МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 12 №2 2013

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель – Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Редакционная коллегия:
В.П. Дейкало (*главный редактор*), Н.Ю. Коневалова (*зам. главного редактора*), И.В. Городецкая (*зам. главного редактора*), В.И. Козловский (*зам. главного редактора*), С.С. Алексанин (Санкт-Петербург, Россия), В.Я. Бекиш, Г.Н. Бузук, И.И. Бурак, В.И. Гидранович, В.С. Глушанко, Ю.Н. Деркач (Витебск), О.Б. Жданова (Киров, Россия), А.И. Жебентяев, С.А. Кабанова, М.Р. Конорев, А.Н. Косинец (Витебск), А.А. Косых (Киров, Россия), Л.Е. Криштопов, В.В. Кугач, З.С. Кунцевич, Н.Г. Луд, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург, Россия), А.А. Пашков, С.И. Пиманов, И.М. Прищепа (Витебск), В.П. Подпалов, Л.Е. Радецкая, В.М. Семенов, А.П. Солодков (Витебск), С.А. Сушков, А.К. Усович, В.М. Холод (ВГАВМ, Витебск), Ю.П. Чернявский.

Редакционный совет:
Н.Н. Аболмасов (Смоленск, Россия), В.П. Адаскевич, Ю.В. Алексеенко, Р.В. Басявичюс (Каунас, Литва), И.И. Генералов, И.Ю. Карпук, И.И. Краснюк (Москва, Россия), Р.З. Кубилюс (Каунас, Литва), С.П. Кулик, Л.В. Лабанаускас (Каунас, Литва), М.Ю. Лея (Латвия), А.М. Литвяков, Л.А. Любаковская, И.М. Лысенко, В.А. Маланчук (Киев, Украина), И. Матлавска (Познань, Польша), Д.В. Моисеев, А.Г. Мрочек (Минск), О.Д. Мяделец, Д.К. Новиков, В.И. Новикова, А.Н. Окороков, С.С. Осочук, Д.В. Пискун (Швейцария), Л.П. Титов (Минск), В.М. Цыркунов (Гродно), А.Г. Чумак (Минск), Г.И. Юпатов

Секретариат:
И.А. Бебешко, Р.В. Кадушко, Л.М. Родкина, И.А. Флоряну.

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется и реферируется в реферативных изданиях ВИНИТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 26-10-93,
e-mail: admin@vsmu.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.
ISSN 1607-9906
© Витебский государственный медицинский университет, 2013

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Куликов В.А., Беляева Л.Е.
Метаболическое перепрограммирование раковых клеток — 6

Мироненко М.О., Мироненко Т.В.
Современные направления в лечении диабетической энцефалопатии — 19

Кундер Е.В.
Псориатический артрит: классификация, активность, лабораторная и инструментальная диагностика — 31

Физиология

Евдокимова О.В., Городецкая И.В.
Реализация протекторного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов при кратковременном воздействии стрессоров различной природы — 43

Рукан Т.А., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.
Активность некоторых ферментов в нейронах фронтальной коры головного мозга крыс в ранний постишемический период — 50

Гистология, цитология, эмбриология

Крылов Ю.В., Крылов Е.Ю.
Анализ задач и подходов к рациональному использованию средств для иммуногистохимической диагностики в Республике Беларусь — 55

Педиатрия

Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н., Косенкова Е.Г., Бучкина Т.И.
Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении — 63

Кожные и венерические болезни

Адаскевич В.П.
Витебские дерматологические чтения — 70

Малярчук А.П., Соколова Т.В.
Диагностическая значимость дерматоскопии при чесотке — 73

CONTENTS

Review

Kulikov V.A., Belyaeva L.E.
Metabolic reprogramming of cancer cells — 6

Mironenko M.O., Mironenko T.V.
Modern directions in the treatment of diabetic encephalopathy — 19

