагаемых совокупных оценках значений параметров состояния пациентов [4, с. 23-25].

Сегодня в разных ЭС используются различные алгоритмы и модели поддержки принятия врачебных решений которые основаны на медицинских знаниях [3, с. 67-72]. Медицинские знания совокупность связанных

медицинских данных пациентов дающие единое и различное похожие диагнозы заболевание. Их моно составами виде таблиц которой по строкам откладываются симптомы Sp_j $j=1,n$, а по столбцам заболевания Sn_i $i=1,n$, туда можно добавит лабораторные и инструментальные данные. Соответствие симптомов и заболеваний отмечено произвольным образом. В нашем случае 0 соответствует отсутствию симптома, 1- его наличию. Таким образом, получается матрица, состоящая из векторов-симптомов. Эту матрице можно показать как портрет заболевания и в любом языке программирование можно описывать выбор наиболее вероятного заболевания посредством сравнения заданных пользовательского вектора и векторов-заболеваний. Для реализации представления объектов области диагностики заболевания в виде векторов использовались массивы. Ассоциативный контейнер позволяет представить базу знаний в виде «ключ-значение», или в случае рассматриваемой задачи «заболевание-вектор симптомов». Кроме того, использование массива позволяет сделать возможным поиск и упорядочивание по ключу. Массив позволяет использовать встроенные функции для описания присваивания значения или поиска элемента, что удобно при большом объеме значений.

В ходе выполнения программы, помимо заполнения пользовательского вектора в цикле, в еще одном цикле производится скалярное перемножение векторов заболевания и пользователя. В итоге каждому обращенному пользователю в соответствии будет ставиться набор параметров: вектор симптомов, вектор-результат скалярного умножения, а так же функция вывода наиболее вероятной болезни. Поэтому целесообразно создать новый типа данных, включающего в себя этот набор параметров. Реализация данного программирование показала хорошие результаты при тестировании, которые соотносятся с теоретическими данными. Система поддержки принятия врачебных решений должна функционировать даже при условиях неполной определенности. Всегда существует возможность введения любых правил в систему, способную работать с неполной информацией; тогда результат работы программы будет зависеть от частоты проявления определенных характеристик, если не было введено пороговое значение.

Предложена модель представления медицинских знаний в виде таблицы значений, основанной на понятиях «отсутствие/наличие симптомов». Программное реализовано поиск заболевания на основании сравнения пользовательского вектора с заданными векторами-симптомами. В ходе тестирования ситуации с использованием неполных входных данных, а так же применения качественной оценки каждого симптома при постановке диагноза получены хорошие результаты, что свидетельствует в пользу выбранной модели представления данных.

1. Абдуманов А.А. Математическое моделирование медицинских информационных систем для интеллектуализации диагностики и лечения // Научно –технический журнал ФерПИ. –Фергана. 2017. –Т 21. –№ 2. –С.75–80.
2. Абдуманов А.А. Проектирование база данных для медицинских информационных систем // Научно–технический и информационно–аналитический журнал ТУИТ. –Ташкент.2015. –№4 (36). – С.7–12.
3. Егорова Ю. В. Информационная система поддержки принятия лечебно-диагностических решений на основе формализации профессиональных знаний // Вестник УГАТУ = Vestnik UGATU. 2007. . – С. 67-72.
4. Гончарова А.Б., Сергеева Е.И. Система поддержки принятия решений в медицине для диагностики заболеваний // Инновации в науке: научный журнал. – № 1(62). – Новосибирск., Изд. АНС «СибАК», 2017. – С. 23-25.

Беляева В.А.

Суточная динамика частоты вызовов скорой медицинской помощи к пациентам со стенокардией

Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра "Владикавказский научный центр Российской академии наук" (Россия, Владикавказ)

doi:10.18411/spc-15-12-2018-02

idspr: spub-15-12-2018-02

Введение. Стенокардия возникает вследствие острой недостаточности кровоснабжения миокарда и является самой частой формой ишемической болезни сердца. В результате «ишемического каскада» в миокарде нарушается ионное равновесие, избыточно накапливаются недоокисленные метаболиты, снижается синтез АТФ. Эти процессы вызывают дисфункцию миокарда, изменения сегмента ST и зубца T, в финале развивается болевая реакция в виде приступа стенокардии. Это хроническая инвалидизирующая патология сердца, способная вызывать развитие сердечной недостаточности и инфаркта миокарда. Частота возникновения стенокардии резко возрастает с возрастом, она встречается почти у 50% пациентов ИБС. По свидетельству Европейского кардиологического общества данная патология является главной причиной смерти лиц старше 45 лет в европейских странах, а наивысшая смертность фиксируется в России. Более 20% лиц старшего возраста имеют этот диагноз. По данным ГНИЦ ПМ, в РФ более 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стенокардию [1]. К общеизвестным факторам риска развития стенокардии относят пожилой возраст, дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушения в системе гемостаза, избыточную массу тела, гиподинамию и другие. Исследование циркадианной ритмики частоты возникновения приступов стенокардии, имеет большое значение для предупреждения их возникновения. В процессе анализа суточной динамики важно также учитывать сезонную специфику.

Цель исследования. Изучить циркадианную частоту обращаемости пациентов со стабильной стенокардией за скорой медицинской помощью.

Материалы и методы. Анализировали карты вызовов станции скорой медицинской помощи (СМП) г. Владикавказа в зимний, весенний, летний и осенний периоды к пациентам с жалобами на боль в груди ангинозного характера, имеющих в анамнезе диагноз ИБС, стабильную стенокардию I-II ФК. Зафиксировано 1034 вызова СМП, в том числе 602 вызова к женщинам, 432 – к мужчинам. Средний возраст пациентов составил 68 лет (ДИ 67,1-68,8). Оценивали динамику вызовов СМП в течение суток, как по всему массиву данных, так и в разные сезоны. Статистический анализ данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Вычисляли описательные статистики по всему массиву данных, по сезонам и таблицы частот. Критический уровень значимости принимали $<0,05$.

Результаты. Установлено, что среднесуточная обращаемость пациентов со стабильной стенокардией за скорой медицинской помощью $5,8 \pm 0,3$ чел/сут (95% ДИ 5,2; 6,5). Анализ 12-часовых интервалов суточной динамики частоты вызовов СМП показал, что по всему массиву данных она составляет 45,9 % от всех вызовов в интервале от 6 до 18 часов и 54,1% в интервале от 18 до 6 часов независимо от пола. У женщин обращаемость за СМП выше, чем у мужчин: $3,4 \pm 0,2$ (95% ДИ 2,9; 3,8) против $2,4 \pm 0,1$ (95% ДИ 2,1; 2,7) независимо от сезона. Соответственно распределение частоты

вызовов СМП у женщин – 58,7%, у мужчин – 41,3%. Как видно из рисунка 1, в период с 06 до 18 часов, как женщины, так и мужчины чаще вызывают СМП.

Рис. 1. Частота вызовов СМП к пациентам со стенокардией в соответствии с 12-часовыми интервалами

Для более детального анализа мы исследовали 6-часовые интервалы частоты вызовов СМП. Установлено, что максимальная частота вызовов СМП по поводу стенокардии приходится на временной интервал с 6 до 12 часов независимо от пола и составляет 36,1% от всех вызовов в течение года у женщин и 33,7% у мужчин ($p < 0,05$) (рис. 2). Минимальная обращаемость пациентов со стабильной стенокардией за медицинской помощью фиксируется с 12 до 18 часов (19,0% – мужчины, 18,8% – женщины).

Рис. 2. Частота вызовов СМП к пациентам со стенокардией в соответствии с 6-часовыми интервалами

В ряде работ [1, 2] приведены данные о циркадианной активности в отношении учащения приступов стенокардии в утренние часы, что согласуется с полученными нами данными. Отмечено, что циркадианная картина более выражена для стенокардии напряжения, причем лечение нитратами, блокаторами кальциевых каналов и бета-блокаторами не влияет циркадианную ритмику возникновения приступов стенокардии с пиком в утренние часы [3, 4, 5]. В центровом исследовании шести европейских стран показано, что 50% приступов стенокардии происходит в течение 6 часов после пробуждения, а 74% связаны с возможными внешними триггерами (физическая активность или гнев) [6].

Анализ вызовов СМП в разные сезоны показал, что максимальное число среднесуточных вызовов СМП фиксируется в зимний период ($7,1 \pm 0,5$), минимальное – в летний ($4,8 \pm 0,7$). В весенний и осенний периоды – $6,0 \pm 0,5$ и $5,2 \pm 0,5$ соответственно. Сезонный характер циркадианных вариаций частоты вызовов СМП представлен на рисунке 3. В циркадианной динамике частоты вызовов СМП в разные сезоны, за исключением летнего сезона, по-прежнему преобладает временной интервал с 6 до 12 часов, причем максимальная частота вызовов фиксируется весной (43,4%) и зимой (36,1%).

Рис. 3. Сезонная частота вызовов СМП к пациентам со стенокардией в соответствии с 6-часовыми интервалами, (* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – уровни значимости в пределах временных интервалов)

Рис. 4. Сезонная частота вызовов СМП у женщин (1) и мужчин (2) в соответствии с 6-часовыми интервалами

Однако присутствуют и сезонные отличия, в частности в летний период пик вызовов (30,6%) приходится на временной интервал с 18 до 24 часов, вероятной причиной чему может служить ухудшение самочувствия пациентов вследствие

высоких среднесуточных температур. Осенью наиболее опасным в отношении возникновения приступа стенокардии является временной интервал с 12 до 18 часов – 27,9%, хотя для других сезонов в этом временном интервале наблюдается минимальное число вызовов СМП.

Дальнейший гендерный анализ циркадианной динамики частоты вызовов СМП в зависимости от сезона показал, что наряду с общим трендом есть и специфические отличия в зависимости от пола (рис. 4). У женщин во всех сезонах на лидирующих позициях по частоте вызовов СМП присутствует интервал с 6 до 12 часов (27,2-41,2% от всех вызовов). У мужчин пик вызовов СМП приходится на весну во временном интервале с 6 до 12 часов ($p < 0,001$) – 46,8%.

Наименьшая частота вызовов СМП у женщин фиксируется во временном интервале с 12 до 18 часов в зимний и летний сезоны (15%-18%), у мужчин – в весенний и летний сезоны (9,0%-14,9%). Летом с 18 до 24 часов, как у мужчин, так и у женщин со стенокардией растет обращаемость за медицинской помощью (33,0% и 28,9% соответственно).

Выводы. В суточной динамике частоты вызовов СМП к пациентам со стабильной стенокардией в течение года присутствует пик во временном интервале с 6 до 12 часов. В летний период обращаемость пациентов за медицинской помощью растет в интервале с 18 до 24 часов,

Наиболее благоприятным в отношении снижения частоты возникновения приступов стенокардии является временной интервал с 12 до 18 часов: у женщин – в зимний и летний сезоны, у мужчин – в весенний и летний сезоны.

1. Hausmann D., Lichtlen PR, Nikutta P. et al. Circadian variation of myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. *Chronobiol Int.* 1991;8(5):385-98.
2. Rocco MB, Barry J, Campbell S, et al. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1987 Feb;75(2):395-400.
3. Deedwania PC, Carbajal EV. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am J Cardiol* 1990;65:1090–1096.
4. Parmley WW, Nesto RW, Singh BN, et al. Attenuation of circadian patterns of myocardial ischemia with nifedipine GITS in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1380–1389.
5. Taylor CR, Hodge EM, White DA. The circadian rhythm of angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17(Suppl 1):S43-S45.
6. Willich SN, Kulig M, Müller-Nordhorn J. European survey on circadian variation of angina pectoris (ESCVa) in treated patients. *Herz.* 2004 Nov;29(7):665-72.

Будник А.Ф., Пшукова А.А.

Динамика структуры простаты человека в постнатальном онтогенезе

*Кабардино-Балкарский государственный университет
(Россия, Нальчик)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-03

idsp: spub-15-12-2018-03

По мере роста мальчика и становления мужчины в предстательной железе происходят значительные морфологические и функциональные изменения. Учёные-морфологи во всем мире изучали ее в период пре- и постнатального развития, пытаясь выяснить причины морфологических изменений, однако имеется необходимость в продолжении исследования. В возрастной динамике требуют дальнейшего изучения сведения о становлении, развитии, росте и инволюции простаты [1, 2, 3].

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы является одной из самых частых патологий у мужчин пожилого и старческого возраста. Этиология и патогенез этой нозологии до сегодняшнего дня окончательно не установлены [4, 5], но ясно, что искать ответы на эти вопросы необходимо в закономерностях возрастной динамики структурных элементов органа. Поэтому требуются исследования гистоархитектоники простаты в возрастной эволюции и при её патологии [6, 7].

Цель исследования – изучить динамику структурных параметров предстательной железы человека в процессе онтогенеза.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 150 простат. Брали железу от мужчин, умерших в результате заболеваний, не связанных с патологией мочевыделительной и половой систем.