Kunder E.V.
Psoriatic arthritis: classification, activity, laboratory and instrumental diagnosis — 31

Physiology

Evdokimova O.V., Gorodetskaya I.V.
Realization of the protective effect of iodine-containing thyroid hormones under the short-term influence of stressors of different nature — 43

Rukan T.A., Maksimovich N.E., Zimatkin S.M.
The activity of some enzymes in neurons of the frontal cerebral cortex of rats in the early postischemic period — 50

Histology, cytology, embryology

Krylov Y.V., Krylov E.Y.
The analysis of objectives and approaches to the rational use of immunohistochemical diagnosis means in the Republic of Belarus — 55

Pediatrics

Barkun G.K., Lysenko I.M., Zhuravleva L.N., Kosenkova E.G., Buchkina T.I.
Catamnesis of children with very low and extremely low birth weight — 63

Skin and venereal diseases

Adaskevich V.P.
Vitebsk dermatological sessions — 70

Malyarchuk A.P., Sokolova T.V.
Diagnostic significance of dermatoscopy in scabies — 73

Белявская А.А., Торшина И.Е.
Хемилюминесценция ногтевых пластинок при псориатической болезни — 83 — **Belyavskaya A.A., Torshina I.E.**
Chemiluminescence of nail plates in psoriasis

Козин В.М., Клишо С.С., Юнес И.В., Козина Ю.В., Алтухова Н.Г., Накишбнди Р.
Очаговая аплазия кожи волосистой части головы у новорожденных монозиготных близнецов — 87 — **Kozin V.M., Klisho S.S., Yunes I.V., Kozina Y.V., Altukhova N.G., Nakishbndi R.**
Focal aplasia of the scalp in newborn monozygotic twins

Козина Ю.В.
Псориаз, система гемостаза: применение низкомолекулярных гепаринов — 95 — **Kozina Y.V.**
Psoriasis, hemostasis system: the use of low molecular heparins

Янковская Н.Н.
Метод прогнозирования развития гиперлипопротеинемий у пациентов с псориазом — 104 — **Yankovskaya N.N.**
Prediction method of hyperlipoproteinemia development in patients with psoriasis

Адаменко Г.П., Тихон Т.В., Скребло Е.И., Головко Е.С.
Про- и противовоспалительные цитокины при псориазе — 108 — **Adamenko G.P., Tikhon T.V., Skreblo E.I., Golovko E.S.**
Pro- and anti-inflammatory cytokines in psoriasis

Судебная медицина — **Forensic medicine**

Тетюев А.М., Кулинчик Н.И.
Актуальные вопросы судебно-медицинской оценки психогенно возникших психических расстройств у потерпевших (обзор литературы и современное состояние проблемы) — 113 — **Tetyuev A.M., Kulinchik N.I.**
Urgent problems of forensic medical assessment of psychogenically developed mental disorders in victims (literature review and modern state of issue)

Дукорский В.В., Балашов А.Д., Тетюев А.М.
Корреляты суицидальных попыток — 119 — **Dukorsky V.V., Balashov A.D., Tetyuev A.M.**
Correlates of suicidal attempts

Фармация — **Pharmacy**

Ивахненко Е.Л., Стрилец О.П., Стрельников Л.С., Кустова С.П.
Разработка технологии производства мягкой лекарственной формы с катиазином для коррекции нарушений сперматогенеза — 126 — **Ivakhnenko E.L., Strilets O.P., Strelnikov L.S., Kustova S.P.**
Development of the production technology of soft medicinal form with katiazinum for the correction of spermatogenesis disturbances

Педагогика и психология высшей школы — **Pedagogics and psychology of higher school**

Дейкало В.П., Коневалова Н.Ю., Щупакова А.Н., Егоров К.Н., Сиротко В.В.
Система мониторинга качества освоения практических навыков студентами лечебного факультета УО «ВГМУ» — 135 — **Deykalo V.P., Konevalova N.Y., Shchupakova A.N., Egorov K.N., Sirotko V.V.**
The system to monitor the quality of practical skills mastering by medical students of the Educational Establishment «VSMU»