Исследуемый материал группировали в соответствии со схемой возрастной периодизации онтогенеза человека [8]: 1 – новорожденные (1-10 дней); 2 – дети первого грудного возраста (11 дней-2 месяца); 3 – дети второго грудного возраста (3-5 месяцев); 4 – дети третьего грудного возраста (6-12 месяцев); 5 – дети раннего возраста (1-3 года); 6 – дети первого детства (4-7 лет); 7 – дети второго детства (8-12 лет); 8 – дети подросткового возраста (13-16 лет); 9 – юношеский возраст (17-21 год); 10 – первый период среднего возраста (22-30 лет); 11 – второй период среднего возраста (31-40 лет); 12 – зрелый возраст (41-60 лет); 13 – пожилой возраст (61-74 года); 14 – старческий возраст (75-80 лет); 15 – долгожители (81-90 лет и старше).

Структура и роль трёх зон простаты разные, так же как и их гистогенетические источники: центральная часть - периуретральная (краниальная железа), развивается из вольфовых (мезонефральных) протоков, периферическая часть – из уrogenитального синуса и называется «собственно железой». В соответствии с этим, каждую простату разделяли на периферическую, переходную и центральную зоны. Причем, гистологических и морфометрических различий в строении соответствующих зон правой и левой долей не найдено.

Кусочки, вырезанные из трёх зон заливали 10% нейтральным формалином, забуференным по Лилли, использовали парафиновую проводку. Гистологические срезы, толщиной 5-7 мкм красили гематоксилин-эозином с обзорными целями, стромальные компоненты выявляли окраской по ван Гизон и Маллори, аргирофильные волокна – импрегнацией серебром по Бильшовскому.

Для подсчета соотношений паренхимы и стромы использовали стереометрическую окулярную сетку и метод, предложенный в 1984 году Г.Г. Автандиловым.

Статистическую обработку материала проводили методом вариационной статистики. Достоверность различия средних показателей сравниваемых возрастных групп оценивали по критерию Стьюдента.

Органометрическое исследование. Форма простаты имеет индивидуальные отличия, но отмечаются и возрастные тенденции: округлая железа самый частый вариант - 95 случаев (63%), форма каштана – в 46 случаях (31%) и овальная – в 9 случаях (6%). В первые четыре возрастных периода (у мальчиков от рождения до года) все железы имели форму шара, овальная (вытянутая в косо-продольном направлении) железа обнаруживается в промежутке от 1 до 40 лет, каштановидная форма является преобладающей от 41 до 86 лет.

В первые три года масса простаты прирастает медленно и увеличивается за этот период в 2,75 раза. Затем темпы роста несколько снижаются и за следующие три года - с 4 до 7 лет отмечается прирост в 2,1 раза, а к 12 годам – в 7,75 раза по сравнению с

исходной. С 13 лет начинается заметный быстрый рост, который приводит к увеличению массы простаты к 21 году в 23,1 раза по сравнению с исходными показателями. Далее эти цифры почти не меняются с 22 до 74 лет. С периода старческого возраста (с 75 лет) начинается регресс, который выражается в уменьшении массы органа долгожителей на 10% по сравнению с показателями предыдущего возрастного периода.

Функциональная активность простаты зависит от содержания железистого паренхиматозного элемента. Мы обнаружили ожидаемое минимальное количество желёз у новорожденных мальчиков с постоянным, иногда волнообразным, повышением показателя к возрасту 22-30 лет, причем в периферической зоне максимальный показатель достигается к 17 годам, в переходной – к 22 годам, а в центральной – к 31 годам. Что, в координационной связи с остальными показателями паренхимы органа (высота эпителия и просвет желез) говорит, с высокой степенью вероятности, об отставании роста других компонентов простаты в юношеском и молодом возрасте и приоритетном развитии именно желёз.

Среди структур стромы органа основные компоненты соединительнотканые волокна и гладкомышечные клетки, их процентная доля значительно варьирует на протяжении жизни человека. В структуре периферической и центральной зон максимальное количество стромальных компонентов определяется в старческом возрасте (75-80 лет), минимальное - 1 детей первого детства (4-7 лет). В транзитной зоне соединительная ткань составляет минимальную долю в возрасте 1-3 года.

Максимальное количество гладких миоцитов во всех трех зонах выявляется у новорожденных мальчиков. Минимальные показатели пришлись на периоды значительного снижения функциональной активности, т.е. выявлены в старческом возрасте. Изменения содержания гладкомышечных клеток находятся в сложноподчиненной взаимосвязи с другими структурными компонентами органа. Относительное уменьшение доли миоцитов в периоды наибольшей функциональной активности железы создают структурную основу для нарушения эвакуации секрета с последующим его накоплением, а затем и образованием так называемых «псаммомных телец».

Внешний вид капсулы и её толщина в онтогенезе разнится весьма значительно и изменения происходят в некоторых возрастных периодах резкие волнообразные, что связано не только с изменением ее клеточно-волокнутого состава, но и с кровенаполнением ткани и является показателем значительной индивидуальной вариабельности признака.

Выводы

Развитие простаты происходит на всех этапах постнатального онтогенеза, подчиняясь общебиологическим закономерностям и имея при этом индивидуальные особенности. На всех этапах жизни отмечаются различия в морфометрических показателях структурных элементов центральной, переходной и периферической зон, именно в этих различиях и кроется, вероятно, морфологическая основа развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы, заболевания весьма распространенного среди мужчин пожилого и старческого возраста.

1. Лугин Т.А., Троценко Б.В. Органомодулирующая функция мезенхимы в формировании микроциркуляторного русла предстательной железы плодов человека // Морфология. – 2007. – Т.131. – №3. – С.79-80.

2. Будник А.Ф., Урусбамбетов А.Х., Богатырёва О.Е. Морфология стромы простаты человека и её динамика в постнатальном онтогенезе // Морфологические ведомости. – 2011. – № 4. – С. 19-22.
3. Будник А.Ф., Урусбамбетов А.Х., Богатырёва О.Е., Нерсисян Н.А. Паренхима простаты в возрастном аспекте // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 3 (23). – С. 70-73.
4. Berry Stephen J., Coffey Donald S., Stramberg John D. Effect of age, castration and testosterone replacement on the development and restration of canine behind prostatic hyperplasia // Prostate., 1986. – 9. – №3. – P.295-302.
5. Киреев А.Ю. О взаимосвязи мужской сексуальности с развитием и течением доброкачественной гиперплазии предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 21с.
6. Будник А.Ф. Морфофункциональная характеристика простаты человека в постнатальном онтогенезе автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2012 – 23с.
7. Будник А.Ф., Богатырёва О.Е., Пшукова Е.М. Сравнительная характеристика структуры простаты детей грудного возраста и взрослых мужчин // Науковий вісник НУБіП України. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва. – 2013. – № 188-1. – С. 79-85.
8. Морфология человека / под ред. Б.А. Никитюка и В.П. Чтецова – 2-е изд. – Москва: Изд. Моск.Универс, 1990. – С.18.

Быстрыкова М.А., Кошкин С.А., Толкунова Е.Н.

Измерение концентрации лигандов AhR в тканях больных раком толстой кишки с использованием люциферазного репортера

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
цитологии Российской академии наук
(Россия, Санкт-Петербург)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-04

idsp: spub-15-12-2018-04

Ключевые слова: Рецептор ароматических углеводов, рак толстой кишки, НЕК293Т-AhR-luc, полициклические ароматические углеводороды, тест-система с использованием люциферазного репортера, содержащего XRE.

Введение

Лигандами рецептора ароматических углеводов (AhR) являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) эндогенного (метаболиты триптофана и др.) и экзогенного (ксенобиотики и другие поллютанты) происхождения, которые могут проявлять как активирующую, так и антагонистическую активность. В настоящее время большое внимание посвящено роли AhR и его лигандов в канцерогенезе и исследованию их в качестве потенциальной лекарственной мишени при терапии рака. Агонисты AhR усиливают рост клеток рака толстой кишки и желудка, но ингибируют пролиферацию клеток при опухолях поджелудочной железы. Таким образом, важно учитывать суммарное влияние лигандов на активность сигнального пути AhR. Для оценки активности данного сигнального пути в различных биологических жидкостях нами была создана люциферазная репортерная клеточная линия НЕК293Т-AhR-luc.

Материалы и методы исследования

В исследовании использовались образцы аденокарциномы толстой кишки (АТК), полученные в ходе хирургического удаления опухоли и прилегающей нормальной ткани 11 пациентов. Также использовалась кровь этих пациентов и кровь людей, не страдающих этим заболеванием. Клеточная линия была создана на основе линии НЕК 293Т, в которую была интегрирована конструкция, содержащая минимальный промотор, XRE (xenobiotic response element) и ген люциферазы.

Культивирование клеток проводилось по стандартной методике в среде DMEM, содержащей 10% FBS. Для калибровки линии использовали FICZ. Оценивали

жизнеспособность клеток методом МТТ. Люциферазный анализ проводился согласно протоколу Luciferase Assay Systems (Promega). При анализе активности AhR в среде культивирования добавляли 10% образца (крови или лизата ткани).

Результаты и обсуждение

Концентрация ПАУ выше в крови людей больных АТК, чем в крови здоровых людей в 86% случаев. Однозначной разницы между концентрациями ПАУ в опухолевой ткани и прилежащей здоровой слизистой толстого кишечника не обнаружено, однако, с увеличением степени злокачественности заболевания (согласно классификации TNM) наблюдается общее понижение количества ПАУ как в опухолевой, так и в прилежащей здоровой ткани.

Клеточная линия HEK293T-AhR-luc позволяет оценить общий лиганд-зависимый токсический и терапевтический ответ, может служить для дальнейшей разработки новых противоопухолевых агентов.

1. J.U. Kolluri S.K., Safe, S., Role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as an anti-cancer drug target, Archives of Toxicology, 91 (2017) 17.
2. W. Bock Karl, Human and rodent aryl hydrocarbon receptor (AHR): from mediator of dioxin toxicity to physiologic AHR functions and therapeutic options, Biological Chemistry, 2017, pp. 455.
3. X. Che, W. Dai, Aryl Hydrocarbon Receptor: Its Regulation and Roles in Transformation and Tumorigenesis, Current Drug Targets, 20 (2019) 1-10.

Волкодав О.В., Зинченко С.А., Корсунская Л.Л., Пилипенко Е.Б.
Факторы риска прогрессирующей вентрикуломегалии у недоношенных
новорожденных в нейрохирургической практике

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского»
(Россия, Симферополь)

doi:10.18411/spc-15-12-2018-05

idsp: spub-15-12-2018-05

Аннотация

В статье рассмотрены сопутствующие гидроцефалии экстракраниальные факторы внутричерепной гипертензии у недоношенных новорожденных. Зависимость нарушения оттока ликвора из полости черепа с прогрессирующей вентрикуломегалией отмечена при респираторном дистресс-синдроме, гемодинамически значимом открытом артериальном протоке и овальном отверстии. Это позволило нам предложить в клиническую практику аббревиатуру «соматически ассоциированный гидроцефальный синдром» с обоснованием нейрохирургической тактики.

Ключевые слова: вентрикуломегалия, недоношенные новорожденные

Abstract

The article deals with concomitant hydrocephalus extracranial factors of intracranial hypertension in premature infants. The dependence of the violation of the outflow of liquor from the skull cavity with progressive ventriculomegaly was noted in respiratory distress syndrome, hemodynamically significant open arterial duct and oval opening. This allowed us to offer in clinical practice the abbreviation "somatically associated hydrocephalic syndrome" with the justification of neurosurgical tactics.

Keywords: ventriculomegaly, premature infants

Интенсивное развитие новых медицинских технологий позволило улучшить выхаживание недоношенных новорожденных (НН). При этом особую актуальность приобретают вопросы влияния морфофункциональной незрелости и сопутствующей патологии на развитие мозговой дисфункции с риском прогрессирующей вентрикуломегалии (ВМ) у НН и необходимостью дифференцированного нейрохирургического подхода в условиях проведения длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1-18]..

Цель исследования состояла в изучении факторов риска прогрессирующей ВМ у НН разных сроков гестации и их влияния на продолжительность ИВЛ с обоснованием нейрохирургической тактики.

Материал и методы. Собственный материал включал 300 НН с ВМ разной степени выраженности, 164 (54,7%) мальчика и 136 (45,3%) девочек с глубиной архивного поиска 15 лет.. Сочетание морфофункциональной незрелости, дыхательной недостаточности и сопутствующей патологии объясняет тот факт, что всем детям проводилась длительная ИВЛ (табл. 1).

Всем детям проводилась нейросонографии (НСГ) на аппарате My Lab Five с оценкой мозгового и системного кровотока по данным доплерографии. При прогрессирующей ВМ выполнялась компьютерная томография (КТ).

Таблица 1

Соматическая патологии у недоношенных детей с ВМ на ИВЛ

Соматическая патология	НН (n=300)
РДС + пневмония	272 (90,7%)
Открытое овальное отверстие (ООО)	73 (24,3%)
Открытый артериальный проток (ОАП)	157 (52,3%)
Некротический энтероколит (НЭК)	8 (2,7%)
Легочное кровотечение	6 (2,0%)
Аномалия легочных сосудов	7 (2,3%)
Патология почек	6 (2,0%)
Внутриутробные инфекции	20 (6,7%)
Церебральная ишемия	176 (58,7%)

При прогрессировании ВМ с внутричерепной гипертензией у НН были проведены этапные нейрохирургические операции: 145 вентрикуло-субгалеальных дренирований, 94 вентрикуло-субарахноидальных стентирований (ВСС), 23 вентрикуло-перитонеальных шунтирований (ВПШ) и у 5 НН установлен резервуар Омауо (табл.2)..

Таблица 2

Выполненные операции у недоношенных детей с ВМ

Название операций	Недоношенные дети (n=165)
Субгалеальное дренирование	145
Вентрикуло-субарахноидальное стентирование	94
Вентрикуло-перитонеальное шунтирование	86
Резервуар Омауо	5
Наружное дренирование по Арндту	-

Всем детям осуществлялся мониторинг жизненно важных показателей с поддержкой SaO₂ выше 90% и контролем газов крови. Комплекс интенсивной терапии для НН включал режим кювеза с обеспечением адекватной температуры, влажности и звукоизоляции, зондовым и парентеральным питанием. Проводилась профилактика сурфактантной недостаточности и РДС с введением курсуфа по принятым стандартам,

выключение гемодинамически значимого ОАП, профилактическое введение витамина К1, синдромальная коррекция.

Результаты

При проведении клинического анализа, для оценки риска возникновения постгеморрагической гидроцефалии, мы использовали классификацию перинатальных кровоизлияний (ПИВК) по Papile L.A. et al. [11].

ПИВК 1- II степени первоначально выявлено у 180 НН, что составило 60 % от всех недоношенных детей с развившейся ВМ. ПИВК III ст. были диагностированы у 74 (24,7%) НН, ПИВК IV ст. у 46 (15,3%) НН.

У всех НН с ПИВК III-IV степени при проведении КТ было верифицировано субарахноидальное кровоизлияние (САК): на УЗДГ индекс резистентности передней мозговой артерии (ИР ПМА) был выше 0,79. Для ПИВК 1- II степени САК было не характерно (ИР ПМА находился в возрастном диапазоне показателей нормы: 0,66 – 0,79).

При этом состояние всех НН оценивалось как тяжелое и крайне тяжелое с прогрессирующей ВМ на фоне легочной гипертензии и нарушения оттока ликвора. Данные наблюдения позволили нам выделить экстракраниальный уровень нарушения оттока ликвора и предложить термин «соматически ассоциированный гидроцефальный синдром» (САГиС) [17].

Нами было отмечено, что даже при восстановлении пассажа ликвора из желудочков в субарахноидальное пространство после стентирования, у НН сохранялась тенденция к прогрессированию ВМ до момента купирования легочной гипертензии (РДС, пневмония) или закрытия гемодинамически значимого ОАП. Для стабилизации прогрессирующей ВМ мы увеличивали кратность разгрузочных пункций субгалаеального кармана. Этапное вентрикуло-перитонеальное шунтирование было выполнено только у 23 НН с постконцептуальным возрастом больше 39 недель.

В этой связи, мы провели сравнительный анализ влияния ранней нейрохирургической коррекции прогрессирующей ВМ у НН на длительность проведения ИВЛ с учетом сроков гестации и массы тела ребенка

Для этого, всех НН мы разбили на 3 подгруппы по массе тела и соответствующему гестационному возрасту: (А) НН с экстремально низкой массой тела от 500 до 1000 грамм (<28 недель гестации); (Б) НН с массой 1000-1500 грамм (28 – 32 недели гестации); (В) НН с массой тела 1500-2500 грамм (33 – 37 недель гестации). (таб. 3).

Таблица 3

Длительность ИВЛ у недоношенных детей без операции

НН с ВМ, n = 135					
Масса тела (граммы)	Срок гестации (недель)	РДС - пневмония	ООО	ОАП	ИВЛ (недель)
500 – 1000 (n = 60)	<28	57	8	35	7,2
1001-1500 (n = 45)	28-32	33	5	26	4,6
1501-2500 (n = 30)	33-37	26	4	17	3,4

Для купирования ликворной гипертензии и санации ликвора у НН этой группы выполнялись разгрузочные вентрикулярные и люмбальные пункции.

Максимальная продолжительность ИВЛ отмечалась у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. При этом, из 60 НН с массой тела 500-1000 грамм (<28 недель гестации) РДС-пневмонии были диагностированы у 57 детей, ООО у

8 и ОАП у 35 детей; причем у 8 НН отмечалось сочетание ООО, ОАП и РДС-пневмонии. Средняя продолжительность ИВЛ в этой подгруппе НН составила 7,2 недели.

Из 45 НН с массой тела 1001 – 1500 грамм (28 – 32 недели гестации) РДС-пневмония была выявлена в 33 случаях, а гемодинамически значимый ОАП у 26 детей, включая 5 ООО. Длительность ИВЛ составила 4,6 недели.

Из 30 НН с массой тела 1501 – 2500 грамм (33 – 37 недель гестации) РДС-пневмония была отмечена в 26 случаях, а гемодинамически значимый ОАП только у 17 детей, но тоже в сочетании с ООО у 4 НН. Длительность ИВЛ в этой подгруппе НН составила 3,4 недели.

Уменьшение средней продолжительности ИВЛ с увеличением массы тела и гестации НН отражает, на наш взгляд, динамику восстановления параметров сердечной и сосудистой деятельности с уменьшением застойных явлений в малом круге. После ИВЛ выполнялась поддержка О₂ неинвазивной ИВЛ, носовой канюлей, маской и О₂-капюшоном для достижения парциального давления (Р_{ао2}) 50–70 мм рт.ст. у НН (50–80 мм рт.ст. у доношенных), или сатурацией О₂ 90–94% у НН (92–96% у доношенных новорожденных) до момента полного восстановления самостоятельного дыхания.

Характерно, что у НН с нейрохирургической коррекцией прогрессирующей ВМ (субгалеальное дренирование, вентрикуло-субарахноидальное стентирование и др.) нами было отмечено снижение средних показателей длительности ИВЛ по всем трем подгруппам (табл. 4).

Таблица 4

Длительность ИВЛ у недоношенных детей после операции

НН с ВМ, n = 165					
Масса тела (граммы)	Срок гестации (недель)	РДС - пневмония	ООО	ОАП	ИВЛ (недель)
500 – 1000 (n = 78)	<28	76	25	37	6,5
1001-1500 (n = 46)	28-32	45	17	22	3,8
1501-2500 (n = 41)	33-37	34	14	20	1,6

Так, у 78 НН с массой тела 500 – 1000 грамм (<28 недель гестации) было диагностировано 76 случаев РДС-пневмонии и 37 случаев ОАП в сочетании с ООО у 25 детей. Длительность ИВЛ, с учетом нейрохирургической коррекции ликворной гипертензии, составила 6,5 недель.

Из 46 НН с массой тела 1001 – 1500 грамм (28 – 32 недели гестации) нами было выявлено 45 случаев РДС-пневмонии и 22 ОАП в сочетании с ООО у 17 детей, что сопровождалось клиникой прогрессирующей гипертензионной ВМ с необходимостью ее нейрохирургической коррекции. Средняя продолжительность ИВЛ в этой подгруппе составила 3,8 недели.

У 41 НН с массой тела 1501 – 2500 грамм (33 – 37 недель гестации) РДС-пневмония была диагностирована в 34 случаях, а ОАП у 20 детей в сочетании с 14 ООО. Средняя продолжительность ИВЛ составила 1,6 недели.

Таким образом, минимальное снижение продолжительности ИВЛ после оперативного лечения гидроцефалии (по сравнению с контрольной группой недоношенных детей без операции) отмечается у НН с массой тела 500 – 1000 грамм и 1001 – 1500 грамм (ПКВ меньше 28 недель и 28-32 недели) (рис. 1).

Рис. 1. Длительность ИВЛ у недоношенных детей с ВМ

Примечание: при $p < 0,05$ – снижение продолжительности ИВЛ у НН с ВМ (масса тела 1501 – 2500 грамм) с 3,4 недель (без операции) до 1,6 недель (с оперативным лечением)

Обсуждение

Отмечено минимальное снижение продолжительности ИВЛ после оперативного лечения прогрессирующей ВМ (по сравнению с НН без операции) в первой и второй подгруппах с массой тела ребенка 500 – 1000 грамм и 1001 – 1500 грамм (ПКВ меньше 28 недель и 28-32 недели).

Вероятнее всего, это объясняется степенью незрелости дыхательной и сердечнососудистой систем, что в первую очередь определяет длительность ИВЛ и в меньшей степени зависит от нейрохирургической коррекции ВМ.

У недоношенных детей с массой тела 1501 – 2500 грамм (постконцептуальный возраст 33-37 недель) возрастает значение нейрохирургической коррекции прогрессирующей ВМ, что позволило снизить среднюю продолжительность ИВЛ с 3,4 до 1,6 недель ($p < 0,05$) за счет коррекции внутричерепной гипертензии при условии восстановления функции дыхательной и сердечнососудистой систем.

В патогенезе формирования прогрессирующей ВМ у НН ведущими факторами риска являются постгеморрагическая гидроцефалия в сочетании с нарушением оттока ликвора из полости черепа (САГиС) с клиникой дыхательной (РДС-пневмония) и сердечнососудистой недостаточности (ОАП, ООС). Мы связываем это с «эффектом накопления» нарушений ликворного – венозного оттока. Показательно, что медикаментозное выключение или хирургическое закрытие гемодинамически значимого ОАП чаще всего приводило к стабилизации ВМ клинически и по данным нейровизуализации

Нами отмечено, что слабость сердечного выброса или венозного оттока к сердцу, например, при коарктации аорты или портальной гипертензии также может приводить к застойным явлениям, но уже на уровне большого круга. Возможно, это объясняет прогрессирование ВМ при некротическом энтероколите (НЭК) с нарушением венозного оттока через эпидуральные сплетения и систему портальных анастомозов.

Таким образом, нарушение оттока ликвора из краниального сака при САГиС происходит в результате повышения давления в мозговых синусах и не связано с окклюзией или стенозом ликворных путей [7-8, 17],

Клинический анализ показал, что нейрохирургическая коррекция прогрессирующей ВМ позволяет снизить среднюю продолжительность ИВЛ у НН за счет разрыва звеньев цепочки патогенеза: внутричерепная гипертензия (ВЧГ) → ИВЛ ← легочная и сердечнососудистая дисфункция

Для стабилизации прогрессирующей ВМ мы использовали фракционное выведение ликвора через сформированный субгалеальный карман (СК) после вентрикуло-субгалеального дренирования [13, 17].

Эффективность функционирования СК, на наш взгляд, являлось одним из лечебно-диагностических критериев, который позволял дифференцировать экстракраниальные причины нарушения оттока ликвора от интракраниальных [17]. Пролонгированное субгалеальное дренирование обеспечивало стабилизацию показателей ВМ у НН до полного восстановления дыхательной и сердечной деятельности. В случае НЭК дополнительно решалась задача экстренной полостной операции. Воспалительных изменений в ликворе при СК мы не отмечали, что позволило нам аргументировать отказ от наружного дренирования по Арендту у недоношенных детей.

При сочетании постгеморрагической гидроцефалии и САГиС мы считали целесообразным одновременное выполнение субгалеального дренирования и вентрикуло-субарахноидального стентирования (ВСС) с восстановлением оттока ликвора из боковых желудочков в конвекситальное субарахноидальное пространство [17], альтернативно эндоскопической тривентрикулостомии [14]. Это позволяло достигать определённой санации ликвора от продуктов распада крови и сгладить амплитуду колебаний внутричерепного давления в послеоперационном периоде с коррекцией ВМ.

Мы не исключаем, что только при выраженном нарушении резорбции ликвора врожденного или приобретенного характера с формированием стойкой внутричерепной гипертензии и прогрессирующей ВМ – показано, дополнительно к ВСС и СК, выполнение ВПШ с высоким риском дисфункции шунта первые месяцы жизни ребенка [15-16, 18].

Заключение

Проведенное нами исследование позволило выявить факторы риска прогрессирующей ВМ у НН. Отмечено, что нарушение венозного и ликворного оттока из полости черепа зависит от большого количества "внемозговых" факторов, что позволило нам ввести в клиническую практику аббревиатуру соматически ассоциированный гидроцефальный синдром (САГиС). В условиях реанимации и интенсивной терапии новорожденных это определяет особенности нейрохирургической тактики и позволяет снизить среднюю продолжительность ИВЛ у НН, особенно после 33 недели гестации, с учетом восстановления функции дыхательной и сердечнососудистой систем.

Нами предложен алгоритм нейрохирургической коррекции прогрессирующей ВМ у НН. На первом этапе мы считаем целесообразным выполнение субгалеального дренирования, что обеспечивает сглаживание амплитуды колебаний ВЧД с коррекцией ВМ путем разгрузочных пункций СК. Второй вариант предусматривает комбинирование СК и ВСС при сочетании интра-экстракраниальных факторов застоя ликвора. Третий вариант рассматривает возможность последовательного выполнения СК + ВСС + ВПШ при прогрессирующей ВМ с выраженным снижением резорбции ликвора.