Городецкая И.В., Яско Т.М.
Виды памяти и методы запоминания при изучении нового материала студентами УО «ВГМУ» — 143 — **Gorodzetskaya I.V., Yasko T.M.**
Types of memory and methods of memorizing new material used by the students of the Educational Establishment «VSMU»

Адаскевич В.П., Катина М.А., Зыкова О.С.
Информационно-сообщающая и моделирующая методология обучения на кафедре дерматовенерологии УО «ВГМУ» 148

Adaskevich V.P., Katina M.A., Zykova O.S.
Informative modeling methodology of education at the Chair of Dermatovenereology of the Educational Establishment «VSMU»

Случай из практики **Case from practice**

Адаскевич В.П., Катина М.А., Мяделец В.О.
Пойкилодермия пигментная сетчатая Сиватта: клинический случай 152

Adaskevich V.P., Katina M.A., Myadelets V.O.
Poikiloderma of Civatte: clinical case

Тихоновская И.В., Мяделец В.О.
Первичная рубцовая алопеция: случай из практики 157

Tikhonovskaya I.V., Myadelets V.O.
Primary cicatrical alopecia: case from practice

Новости 160 **News**

Правила для авторов 162 **Instructions for authors**

© КУЛИКОВ В.А., БЕЛЯЕВА Л.Е., 2013

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ РАКОВЫХ КЛЕТОК

КУЛИКОВ В.А.*, БЕЛЯЕВА Л.Е.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
*кафедра общей и клинической биохимии,**
*кафедра патологической физиологии***

Резюме. В последние десятилетия уделяется пристальное внимание исследованию метаболизма в опухолевых клетках. Изучение особенностей метаболических реакций в раковых клетках имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение, так как создает основу для разработки новых методов диагностики и лечения злокачественных новообразований. В данном обзоре освещаются основные особенности метаболизма в опухолевых клетках, в частности эффект Варбурга, и биологическое значение таких изменений. Особое внимание уделяется обсуждению механизмов изменений основных метаболических реакций в опухолевых клетках.

Ключевые слова: метаболизм, рак, эффект Варбурга, глутаминолиз.

Abstract. The metabolism of cancer cells is an important area of scientific researches during the last decades. The study of metabolic differences between cancer and normal cells and underlying mechanisms will not only provide advances in the understanding of fundamental biology of cancer, but will also form the basis for the development of new diagnosing methods and therapeutic anticancer strategies. In the present review the main metabolic changes in tumor cells with emphasis on Warburg effect and mechanisms of their development are discussed.

Key words: metabolism, cancer, Warburg effect, glutaminolysis.

Опухолевая трансформация клеток представляет собой многоэтапный патологический процесс, в ходе которого трансформированные клетки приобретают новые фенотипические свойства: 1) автономность роста и нечувствительность к антиростовым сигналам; 2) неограниченный пролиферативный потенциал; 3) способность к инвазивному росту и метастазированию; 4) способность стимулировать ангиогенез; 5) нестабильность генома; 6) уменьшение гибели в результате апоптоза и способность избегать иммунную атаку; 7) метаболическое перепрограммирование. Опухолевая трансформация является наиболее продолжительной и скрытой от глаза стадией канцерогенеза. Различные генетические и эпигенетические нарушения в клетках, появляющиеся в течение этой стадии, приводят к активации в них клеточных протоонкогенов; инактивации генов-супрессоров и генов, контролирующих апоптоз и репарацию ДНК; нарушению функционирования «сверочных точек» клеточного цикла, и, в конечном итоге, к образованию клона клеток с «нестабильным» геномом и способ-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра общей и клинической биохимии. Раб.тел.: 8 (0212) 37-24-52, e-mail: slakulikov@yandex.ru – Куликов Вячеслав Анатольевич.*