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс]. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970424438.html>
2. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2008
3. Altman DI, Volpe JJ, Powers WJ (1989) Cerebral oxygen metabolism in newborn infants with positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 9 [Suppl 1]: S25 Google Scholar

4. Shirane R, Sato S, Sato K, Kameyama M, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in infants with hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 1992; 8 (Issue 3): 118–123
5. Del Bigio MR, da Silva MC, Drake JM, Tuor UI (1994) Acute and chronic cerebral white matter damage in neonatal hydrocephalus. *Can J Neurol Sci* 21:299–305 PubMedGoogle Scholar
6. Oi S, Matsumoto S, Katayama K, Mochizuki M (1990) Pathophysiology and postnatal outcome of fetal hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 6:338–345 PubMedCrossRefGoogle Scholar
7. Хачатрян В.А. Итоги и перспективы изучения проблем гидроцефалии. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2005; 3: 3–22. https://neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-52.pdf
8. Di Rocco C, Caldarelli M, Ceddia A (1989) ‘Occult’ hydrocephalus in children. *Childs Nerv Syst* 5:71–75 PubMedGoogle Scholar
9. Внутривентрикулярные кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей, принципы оказания медицинской помощи. Метод. рекомендации. Под ред. Володина Н.Н., Горельщикова С.К., Попова В.Е. М.; 2014: 28. nauka.x-pdf.ru/17meditsina...postgemorragicheskaya
10. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. (2003) Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 111:e590–e595 PubMedCrossRefGoogle Scholar
11. Papile L., Burstein J., Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J.Pediatr.* 1978; 92(5): 529–534.
12. Sinclair JC, Bracken MB. Effective care of the newborn infant. Oxford; New York: Oxford University Press; 1992. ISBN 978-0192617378.
13. Nagy A, Bognar L, Pataki I, Barta Z, Novak L. Ventriculosubgaleal shunt in the treatment of posthemorrhagic and postinfectious hydrocephalus of premature infants. *Childs Nerv Syst.* 2013;29 (Issue 3):413–8.
14. Scavarda D., Bednarek N., Litre F., Koch C, Lena G, Morville P, Rousseaux P (2003) Acquired aqueductal stenosis in preterm infants: an indication for neuroendoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 19:756–759 PubMedCrossRefGoogle Scholar
15. Romero L, Ros B, Rius F et al (2014) Ventriculoperitoneal shunt as a primary neurosurgical procedure in newborn posthemorrhagic hydrocephalus: report of a series of 47 shunted patients. *Childs Nerv Syst* 30:91–95 PubMedGoogle Scholar
16. Jernigan SC, Berry JG, Graham DA, Goumnerova L (2014) The comparative effectiveness of ventricular shunt placement versus endoscopic third ventriculostomy for initial treatment of hydrocephalus in infants. *J Neurosurg Pediatr* 13:295–300 PubMedGoogle Scholar
17. Волкодав О.В., Хачатрян В.А. Нейрохирургическая коррекция вентрикуломегалии и кранио-церебральной эластограммы при гидроцефалии у недоношенных новорожденных. Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016; 3 (49): 42–48. neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-52.pdf
18. Di Rocco C., Turgut M., Jallo G., Martínez-Lage J. (eds) Complications of CSF Shunting in Hydrocephalus: Prevention, Identification, and Management. Springer International Publishing. 2015: 322. DOI: 10.1007/978-3-319-09961-3_20

Дубов В.С., Курындина И.А., Цыганков М.А.

Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с Остеоартрозом

*Тихоокеанский государственный медицинский университет
(Россия, Владивосток)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-06

idsp: spub-15-12-2018-06

Аннотация

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из наиболее распространенных заболеваний у лиц пожилого возраста. Наряду с заболеваниями костей и суставов у данной группы пациентов наблюдается значительная распространенность поражения органов сердечно-сосудистой системы. Нами было проведено исследование группы пациентов на наличие сочетанной патологии со стороны выше перечисленных систем, результатом которого стала положительная корреляция, что отражает единство течения и развития сопряженных заболеваний различных органов и систем.

Abstract

The pathology of the musculoskeletal system is one of the most common diseases in the elderly. Along with diseases of the bones and joints in this group of patients there is a significant prevalence of damage to the organs of the cardiovascular system. We conducted a study of the group of patients for the presence of a combined pathology on the part of those systems, which resulted in a positive correlation, which reflects the unity of the course and development of the associated diseases of various organs and systems.

Остеоартроз (ОА) — одно из наиболее распространенных заболеваний у лиц пожилого возраста. Современные научные данные свидетельствуют о том, что разные заболевания у одного и того же пациента имеют различную степень взаимосвязи и влияния на течение друг друга, что обуславливает прямую необходимость изучения их клинической картины и течения в комплексе. В связи с этим более детальное изучение коморбидности этой группы пациентов позволит понять взаимосвязь между прогрессированием ОА и развития сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). У пациентов с ОА существует два пути развития коморбидности: первый - появление группы заболеваний, объединенных одним патогенетическим механизмом, например атеросклероз и связанные с ним заболевания. Другой путь развития коморбидности - ятрогенный, когда длительное применение медикаментозных препаратов приводит к возникновению побочных эффектов, перерастающих в самостоятельные нозологические формы. На основании этого требуются клинические данные для подтверждения сочетанного развития смежной патологии и вычисления ее корреляции.

Цель исследования

Изучить корреляцию длительности и тяжести течения ОА с наличием коморбидности со стороны сердечно-сосудистых заболеваний путем ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, стоящих на учете у ревматолога.

Материалы и методы

Было проанализировано 50 амбулаторных карт пациентов женского пола, стоящих на диспансерном учете у ревматолога с диагнозом «Остеоартроз» различной локализации и степени выраженности. Возрастная медиана составила 72,4 года. Критериями включения были следующие: отсутствие врожденной патологии со стороны сердечно-сосудистой и опорно-двигательной системы, наличие подтвержденной патологии со стороны ССС, длительность течения ОА не менее 3 лет. Путем сравнения корреляции между стадией ОА и степенью выраженности коморбидности со стороны ССС была составлена таблица.

Результаты

В результате анализа было получено, что пациенты с диагнозом ОА различной локализации и стадии течения имеют высокую коморбидность со стороны органов ССС. Для наглядности в Таблице 1 представлена выборка из 5 пациентов с ОА различной локализации. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) присутствовала у 72%, Гипертоническая болезнь (ГБ) отмечалась у 80%, Сахарный диабет имел место у 60% испытуемых. Среди 50 исследуемых, у 20 пациентов были задокументированы сердечно-сосудистые катастрофы в анамнезе. По результатам анализа, наибольшая длительность течения ИБС ГБ наблюдалась у пациентов с диагнозом «Коксартроз», а наименьшая коморбидность была зарегистрирована в пациентов с диагнозом «Спондилоартроз».

Выводы и Обсуждение

Таким образом, проведенный анализ четко отражает связь остеоартроза с наличием коморбидности со стороны ССС. Изучение корреляции между стадией и локализацией ОА и степенью выраженности ССС не представляется возможным, так как методом ретроспективного анализа не представлялось возможным исключение прочих факторов, влияющих на данные показатели. Установлено, что все ревматические заболевания имеют высокую коморбидность с сердечно-сосудистой патологией [1, 2, 3]. Важно, что у людей с ОА отмечается повышенный уровень общей смертности по сравнению с популяцией более, чем на 7% у мужчин и 13% у женщин [4]. Смертность при Остеоартрозе имеет свою специфическую направленность.

Таблица 1

ССС Коморбидность у пациентов с ОА

Нозологическая форма	R- стадия	Время от установления диагноза	Медикаментозное лечение	ИБС, длительность	ГБ, макс. цифры АД, длительность	СД, длительность
Гонартроз, артроз голеностопного сустава	3/1	5	НПВС	+, 7	180/120, 2ст., 10	–
Коксартроз, гонартроз	3/3	3	НПВС, SYSADOA	+, 10	170/120, 3ст., 13	+, 5
Коксартроз	3	5	НПВС, SYSADOA	+, 4	200/110, 2ст., 4	–
ОА грудно-поясничного отдела	3	5	НПВС, SYSADOA	–	–	+, 4
Коксартроз	3	7	НПВС, SYSADOA	+, 4	190/100, 2ст., 12	+, 3

Повышенная специфическая смертность при ОА регистрировалась в исследованиях, включающих кардиоваскулярные и желудочно-кишечные заболевания, что подтверждает важность изучения взаимосвязи коморбидности ОА и ССС. Первое исследование по изучению причин смертности у пациентов с ОА в США опубликовано R. Monson и A. Hall в 1976 г [2]. Результатами этого анализа стал факт, что смертность пациентов с ОА в 40 % случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов и заболеваниями желудочно-кишечного тракта — 6 % случаев смертности, что выше в 2 раза, чем в общей популяции. Во многих исследованиях выявлено, что лица с ОА имеют значительно более высокий риск развития коморбидных заболеваний, чем не страдающие ОА [5]. Немаловажную роль играет уменьшение физической активности у пациентов с ОА, что продемонстрировано в работе [17]. Итогом ограничения физической активности являлось большее число сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз. Уже многие авторы подтвердили положительную корреляцию между ОА и прочими заболеваниями ССС: Сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением, заболеваниями бронхо-пульмональной системы [6, 7].

Причиной параллельного развития казалось бы двух различных патологий является сходный патогенетический каскад, приводящий в одному клеточно-молекулярному, но разным клиническим исходам. Хроническое неспецифическое воспаление и изменение микроциркуляторного русла, в том числе в суднодральной кости в совокупности с, образованием конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков — AGE-продуктов, активностью матриксных металлопротеиназ (ММП), хрящевым олигомерическим матриксным протеином [8, 9, 10, 11] приводят к генерализации процесса и повреждению сосудов отдаленных

органов и систем. Не зря, зарубежные коллеги уже давно называют ОА остеоартритом, что подтверждено его воспалительной этиологией. Молекулярно-цитокинные аспекты патогенеза ОА включают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL), в частности IL-1 β , а также фактор некроза опухоли А обнаруживают в синовиальной жидкости больных с ОА в повышенных количествах. Под воздействием IL-1 хондроциты резко усиливают синтез металлопротеиназ, прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща. Кроме того, в ответ на стимуляцию IL-1 β хондроциты начинают синтезировать ферменты, необходимые для образования оксида азота NO и простагландинов. Особую роль отводят ММП. Достоверно установлено, что ММП-3 продуцируется хондроцитами и клетками синовиальной мембраны [12]. У пациентов наблюдается увеличение уровня в частности ММП-3 как в синовиальной жидкости, так и в крови пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Важно, что содержание ММП-3 коррелирует с активностью болезни и может быть рассмотрена как индикатор степени тяжести течения ОА. Отражение ММП находят и в параллельно текущих изменениях сердечно-сосудистой системы: ММП играют важную роль в ремоделировании сосудов и потере эластичности артерий с возрастом [13, 14]. Это в свою очередь приводит к инициации патологии циркуляторного риска – изменению сосудистой стенки по типу увеличения ее ригидности, что напрямую повышает риск ССЗ, таких как АГ, СД, гиперхолестеринемия и конечные стадии заболеваний почек. Генотип ММП-3 может быть важной детерминантой ремоделирования сосудов и ригидности артериальных сосудов, связанной с возрастом. ММП-3 ассоциирована с опасными, гладкими, липидосодержащими структурами атеросклеротических бляшек.

Второй аспект развития коморбидности – это длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), нарушающих простагландиную регуляцию многих систем организма, участвующих в адекватном контроле гемодинамики. Повышение риска кардиоваскулярных катастроф может рассматриваться как класс-специфический побочный эффект для всех НПВП [15, 16]. Прием НПВП может приводить к дестабилизации АГ, прогрессированию сердечной недостаточности, а также ассоциироваться с повышением риска кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти). В связи с этим, пациенты попадают в порочный круг, что улучшает их краткосрочную перспективу и качество жизни, при этом увеличивая риск развития сердечно-сосудистых, гастро-энтеральных и нефрологических осложнений в будущем.

Таким образом, на сегодняшний день уже существует достаточное количество прямого доказательства связи и прогрессирования сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов с ОА, а огромное количество авторов абсолютно убеждены в наличии прямой, но достаточно сложной и многогранной корреляции между этими состояниями. Наши же результаты подтверждают прямую зависимость между степенью выраженности остеоартроза и тяжестью сердечно-сосудистой патологии.

1. Lawrence J. S. Rheumatism in populations. William Heinemann Medical Books Ltd. London, 1977. P. 98.
2. Monson R. R., Hall A. P. Mortality among arthritics // J. chron. Dis. 1976. Vol. 29. P. 459-467.
3. Philbin E. F., Ries M. D., Groth G. D. Osteoarthritis as determinant of an adverse coronary heart disease risk profile // J. cardiovasc. Risk. Vol. 3. P. 529-533.
4. Изможерова Н. В., Попов А. А. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии с манифестным остеоартрозом коленных суставов // Рос. кардиол. журн. 2006. № 4. С.60-64.

5. Garner P., Peterfy C., Zaim S., Schoenharth M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study // *Arthr. Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 2822-2929.
6. Kadam U. T., Croft P. R. Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. P. 1899-1904.
7. Kadam U. T., Jordan K., Croft P. R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 408-414.
8. Aspden R., Scheven B., Hutchison J. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 1118-1120.
9. De Vries H. E., Buchner B., Van Berkel T. J. C., Kuiper J. Specific interaction of oxidized low-density lipoprotein with macrophage-derived foam cells isolated from rabbit atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 638-645.
10. Guilak F., Fermor B., Keefe F. J. et al. The role of biomechanics and inflammation in cartilage injury and repair // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004. Vol. 423. P. 17-26.
11. Patel P., Carington D., Strachan D. P. et al. Fibrinogen; a link between chronic infection and coronary heart disease // *Lancet.* 1994. Vol. 343. P. 1634-1635.
12. Pincus T., Sokka T. Mortality in rheumatic diseases // *Clin. exp. Rheum.* 2008. Vol. 26 (Suppl. 51). P. S1-S4.
13. Page-McCaw A., Ewald A. J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling // *Nat. Rev. Molec. Cell Biol.* 2007. Vol. 8. P. 221-233.
14. Rybakowski J. K. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) — a mediating enzyme in cardiovascular disease, cancer, and neuropsychiatric disorders // *Cardiovasc. Psychiat. Neurol.* 2009. Vol. 9. Article ID 904836. P. 1-7.
15. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *РМЖ.* 2006. № 25. С. 1769-1777.
16. Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // *РМЖ.* 2003. № 23. С. 1280–1284.
17. Kadam U. T., Jordan K., Croft P. R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. P. 408-414.

Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н.

Сравнительная характеристика прогрессирования ретинопатии недоношенных согласно сезонным периодам. (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

*ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет
Минздрава России»*

*ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница»
(Россия, Ростов-на-Дону)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-07

idsp: spub-15-12-2018-07

Аннотация

Цель. Изучить влияние яркого солнечного света на незрелую сетчатку недоношенного ребенка, изучить влияние света в различные периоды в зависимости от проявления солнечной активности.

Материал и методы. Данный метод применялся в течение трех лет на базе офтальмологического отделения Ростовской областной детской клинической больницы. Обследование недоношенных детей проводилось на ретинальной камере (RetCamShuttle, США) на 3-4 неделе после рождения. В пороговых стадиях применялась бинокулярная офтальмоскопия. При выявлении пороговых стадий ретинопатии проводилась лазерная коагуляция сетчатки на аппарате «АЛОД 01» (Алком медика, Россия).

Результаты. Наибольшее количество РН с наибольшим числом оперативных вмешательств, а также неблагоприятных исходов (витреоретинальная хирургия)

выявлено во втором сезонном периоде (май-август), в котором наблюдалась наибольшая солнечная активность. В процентном соотношении в этот период выявлено наибольшее число случаев РН составило 59,0% в 2016 году и 61,1 % в 2017 году, в 2018 году 57,1%, при этом данные по годам сопоставимы.

Заключение. Для предотвращения развития пороговых стадий РН, применения оперативного лечения и развития неблагоприятных исходов необходимо применение профилактических мер, сокращающих негативное влияние яркого дневного, искусственного света, а так же света диагностической аппаратуры.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; методы профилактики ретинопатии недоношенных.

Abstract

Objective. To study the effect of bright sunlight on the immature retina of a premature baby, to study the effect of light at different periods depending on the manifestations of solar activity.

Material and methods. This method has been applied during 3 years on the basis of the ophthalmological Department of the Rostov regional children's clinical hospital. Examination of preterm infants was conducted on the retinal camera (RetCamShuttle, USA) for 3-4 week after birth. In the threshold stages used binocular ophthalmoscopy. The detection threshold stage of retinopathy was performed laser coagulation of the retina on the device "ALOD 01" (ALCOM Medica, Russia).

Results. The greatest number of ROP with the greatest number of surgical interventions and adverse outcomes (vitreoretinal surgery) were in the second seasonal period (may-august), which experienced the highest solar activity. The percentage in this period revealed the highest number of cases of PH amounted to 59,0% in 2016 and 61,1 % in 2017, 57,1 % in 2018, while annual data are comparable.

Conclusions. To prevent the development threshold ROP stages, use of surgical treatment and the development of adverse events requires the use of preventative measures that reduce the negative impact of daylight, artificial light and light diagnostic equipment.

Key words: retinopathy of prematurity; methods of prevention of retinopathy of prematurity.

Актуальность:

В условиях снижения рождаемости особое значение приобретает качество здоровья новорожденных, особенно недоношенных детей. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно слепыми становятся 1-2 млн. человек, без принятия соответствующих мер, количество слепых к 2020 году возрастет до 75 миллионов.

Ретинопатия недоношенных (РН) - тяжелое вазопролиферативное заболевание, поражающее незрелую сосудистую систему сетчатки у недоношенных детей. На сегодняшний день это одна из главных причин, которая может привести к необратимой потере зрения у детей раннего возраста, но детская слепота, по мнению экспертов ВОЗ, в 40 % случаев может быть предотвращена [1-3].

Несмотря на то, что в развитых странах частота и тяжесть РН снизилась, в России эти показатели резко увеличились, поэтому офтальмологи комитета по здравоохранению отмечают «эпидемию» РН [1-3]. Это связано с улучшением методов интенсивного перинатального ухода и расширением границ жизнеспособности новорожденных с экстремально низкой массой тела, составляющих группу высокого риска развития РН. С 2012 года здравоохранение Российской Федерации перешло на

международные стандарты выхаживания новорожденных детей (масса тела при рождении от 500 г., гестационный возраст от 22 недель.), что составляет группу высокого риска развития тяжелых форм течения РН [2-3]. В среднем РН возникает у 20% всех недоношенных детей, у 5% изменения приводят к развитию необратимой слепоты. Частота инвалидизации среди недоношенных детей в 22 раза выше, чем у детей рожденных в срок [4]. Именно эти дети в значительной мере пополняют в последующем контингент инвалидов по зрению с раннего возраста, а это требует огромных финансовых затрат для государства и семьи на содержание ребенка-инвалида, снижает качество жизни ребенка и семьи, приводя к социальной изоляции.

В последние годы увеличивается число регионов, занимающихся диагностикой и лечением ретинопатии недоношенных, однако остается значительное количество пациентов с далеко зашедшими формами заболевания. Несмотря на то, что лечением занимаются во всем мире, данная проблема подлежит изучению [4-7].

В основе данного заболевания лежит состояние незрелости к моменту рождения, т.к. незрелая аваскулярная сетчатка, попадая во внешнюю среду, не приспособлена к данным условиям, что приводит к срыву нормального развития её сосудов [1].

У недоношенного ребенка на любом сроке гестации имеются аваскулярные зоны сетчатки, которые в процессе роста и развития ребенка и по достижению предполагаемой даты родов полностью покрываются сосудами. Данное созревание сетчатки является нормой, но при тяжелом общем состоянии ребенка и дополнительном негативном воздействии внешних факторов происходит сбой нормального васкулогенеза сетчатки и развитие РН.

В настоящее время ведется много исследований препятствующих появлению преждевременных родов- планирование беременности, лечение инфекционных заболеваний родителей, здоровый образ беременной женщины, лечение хронических заболеваний женщины, нутритивная и витаминотерапия во время беременности. После рождения недоношенным ребенком активно занимаются неонатологи, создавая оптимальные условия выхаживания и соблюдая режим кислородотерапии.[4-5] Но на данный момент внимания к таким внешним факторам, влияющим на развитие органа зрения, как яркий дневной и искусственный свет достаточного внимания не уделялось.

При развитии преждевременных родов ребенок испытывает стресс попадая в среду обитания совершенно отличную от той в которой он находился в течение беременности. Учитывая незрелость всех органов и систем, ребенок не готов самостоятельно адаптироваться к данным условия существования. Неонатологи создают общие условия развития для недоношенного ребенка используя кюветы и медикаментозную поддержку на этапе выхаживания. Задача офтальмолога создать условия для адекватного созревания органа зрения в процессе формирования всего организма недоношенного ребенка.

Цель исследования. Изучить влияние яркого солнечного света на незрелую сетчатку недоношенного ребенка, изучить влияние света в различные периоды в зависимости от проявления солнечной активности

Материалы и методы. Данный метод применялся в течение года на базе офтальмологического отделения Ростовской областной детской клинической больницы. Обследование недоношенных детей проводилось на ретинальной камере (RetCamShuttle, США) на 3-4 неделе после рождения. В пороговых стадиях применялась бинокулярная офтальмоскопия. При выявлении пороговых стадий ретинопатии проводилась лазерная коагуляция сетчатки на аппарате «АЛОД 01» (Алком медика, Россия).

Для проведения данного исследования были отобраны две группы пациентов – 32 ребенка (64 глаза) за 2016 год и 50 детей (100 глаз) за 2017 год, 50 детей (100 глаз) за 2018 год.

Для подтверждения нашей теории о негативном влиянии яркого света на незрелую сетчатку недоношенного ребенка предложены следующие данные, полученные за 3 года исследований -2016, 2017, 2018 года.

Все пациенты были разделены на три группы соответственно трём периодам сезонной солнечной активности: 1-ый период - с января по апрель, 2-ой период - с мая по август (самый активный), 3-й период - с сентября по декабрь. Кроме того для подтверждения наших результатов использовалась сравнительная характеристика данных полученных за 2016,2017, 2018 года.

При изучении распространения РН по сезонам в 2016 году получены следующие данные: на первый период (с января по апрель) пришлось 21,86% от общего числа пациентов с РН, на второй период (с мая по август) - 59%, а на третий период (с сентября по декабрь) всего 18,75%. Соответственно трём периодам сезонной солнечной активности по стадиям РН отмечено следующее (Таблица 1).

Таблица 1.

Сравнительная характеристика сезонных периодов за 2016 год.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	май-август (2)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз)	7 (14)	19 (38)	6 (12)
Из них: РН 1 стадии	4 (8)	8 (16)	4 (8)
РН 2 стадии	1 (2)	4 (8)	1 (2)
РН 3 стадии	2 (4)	4 (8)	1 (2)
РН 4 стадии	-	-	-
РН 5 стадии	-	1 (2)	-
ЗАРН	-	2 (4)	-
Лазерное лечение	2 (4)	7 (14)	1 (2)

В 1-ый период выявлено 7 детей (14 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии 4 ребёнка, с РН 2-ой стадии 1 ребёнок, с РН 3-ей стадии – 2-е детей, РН больших стадий не было. Оперативное лазерное лечение проведено 2-м детям (4 глаза) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» и с РН 3-ей стадии 3-ей зоны с протяженностью 6 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни».

Во 2-ой период выявлено 19 детей (38 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии -8 детей, с РН 2-ой стадии – 4 ребёнка, с РН 3-ей стадии - 4 ребёнка, РН 4-ой стадии не было, с РН 5-ой стадии - 1 ребёнок, с ЗАРН – 2-е детей. Оперативное лазерное лечение проведено 7-ми детям (14 глаз) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» - 4 ребёнка, с РН 2-ой стадии во 2-ой зоне с протяженностью 6 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» - 1 ребёнок, с ЗАРН - 1 ребёнок.

В 3-й период выявлено 6 детей (12 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии - 4 ребёнка, с РН 2-ой стадии – 1 ребёнок, с РН 3-ей стадии - 1 ребёнок, РН больших стадий выявлено не было. Оперативное лазерное лечение проведено 1 ребёнку (2 глаза) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни».

Сравнительный межгрупповой анализ влияния солнечной активности на развитие РН представлен в таблицах 2,3,4.

Таблица 2

Сравнительный анализ групп первого и второго периодов.

Сезонные периоды:	январь-апрель (2)	май-август (3)
Всего детей (глаз) с РН	7 (14)	19 (38)
Из них: РН 1 стадии	4 (8)	8 (16)
РН 2 стадии	1 (2)	4 (8)
РН 3 стадии	2 (4)	4 (8)
РН 4 стадии	-	-
РН 5 стадии	-	1 (2)
ЗАРН	-	2 (4)
Лазерное лечение	2 (4)	7 (14)

Таблица 3

Сравнительный анализ групп первого и третьего периодов.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз) с РН	7 (14)	6 (12)
Из них: РН 1 стадии	4 (8)	4 (8)
РН 2 стадии	1 (2)	1 (2)
РН 3 стадии	2 (4)	1 (2)
РН 4 стадии	-	-
РН 5 стадии	-	-
ЗАРН	-	-
Лазерное лечение	2 (4)	1 (2)

Таблица 4

Сравнительный анализ групп второго и третьего периодов.

	май-август	сентябрь-декабрь
Всего детей (глаз) с РН	19 (38)	6 (12)
Из них: РН 1 стадии	8 (16)	4 (8)
РН 2 стадии	4 (8)	1 (2)
РН 3 стадии	4 (8)	1 (2)
РН 4 стадии	-	-
РН 5 стадии	1 (2)	-
ЗАРН	2 (4)	-
Лазерное лечение	7 (14)	1 (2)

Между группами первого и третьего периода достоверных различий не выявлено, но при сравнении групп первого и третьего периодов с группой второго периода выявлены статистически значимые различия, а именно увеличение количества пациентов с РН и более активного течения процесса, потребовавшего лазерной коагуляции сетчатки.

При изучении распространения РН по сезонам в 2017 году получены следующие данные: на первый период (с января по апрель) пришлось 27,7% от общего числа пациентов с РН, на второй период (с мая по август) – 61,1%, а на третий период (с сентября по декабрь) всего 11,1%. Соответственно трём периодам сезонной солнечной активности по стадиям РН отмечено следующее: (Таблица 5).

Таблица 5.

Сравнительная характеристика сезонных периодов за 2017 год.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	май-август (2)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз)	13 (26)	25 (50)	12(24)
Из них: РН 1 стадии	6 (12)	10(20)	7 (14)
РН 2 стадии	2(4)	4 (8)	3 (6)
РН 3 стадии	5(10)	9 (18)	2(4)
РН 4 стадии	-	1(2)	-

РН 5 стадии	-	1 (2)	-
ЗАРН	-	2 (4)	-
Лазерное лечение	5 (10)	11 (22)	2 (4)

В 1-ый период выявлено 13 детей (26 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии 6 детей, с РН 2-ой стадии 2 ребёнка, с РН 3-ей стадии – 5 детей, РН больших стадий не было. Оперативное лазерное лечение проведено 5-ти детям (10 глаз) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни».

Во 2-ой период выявлено 25 детей (50 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии -10 детей, с РН 2-ой стадии – 4 ребёнка, с РН 3-ей стадии – 9 детей, РН 4-ой стадии -1 ребёнок, с РН 5-ой стадии - 1 ребёнок, с ЗАРН – 2-е детей. Оперативное лазерное лечение проведено 11-ти детям (22 глаза) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» - 7 детей, с РН 2-ой стадии во 2-ой зоне с протяженностью 6 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» - 2 ребёнка, с ЗАРН - 2 ребёнка.

В 3-й период выявлено 12 детей (24 глаза) с РН, из них с РН 1-ой стадии - 7 детей, с РН 2-ой стадии – 3 ребёнка, с РН 3-ей стадии - 2 ребёнка, РН больших стадий выявлено не было. Оперативное лазерное лечение проведено 2-м детям (4 глаза) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни».

Сравнительный межгрупповой анализ влияния солнечной активности на развитие РН представлен в таблицах 6,7,8.

Таблица 6

Сравнительный анализ групп первого и второго периодов.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	май-август (2)
Всего детей (глаз) с РН	13 (26)	25 (50)
Из них: РН 1 стадии	6 (12)	10 (20)
РН 2 стадии	2 (4)	4 (8)
РН 3 стадии	5 (10)	9 (18)
РН 4 стадии	-	1(2)
РН 5 стадии	-	1 (2)
ЗАРН	-	2 (4)
Лазерное лечение	5 (10)	11(22)

Таблица 7

Сравнительный анализ групп первого и третьего периодов.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз) с РН	13(26)	12(24)
Из них: РН 1 стадии	6 (12)	7(14)
РН 2 стадии	2 (4)	3(6)
РН 3 стадии	5 (10)	2(4)
РН 4 стадии	-	-
РН 5 стадии	-	-
ЗАРН	-	-
Лазерное лечение	5 (10)	2 (4)

Таблица 8

Сравнительный анализ групп второго и третьего периодов.

Сезонные периоды:	май-август (2)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз) с РН	25(50)	12(24)
Из них: РН 1 стадии	10(20)	7(14)
РН 2 стадии	4 (8)	3 (6)
РН 3 стадии	9 (18)	2 (4)
РН 4 стадии	1(2)	-

РН 5 стадии	1 (2)	-
ЗАРН	2 (4)	-
Лазерное лечение	11(22)	2 (4)

Между группами первого и третьего периода достоверных различий не выявлено, но при сравнении групп первого и третьего периодов с группой второго периода выявлены статистически значимые различия, а именно увеличение количества пациентов с РН и более активного течения процесса, потребовавшего лазерной коагуляции сетчатки.

При изучении распространения РН по сезонам в 2018 году получены следующие данные: на первый период (с января по апрель) пришлось 22,4% от общего числа пациентов с РН, на второй период (с мая по август) – 57,1%, а на третий период (с сентября по декабрь) всего 20.4%. Соответственно трём периодам сезонной солнечной активности по стадиям РН отмечено следующее: (Таблица 9).

Таблица 9

Сравнительная характеристика сезонных периодов за 2018год.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	май-август (2)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз)	11 (22)	28 (56)	10(20)
Из них: РН 1 стадии	6 (12)	13(26)	7 (14)
РН 2 стадии	2(4)	5 (10)	2 (4)
РН 3 стадии	3(6)	9 (18)	2(4)
РН 4 стадии	-	1(2)	-
РН 5 стадии	-	1 (2)	-
ЗАРН	-	-	-
Лазерное лечение	3 (6)	10 (20)	2 (4)

В 1-ый период выявлено 11 детей (22 глаза) с РН, из них с РН 1-ой стадии 6 детей, с РН 2-ой стадии 2 ребёнка, с РН 3-ей стадии – 3 детей, РН больших стадий не было. Оперативное лазерное лечение проведено 3-м детям (6 глаз) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни».

Во 2-ой период выявлено 28 детей (56 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии -13 детей, с РН 2-ой стадии – 5 детей, с РН 3-ей стадии – 9 детей, с РН 4-ой стадии 1 ребенок, с РН 5-ой стадии - 1 ребёнок. Оперативное лазерное лечение проведено 9-ти детям (18 глаз) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» - 9 детей, с РН 4-ой стадии во 3-ей зоне с протяженностью 6 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни» - 1 ребёнок.

В 3-й период выявлено 10 детей (20 глаз) с РН, из них с РН 1-ой стадии - 7 детей, с РН 2-ой стадии – 2 ребёнка, с РН 3-ей стадии - 2 ребёнка, РН больших стадий выявлено не было. Оперативное лазерное лечение проведено 2-м детям (4 глаза) – с РН 3-ей стадии в 3-ей зоне с протяженностью 6-7 часовых меридианов с признаками «плюс-болезни».

Сравнительный межгрупповой анализ влияния солнечной активности на развитие РН представлен в таблицах 10,11,12.

Таблица 10

Сравнительный анализ групп первого и второго периодов.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	май-август (2)
Всего детей (глаз) с РН	11 (22)	28 (56)
Из них: РН 1 стадии	6 (12)	13 (26)
РН 2 стадии	2 (4)	5 (10)
РН 3 стадии	3 (6)	9 (18)
РН 4 стадии	-	1(2)
РН 5 стадии	-	1 (2)
ЗАРН	-	-
Лазерное лечение	3 (6)	10(20)

Таблица 11

Сравнительный анализ групп первого и третьего периодов.

Сезонные периоды:	январь-апрель (1)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз) с РН	11(22)	10(20)
Из них: РН 1 стадии	6 (12)	7(14)
РН 2 стадии	2 (4)	2(4)
РН 3 стадии	3 (6)	2(4)
РН 4 стадии	-	-
РН 5 стадии	-	-
ЗАРН	-	-
Лазерное лечение	3 (6)	2 (4)

Таблица 12

Сравнительный анализ групп второго и третьего периодов.

Сезонные периоды:	май-август (2)	сентябрь-декабрь (3)
Всего детей (глаз) с РН	28(56)	10(20)
Из них: РН 1 стадии	13(26)	7(14)
РН 2 стадии	5 (10)	2 (4)
РН 3 стадии	9 (18)	2 (4)
РН 4 стадии	1(2)	-
РН 5 стадии	1 (2)	-
ЗАРН	-	-
Лазерное лечение	10(20)	2 (4)

Между группами первого и третьего периода достоверных различий не выявлено, но при сравнении групп первого и третьего периодов с группой второго периода выявлены статистически значимые различия, а именно увеличение количества пациентов с РН и более активного течения процесса, потребовавшего лазерной коагуляции сетчатки

При сравнении данных по ретинопатии по периодам за 2016 и 2017,2018 года получены следующие данные (таблицы 13,14,15):

Таблица 13.

Сравнительная характеристика первого сезонного периода за 2016 и 2017,2018 года.

Сезонные периоды:	январь-апрель 2016 г.	январь-апрель 2017 г.	январь-апрель 2018
Всего детей (глаз)	7 (14)	13 (26)	11(22)
Из них: РН 1 стадии	4 (8)	6 (12)	6(12)
РН 2 стадии	1 (2)	2 (4)	2(4)
РН 3 стадии	2 (4)	5 (10)	3(6)
РН 4 стадии	-	-	-
РН 5 стадии	-	-	-
ЗАРН	-	-	-
Лазерное лечение	2 (4)	5 (10)	3(6)

Таблица 14.

Сравнительная характеристика второго сезонного периода за 2016 и 2017,2018 года.

Сезонные периоды:	май-август 2016 г.	май-август 2017 г.	май-август 2018
Всего детей (глаз)	19 (38)	25 (50)	28(56)
Из них: РН 1 стадии	8 (16)	10(20)	13(26)
РН 2 стадии	4 (8)	4 (8)	5(10)
РН 3 стадии	4 (8)	9(18)	9(18)
РН 4 стадии	-	1(2)	1(2)
РН 5 стадии	1(2)	1 (2)	1(2)
ЗАРН	2(4)	2 (4)	-
Лазерное лечение	7 (14)	11 (22)	10(20)

Таблица 15.

Сравнительная характеристика третьего сезонного периода за 2016 и 2017, 2018 года.

Сезонные периоды:	сентябрь-декабрь 2016 г.	сентябрь-декабрь 2017 г.	сентябрь- декабрь 2018 г.
Всего детей (глаз)	6 (12)	12 (24)	10(20)
Из них: РН 1 стадии	4 (8)	7 (14)	7(14)
РН 2 стадии	1 (2)	3 (6)	2(4)
РН 3 стадии	1 (2)	2 (4)	2(4)
РН 4 стадии	-	-	-
РН 5 стадии	-	-	-
ЗАРН	-	-	-
Лазерное лечение	1 (2)	2(4)	2(4)

Выводы.

1. Наибольшее количество РН с наибольшим числом оперативных вмешательств, а также неблагоприятных исходов (витреоретинальная хирургия) выявлено во втором сезонном периоде (май-август), в котором наблюдалась наибольшая солнечная активность. В процентном соотношении в этот период выявлено наибольшее число случаев РН составило 59,0% в 2016 году, 61,1 % в 2017 году, в 2018 году-57,1%, при этом данные по годам сопоставимы.

Второй сезонный период (летние месяцы) особенно опасен для развития РН, представляет наибольший интерес и подлежит дальнейшему изучению.

2. Наименьшее проявление РН, применение лазерного оперативного лечения и развитие неблагоприятных исходов выявлено в первый и третий сезонный периоды, которые характеризовались относительно меньшей солнечной активностью: в первый период 2016 года РН развилась в 21,86 %, 2017 года - 27,7%, 2018 года-22,4 %; в третий период 2016 года - 18,76 %, 2017 года - 11,1 %, 2018 года-20,4%. Данные по годам соответствуют друг другу.

3. Для предотвращения развития пороговых стадий РН, применения оперативного лечения и развития неблагоприятных исходов необходимо применение профилактических мер, сокращающих негативное влияние яркого дневного, искусственного света, а так же света диагностической аппаратуры. На основании полученных данных, мы предлагаем один из методов профилактики - защитные очки с красными светофильтрами применяемые от рождения недоношенного ребенка до полного созревания сетчатки, которые могут быть использованы как один из методов профилактики данного заболевания и подлежат дальнейшему применению и изучению.

1. Сайдашева Э.И. Факторы риска, прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика ретинопатии недоношенных. Автореф.дисс.канд.мед.наук.-М.,1998.
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В., Денисова Е.В., Проблемы и перспективы профилактического лечения активной РН. Вестник офтальмологии. 2005; т.121(2-4):38-41.
3. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Мамакаева И.Р. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных. Клиническая офтальмология. 2009; № 10(3): 108-110.
4. Пасечникова Н.В. Ретинопатия недоношенных. Справочник офтальмолога., 2012; № 417:3-17
5. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных. Учебное пособие. М.: Апрель, 2011:63-70.
6. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Терещенкова М.С., Сидорова Ю.А. Этапность лечения ретинопатии недоношенных. Вестник ОГУ, 2012; № 12(148).
7. Терещенко А. В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Система оказания офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в Центральном регионе России. Офтальмология, 2012;4-7.Т.9№4.

Поселюгина О.Б., Потовина Ю.А.

Клинический разбор больного со множественной миеломой, протекающей с поражением почек

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет
(Россия, Тверь)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-08

idspr: spub-15-12-2018-08

Миеломная нефропатия (МН) является одним из наиболее тяжелых осложнений множественной миеломы, диагностируется, как правило, на поздних стадиях заболевания, когда эффективность терапии снижена ввиду наличия хронической почечной недостаточности. С целью улучшения диагностики поражения почек и своевременного назначения адекватной терапии при ММ, представляется разбор клинического случая пациента с данной патологией.

Ключевые слова: множественная миелома, миеломная нефропатия, хроническая почечная недостаточность.

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль системы В-лимфоцитов, характеризующаяся неограниченной пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин (парапротеин). ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей [1-3] и 13 % от всех онкогематологических заболеваний. В среднем частота заболеваемости ММ составляет 4 случая на 100 000 населения. Соотношение мужчин и женщин составляет 3:2 [1, 4].

Поражение почек расценивается как наиболее частое клиническое, морфологическое и лабораторное (биохимическое) проявление ММ, и, в то же время, одно из наиболее тяжелых и неблагоприятных в прогностическом отношении осложнений этой патологии. Общеизвестно, что у 50% больных ММ в момент диагностики выявляют почечную недостаточность. Частота поражения почек при ММ колеблется от 60 % до 80 % [2]. Во многих случаях патологические изменения в почках могут быть первыми, наиболее ранними, клинико-лабораторными проявлениями миеломной болезни [4]. Средняя продолжительность болезни от начала ее первых клинико-лабораторных проявлений составляет 2-5 лет и лишь в отдельных неосложненных случаях достигает 6-10 лет [5].

Миеломная нефропатия (синонимы цилиндр-нефропатия, каст-нефропатия) — наиболее частый вариант поражения почек при ММ, обусловленный секрецией и экскрецией с мочой моноклональных легких цепей белка Бенс-Джонса, характеризующийся образованием белковых цилиндров в дистальном отделе канальцев, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [5].

Миеломная нефропатия (МН) в дебюте вызывает острое почечное повреждение, однако в последующем (иногда в течение 2-3-х месяцев может сформироваться интерстициальный фиброз и хроническая почечная недостаточность. При редукции легких цепей в результате химиотерапии белковые цилиндры регрессируют, что приводит к улучшению функции почек. Степень обратимости почечной недостаточности определяется наличием и выраженностью тубулоинтерстициального фиброза и эффективностью химиотерапии [6].

Учитывая, частый дебют ММ с развития МН, прогноз заболевания, зависящей во многом от функции почек и своевременности начала полихимиотерапии (ПХТ), **целью нашего исследования** стала возможность представить клинический случай МН.

Материал и методы

Была проанализирована медицинская документация пациента, страдающего ММ.

Результаты

Больной А., 59 лет житель Тверской области в июне 2016 г. после перенесенной вирусной инфекции обратился к участковому терапевту с жалобами на выраженные боли в позвоночнике, общую слабость, снижение аппетита.

При первом обследовании в клиническом анализе крови была выявлена анемия (гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – $3,2 \times 10^{12}/л$, ускоренная СОЭ до 60 мм/ч; в анализах мочи определялась умеренная протеинурия – 1,2 г/л. По данным ультразвукового исследования почек выявлены выраженные диффузные изменения в их паренхиме.

По результатам компьютерной томографии органов грудной и брюшной полостей от 04.07.2016г. диагностировано тотальное поражение костных структур, патологический перелом тела L1, двусторонний нефролитиаз.

Учитывая тотальные выраженные изменения костных структур в сочетании с выраженным болевым синдромом в костях, участковым терапевтом была заподозрена ММ, и пациент был направлен на консультацию к гематологу. По назначению которого было выполнено иммунохимическое исследование (ИХИ) от 06.07.16г. По результатам указанного анализа определялась массивная моноклональная секреция Gk (64,2 г/л), секреция белка Бенс-Джонса к – типа (6,02 г/сут), вторичная гипогаммаглобулинемия, повышение уровня β_2 –микроглобулина в сыворотке (16,5 мг/л), содержание СРБ в пределах нормы, выявлялась канальцевая протеинурия.

В миелограмме от 06.07.16г. выявлялся 1% плазматических клеток.

На основании полученных данных пациенту был выставлен клинический диагноз: Множественная миелома Gk- типа, белок Бенс-Джонса к с анемией, миеломной нефропатией, выраженным остеодеструктивным процессом III Б стадии, ISS III.

Сразу же пациента госпитализировали в гематологическое отделение Областной Клинической больницы города Твери, где было начато лечение ПХТ, согласно поставленному диагнозу. Уже в июле 2016г. был проведен первый курс специфической терапии по программе "VD". Химиотерапия проводилась препаратами Бортезомиб из расчета 1,3 мг/м² – 0,88 мл п/к в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни лечения. В схему терапии был включен дексаметазон 40 мг в/в капельно на 250 мл физиологического раствора в дни введения бортезомиба. С целью исключения развития гастропатии на фоне лечения, терапия была дополнена омепразолом по 20 мг 2 раза в день за 30 мин до еды в дни введения дексаметазона.

Указанное лечение пациент перенес удовлетворительно, без осложнений. Был выписан из стационара, дома чувствовал себя хорошо.

В последствии, через месяц, с 11.08.16г. по 21.08.16г. был проведен второй курс ПХТ по режиму "VCD" (Бортезомиб, Циклофосфамид, Дексаметазон), который перенес удовлетворительно. Однако, после проведенной терапии у больного развилась тяжелая двусторонняя пневмония, по поводу которой были назначены антибиотики (амоксиклав 1,2 г в вену 2 раза в день 10 дней; цефтриаксон по 1,0 г в вену 2 раза в день). На фоне лечения пневмонии у пациента было отмечено снижение темпа диуреза (до 100 мл в сутки), нарастание азотемии (креатинин крови составил 826 мкмоль/л, мочевины 37 ммоль/л) и появление гиперкалиемии (7,4 ммоль/л). Указанные изменения были расценены как развитие почечной недостаточности, требующее немедленного начала лечения гемодиализом. Поэтому, по экстренным показаниям пациенту начато лечение этим видом заместительной почечной терапии. На фоне проводимого лечения состояние больного значительно улучшилось: купирована пневмония, восстановился диурез до объема 1,0 л в сутки. В биохимическом анализе крови отмечено снижение показателей азотистых оснований, купирована гиперкалиемия (креатинин крови 425 мкмоль/л, мочевины 15 ммоль/л, общий белок 65 г/л, калий 4,5 ммоль/л).

Почечная недостаточность у пациента сохранялась, была расценена как хроническая, являющаяся следствием тяжелой МН. Для амбулаторного лечения программным гемодиализом пациенту была сформирована артериовенозная фистула на

левом предплечье. Послеоперационный период протекал без осложнений, и пациент был выписан домой с продолжением лечения программным гемодиализом амбулаторно в режиме по четыре часа три раза в неделю.

При контрольном ИХИ от 19.10.16г. выявлялась массивная моноклональная секрция Gk (52,9 г/л). Секрция белка Бенс-Джонса к – типа (2,08 г/сут). Вторичный иммунодефицит. По сравнению с исследованием от 06.07.16г. у пациента наблюдалась тенденция к снижению уровня парапротеина Gk (62,4 – 52,9 г/л), уменьшение экскреции белка Бенс-Джонса к с мочой (6,02 – 2,08 г/сут).

В последующие госпитализации с 08.12.16г. по 20.12.16г. и с 09.01.1 по 19.01.17г. пациенту были проведены курсы "VD", перенёс удовлетворительно.

В связи с недостаточной эффективностью бортезомиб-содержащих курсов, пациент был переведён на терапию 2-й линии леналидомидом. Начат курс химиотерапии (ХТ) по программе "Rd". В связи с удовлетворительным самочувствием и хорошей переносимостью лечения, курсы ХТ проводились амбулаторно, осложнений терапии не было. Всего пациенту было сделано 6 курсов Rd.

С целью оценки эффективности проводимой терапии, по данным проведенного ИХИ от 08.17г., отмечалась положительная динамика в виде дальнейшего снижения уровня парапротеина Gk и суточной экскреции белка Бенс Джонса каппа с мочой от 0,42 до 0,2 г/сут.

После проведенных 8 курсов ХТ у пациента была диагностирована полная ремиссия ММ.

Обсуждение

Больные ММ с диализзависимой почечной недостаточностью характеризуются наихудшим прогнозом. В этой категории больных отмечается наиболее высокая ранняя летальность – 30-50%, снижение общей выживаемости. Тем не менее, раннее начало интенсивной химиотерапии позволяет получить хороший ответ и, даже, прекратить проведение сеансов программного гемодиализа у 25– 29% больных [6, 7].

В нашем случае, своевременно начатая специфическая терапия ММ с использованием химиотерапии позволила добиться полной ремиссии ММ. Функция почек на фоне проводимой терапии не восстановилась, пациент остался на лечении программным гемодиализом. Это свидетельствует о том, что в почках развилась крайняя степень выраженного, необратимого тубулоинтерстициального фиброза. Однако, в целом, эффективно проведенное лечение позволило значительно улучшить качество жизни пациента, увеличить его продолжительность жизни.

Таким образом, осведомленность о наиболее характерных клинических и лабораторных проявлениях ММ, ранняя ее диагностика, в том числе рецидивов заболевания, предполагает своевременное начало полихимиотерапии, тем самым, предотвращая дальнейшее повреждение почек.

1. Моисеев С. И., Салогуб Г. Н., Степанова Н. В. / Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы: Пособие. – СПб. Издательство СПбГМУ. – 2006. – С.39.
2. Рехтина И. Г., Менделеева Л. П., Бирюкова Л. С. / Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению миеломной нефропатии // НОПР – 2014. – С.5–13.
3. Савченко В. Г., Поддубная И. В. / Клинические рекомендации диагностике и лечению множественной миеломы. – 2014г. (<http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/20.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-mieloma.pdf>).
4. Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. // Диагностика и лечение миеломной нефропатии. – 2014. (<https://bz.medvestnik.ru/nosology/Mielomnaya-nefropatiya.html/recomendations/prevention>).
5. Андреева Н. Е. Диагностика и лечение миеломной болезни. М. –1998г. – С.3–31.
6. Нефрология. Руководство для врачей / Под ред. Тареевой И. Е. – М.– 2000г. – С.552–559.
7. Бирюкова Л. С., Володяева Е. Б., Фетисова Е. В. и др. / Острая и хроническая почечная недостаточность у больных с миеломной болезнью // Тер.арх.– 1999г.– Т.71. – 7.– С.57–61.

**Руина О.В., Борисов В.И., Жукова О.В., Елисеева Т.И., Конышкина Т.М.,
Зайцева Е.И., Коннова М.А., Сорокин Е.А., Ивкова Ю.В., Мельниченко О.В.,
Борисова Д.А., Иванова О.М., Дудкина Ю.А., Козлова Е.А., Пономарева А.А.**

**Клинико-экономические особенности антибиотикотерапии острого
обструктивного бронхита у детей**

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ
(Россия, Н. Новгород)*

doi:10.18411/spc-15-12-2018-09

ids: spub-15-12-2018-09

Аннотация

Острый обструктивный бронхит поражает до 25-30% детской популяции. Один из наиболее важных вопросов – назначение адекватной терапии антибиотиками. Важным является определение этиологической роли атипичной флоры. Проанализированы различные схемы лечения, выявлены экономически оптимальные из них.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, антибиотикотерапия, стоимость лечения, дети

Введение. Острый обструктивный бронхит (ООБ) – широко распространенное заболевание, поражающее до 25-30% детской популяции [1, 2]. Повышение эффективности лечения приводит к улучшению качества жизни пациента и зависит от рациональности назначения фармакотерапии, основанной на современных принципах доказательной медицины [3].

Нерациональная подобранная терапия заболеваний дыхательных путей приводит к необратимым изменениям: хроническим бронхитам, бронхиальной астме, которые могут иметь прогрессирующее течение и приводить к необратимым изменениям бронхов, ухудшению качества жизни и инвалидизации пациентов [3]. Общероссийские закономерности характерны и для Нижегородской области.

Цель исследования – изучить и определить оптимальные схемы антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита в детском отделении больницы с клинической и экономической точки зрения.

Материалы и методы. Ретроспективно исследовано 202 медицинских карты стационарного больного, госпитализированных в детское отделение многопрофильного стационара в 2017 г. Возраст пациентов составил от 0 до 17 лет. Пациенты были распределены на группы по тяжести заболевания и по возрасту: от 0 до 3 лет; от 3 до 6 лет; более 6 лет; среднетяжелое и тяжелое течение заболевания. Пациентов с легкой степенью тяжести в стационаре не было зарегистрировано. Разделение пациентов по возрасту связано с тем, что в различных возрастных группах применяются разные дозы лекарственных препаратов. Дозировки препаратов в каждой возрастной группе сопоставимы, так как антибиотики рассчитываются исходя из массы тела ребенка. Данный подход позволил избежать погрешностей при оценке средней стоимости антибиотикотерапии у детей различного возраста. Также учитывалась длительность терапии.

Детей в возрасте от 0 до 3 лет было 127, что составило 63%. 51 ребенок был в возрасте от 3 до 6 лет, что составило 25%. 24 ребенка было старше 6 лет, что составило 12% от общего количества.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что наибольшее количество госпитализированных пациентов регистрируется в осенне-зимний период и совпадает с пиком распространенности ОРВИ. Количество заболевших мальчиков в 1,8 раза больше, чем девочек. В 88% случаев заболевание зарегистрировано у детей до 6 лет – 88% (178 человек). Вероятно, это связано с незрелостью иммунной системы детей раннего возраста и особенностями формирования бронхиального дерева [4].

Антибактериальные препараты назначались эмпирически, с учетом предполагаемого возбудителя. В 18% методом ПЦР обнаруживались ДНК атипичных возбудителей, что требовало перевода на макролидные препараты в течение первых суток госпитализации. Выбор препарата ограничивался имеющимися в арсенале стационара на текущий момент средствами. Чаще всего использовались пенициллины (амоксциллин/клавуланат), цефалоспорины (цефтриаксон), макролиды (кларитромицин, джозамицин). В качестве стартовой терапии при тяжелом течении заболевания антибиотики назначались в инъекционной форме, с последующим переходом на пероральные формы, исходя из принципов ступенчатой терапии. Перед назначением антибиотикотерапии методом ПЦР определялись ДНК атипичных микроорганизмов в соскобе со слизистой ротоглотки или мокроте. При положительном результате назначался курс макролидов, так как на сегодняшний день имеются данные, убедительно доказывающие роль микоплазм и хламидофил в развитии бронхообструктивного синдрома [5, 6].

Средняя продолжительность курса антибиотикотерапии составила 7 + 2 суток, для макролидов – не менее 7 суток. При тяжелом течении заболевания антибиотики назначались в 100% случаев, при средней тяжести – в 80% случаев. Использовались следующие международные и торговые названия препаратов: амоксициллин/клавуланат – Амоксиклав; цефтриаксон – Лендацин; джозамицин – Вильпрафен солютаб; кларитромицин – Клацид. В среднем стоимость курса лечения препаратом амоксициллин/клавуланат 4506 руб (учитывая тяжелые формы заболевания с инъекционными введениями); цефтриаксоном – 3412 руб. при равной эффективности. Макролиды назначались перорально в случае непереносимости бета-лактамов или верифицированной атипичной этиологии заболевания. Стоимость терапии джозамицином составила 657 руб, кларитромицином – 878 руб. при равной эффективности.

Выводы. Антибиотикотерапия острого обструктивного бронхита у детей должна проводиться по показаниям. Целесообразно определение ДНК атипичных возбудителей методом ПЦР перед назначением антибиотиков. При атипичной этиологии заболевания оправданным является применение макролидов. Наиболее экономически выгодным является назначение джозамицина по сравнению с кларитромицином. При стартовой эмпирической терапии бета-лактамами антибиотиками наиболее выгодным является назначение цефтриаксона.

1. Смирнова М.О., Сорокина Е.В. Бронхиты у детей: принципы современной терапии. Трудный пациент. - 2009. - № 8, Т. 7. – С.18-19.
2. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по лечению наиболее распространенных болезней у детей: карманный справочник. – 2-е изд. – М.: Всемирная организация здравоохранения, 2013. – 452 с.
3. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М. Педиатр. 2012. - 482 с.
4. Гилберт Д. Н., Молперинг Р.С. Эллиопулос Д.М., Сэнд М.А. Сэнфордский справочник: антимикробная терапия. //М.: «Эксмо». 2009. 288 с.

5. WilsonEstesL. Mayo Clinic Antimicrobial Therapy. //Mayo Clinic Scientific Press. -2008.- 324 p.
6. Wald E.R., Applegate K.E., Bordley C., Darrow D.H., Glode M.P. et al. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics. 2013 Jul;132(1): 262-80.

РАЗДЕЛ II. ФАРМАЦЕВТИКА

Юдина Д.В.¹, Алексеев В.К.¹, Скепка Х.И.², Клочкова Э.С.², Дворник Е.В.²,
Алексеев К.В.²

Стандартизация и исследование технологических характеристик
фармацевтической субстанции флударабина

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

² Медицинский университет «РЕАВИЗ»

(Россия, Москва)

doi:10.18411/spc-15-12-2018-10

ids: spub-15-12-2018-10

Аннотация

Для формирования регистрационного досье в формате общего технического документа (CTD) требуется предоставление данных о фармацевтической разработке лекарственного средства (ЛС) в котором Модуль 3: Качество содержит развернутую характеристику активной фармацевтической субстанции (ФС) (3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция). Цель исследования заключалась в стандартизации и изучении технологических свойств ФС флударабина фосфат (ФФ) производителя Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай, для включения в регистрационное досье и потенциального научного обоснования выбора состава и технологии лекарственной формы (ЛФ).

Ключевые слова: флударабина фосфат, стандартизация, лимфолейкоз.

Annotation

The aim of the study was to collect data to form Common Technical Document (CDT) investigating the standartization and technological properties of the active pharmaceutical ingredient fludarabine phosphate (Hubei Biocause Pharmaceutical Co LTD, China).

Key words: fludarabine phosphate, standardization, lymphocytic leukemia

Введение. ФФ – антиметаболит, производное пурина, биодоступность которого при пероральном приеме составляет 50-75% [2]. ФФ входит в стандарты лечения хронического лимфолейкоза и представленный на российском фармацевтическом рынке в виде ЛС отечественного и иностранного производства, как в таблетированной лекарственной форме (ЛФ), так и в форме лиофилизатов и концентратов для приготовления раствора для внутривенного введения.

На отечественном фармацевтическом рынке доступна ФС ФФ разных производителей (табл. 1).

Таблица 1

Производители ФС МНН флударабина, зарегистрированные в РФ

№	Наименование ФС	Производитель	№ Реестровой записи	Дата включения в реестр
1	Флударабина фосфат	ООО «БратскХимСинтез», Россия	ФС-001796	08.08.2018
2	Флударабина фосфат	Сикор Сосизта Италиана Кортикостироиди С.р.л., Италия	ФС-001173	19.08.2015
3	Флударабина фосфат	ООО «Синбиас Фарма», Украина	ФС-000837	12.05.2014

4	Флударабина фосфат	ЗАО «Активный компонент», Россия	ЛСР-002794/10	02.04.2010
5	Флударабина фосфат	ЗАО «БИОКАД», Россия	ЛСР-001176/10	19.02.2010
6	Флударабина фосфат	Ухань Биокос Фармасьютикал Девелопмент Ко. Лтд, Китай	ЛСР-008768/09	02.11.2009
7	Флударабина фосфат	ООО «НАТИВА»	ФС-001100	27.05.2015

В качестве объекта исследования выбрана ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай), заявленная производителем, как микронизированная. Микронизация ФС, имеющих плохую растворимость в воде позволяет добиться улучшения этой характеристики [1].

Материалы и методы. Оценка физико-химических и технологических характеристик проводилась согласно методикам, представленным в ГФ XIV издания: определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света с применением дифрактометра HELOS RODOS с диапазоном измерения R2: 0.25/0.45...87.5 μm ($f = 50 \text{ mm}$), давление 2,56 бар (ОФС.1.2.1.0008.15.); измерены истинная плотность (ОФС.1.2.1.0014.15 Плотность, метод 1), Потеря в массе при высушивании (ОФС.1.2.1.0010.15), степени сыпучести (ОФС.1.4.2.0016.15), Растворимость (ОФС.1.2.1.0005.15); определение удельного вращения (ОФС.1.2.1.0018.15), микроскопия порошка ФФ выполнена методом просвечивающей электронной микроскопии; подлинность ФФ подтверждена методами спектрометрии в инфракрасной области (ОФС.1.2.1.1.0002.15); обнаружение примесей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФС.1.2.1.2.0005.15).

Результаты и обсуждение

ФС ФФ представляет собой белый тонкодисперсный гигроскопичный порошок белого цвета. Методом электронной микроскопии получен снимок порошка ФФ (Рис. 1). Методом дифракционной спектроскопии получена кривая распределения частиц по размеру (Рис. 2).

Рисунок 1 - Структурная формула и микроскопия ФС ФФ

В таблице 1 представлены основные физико-химические показатели.

Таблица 1
физико-химические свойства ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)

Показатель	Значение
Молекулярная масса	365.2 г/моль
pKa	3.2 ± 0.1 ; 5.8 ± 0.1
pH	2.0

Температура деструкции	195-2020С
Коэффициент распределения октанол-вода (метод встряхивания колбы)	$\log P_{ОВ} = -2.1 (pH=2)$ $\log P_{ОВ} = <3.0 (pH=5)$ $\log P_{ОВ} = <3.0 (pH=7)$ $\log P_{ОВ} = <3.0 (pH=9)$

Результаты определения распределения частиц по размеру получены в виде графика, представленного на Рис.2.

Рисунок 2 - График распределения частиц микронизированной ФС ФФ по размеру

Из графика видно, что ФФ имеет достаточно узкий интервал распределения частиц по размеру ($ИРЧ = 2,15 \pm 0,13$), при этом $X_{50} = 1,00 \pm 0,01$, что подтверждает тот факт, что ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай) является микронизированной.

Изучена растворимость ФС ФФ в воде и органических растворителях (табл.2). В табл. 3 представлены результаты исследования физико-химических и технологических характеристик ФС ФФ.

Таблица 2

*Результаты исследования растворимости ФС ФФ
(Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)*

Наименование растворителя	Навеска образца, г	Объем растворителя	Наличие частиц вещества	Заключение
Вода очищенная	0,1004	10 мл	Есть	Мало растворим
	0,1011	50 мл	Нет	
Диметилформамид	0,1012	1 мл	Есть	Растворим
	0,1014	5 мл	Нет	
Этанол 96 %	0,1009	10000 мл	Есть	Практически не растворим

Таблица 3

*Результаты исследования физико-химических и технологических характеристик ФС ФФ
(Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай)*

№	Показатель	Размерность	ФС ФФ
1	Сыпучесть	г/с	$6,18 \pm 0,04$
2	Насыпная плотность	г/см ³	$0,211 \pm 0,005$ $0,289 \pm 0,004$
	- до уплотнения		
	- после уплотнения		
3	Угол естественного откоса	°	60
4	Индекс Карра	-	26,9
5	Коэффициент Хаусснера	-	1,37

6	Потеря в массе при высушивании	%	1,53
7	Пористость	%	78,9
8	Истинная плотность	г/см ³	1,1853

Подлинность ФС ФФ подтверждена методом ИК-спектроскопии (Рис.3). Основные полосы поглощения ИК спектра субстанции (Рис. 3А) совпадают с основными полосами поглощения ИК спектра стандарта ФФ (Рис. 3Б), что подтверждает подлинность ФС.

А

Б

Рисунок 3 - ИК-спектр субстанции в диске с калия бромидом (1:200) от 400 см⁻¹ до 2000 см⁻¹(А); ИК-спектр стандартного образца ФФ в диске с калия бромидом (1:200) от 1500 см⁻¹ до 4000 см⁻¹ (Б).

ФС ФФ представляет собой белый или почти белый микронизированный кристаллический порошок, частицы которого склонны к электростатическим

взаимодействиям. Обнаружено, что в исследуемой навеске среднеобъемный размер частиц X_{90} составляет $2,05 \pm 0,02$ мкм.

За счет свойства электростатичности ФС имеет неудовлетворительные показатели сыпучести и прессуемости, что вырезется высоким значением угла естественного откоса, индексом Карра (26,9) и коэффициентом Хаусснера (1,37) [3,4].

Проведена проверка показателя удельного вращения, значение которого должно находиться в пределах $+10^\circ$ до $+14^\circ$ в пересчете на безводное вещество. Экспериментально установленное значение соответствовало норме и составило $+12^\circ$.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводилось исследование примесного состава в ФС ФФ, в ходе которого было установлено соответствие установленными НД нормам.

Таблица 5

Относительные времена удерживания примесей, коэффициенты пересчета площадей и нормы содержания примесей в субстанции.

Примесь	Относительное время удерживания (Rr)	Коэффициент пересчета площади (F)	Норма содержания примеси в субстанции, %
Примесь А	0,30	4,0	0,8
Примесь В	0,39	2,5	0,2
Примесь С	0,50	1,9	0,4
Примесь D	1,21	0,5	0,1
Примесь Е	1,40	0,6	0,2
Неидентифицированная примесь	–	1,0	0,1

Выводы. Проведены исследования ключевых физико-химических свойств ФС ФФ (Хубэй Биокос Фармасьютикал Ко., Лтд., Китай), подтверждающих подлинность. Данные о растворимости и диапазоне распределения частиц по размеру, а также изученные технологические характеристики могут служить научным обоснованием при выборе технологии и разработке состава ЛФ.

1. Способы улучшения растворимости труднорастворимых фармацевтических субстанций / Блынская Е. В., Юдина Д. В., Алексеев К.В., Марахова А.И. Фармация. - 2018. - 67(3) – С. 35-40.
2. Foran JM, Oscier D, Orchard J, et al. Pharmacokinetic study of single doses of oral fludarabine phosphate in patients with 'low-grade' non-Hodgkin's lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology 1999;17(5):1574-1579.
3. Gang Cheng et al. Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique / AAPS PharmSciTech December 2016, Volume 17, Issue 6, pp 1336–1346;
4. Khalid MuzaffarEmail authorB. N. DarPradyuman Kumar. Assessment of nutritional, physicochemical, antioxidant, structural and rheological properties of spray dried tamarind pulp powder. Journal of Food Measurement and Characterization June 2017, Volume 11, Issue 2, pp 746–757.

[illegible]

SCIENCEPUBLIC

Научное издание

**Научный диалог:
Вопросы медицины**

Сборник научных трудов, по материалам
XVII международной научно-практической конференции
15 декабря 2018 г.

SPLN 001-000001-0376-MQ

Подписано в печать 12.01.2018. Тираж 400 экз.
Формат.60x84/16. Объем уч.-изд. л.2,53
Бумага офсетная. Печать оперативная.
Отпечатано в типографии НИЦ «Л-Журнал»
Главный редактор: Иванов Владислав Вячеславович