ностью к нерегулируемой пролиферации. Метаболическое перепрограммирование, характеризующееся, в первую очередь, сдвигом в энергообеспечении от митохондриального окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу является важнейшей отличительной характеристикой, которую приобретают клетки еще в процессе опухолевой трансформации [1]. Хотя этот признак – наиболее очевидное изменение в метаболизме раковых клеток, он является только частью всей картины их метаболической перестройки. Для быстрой пролиферации опухолевые клетки должны увеличить скорость метаболических реакций, чтобы обеспечить себя не только достаточным количеством энергии в виде молекул АТФ, но и строительными материалами (аминокислотами, липидами, нуклеотидами), необходимыми для образования новых опухолевых клеток. Иными словами, для выживания этим клеткам необходимо стать настоящими «фабриками биосинтеза макромолекул», «технологические циклы» которых должны будут быстро перестраиваться в изменяющихся условиях существования.

Целью настоящего обзора является анализ научных данных об изменениях главных метаболических путей в раковых клетках, установленных в первую декаду XXI века, названную эпохой ренессанса эффекта Варбурга, и механизмов, которые могут обуславливать эти метаболические изменения.

Метаболизм глюкозы в нормальных клетках

Глюкоза является одним из главных энергетических субстратов для большинства клеток. Она поступает в клетки с помощью белков-переносчиков глюкозы (ГЛЮТ) и в цитозоле метаболизируется до пирувата в ходе 10 последовательных ферментативных реакций, известных как гликолиз. При анаэробном гликолизе (молочнокислом брожении) пируват превращается в лактат с одновременной регенерацией $НАД^+$, что позволяет перманентно поддерживать процесс гликолиза. При полном аэробном окислении глюкозы пируват транспортируется в митохондрии, где превращается в ацетил-КоА, который в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) окисляется до CO_2, а электроны через переносчики НАДН и $ФАДН_2$ поступают в дыхательные цепи митохондрий. Перенос электронов к кислороду по ферментативным комплексам дыхательных цепей создает электрохимический потенциал, «разрядка» которого через АТФ-синтазу приводит к образованию молекул АТФ. Синтез АТФ, сопряженный с переносом электронов по дыхательным цепям, получил название «окислительное фосфорилирование».

В нормальных клетках млекопитающих молочнокислое брожение ингибируется в присутствии кислорода, и пируват окисляется в митохондриях до CO_2 и H_2O. Это ингибирование анаэробного гликолиза кислородом было названо эффектом Пастера, по имени Луи Пастера, в 1861 году описавшего торможение спиртового брожения под влиянием кислорода в дрожжевых клетках [2].

При окислении 1 молекулы глюкозы до пирувата образуется только 2 молекулы АТФ, тогда как энергетический выход полного окисления глюкозы до CO_2 и H_2O равен 30/32 молекулам АТФ [3]. Нормальные клетки используют процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования для получения 90% общей продукции АТФ, и только 10% АТФ образуется в ходе анаэробного гликолиза. Также метаболизм глюкозы через пентозофосфатный путь (ПФП) обеспечивает клетки «строительными блоками» и восстановительными эквивалентами (в виде НАДФН), необходимыми для биосинтеза макромолекул и антиоксидантной защиты.

Метаболические изменения в опухолевых клетках. Эффект Варбурга

Еще в двадцатых годах прошлого столетия Отто Варбург обнаружил, что срезы раковых опухолей потребляют очень мно-

го глюкозы и образуют лактат [4]. Сдвиг к образованию лактата в раковых клетках, даже в присутствии высоких концентраций кислорода, был назван аэробным гликолизом, а позднее эффектом Варбурга. Варбург считал, что аэробный гликолиз является результатом нарушения окислительного метаболизма в митохондриях [5]. Однако роль дисфункции митохондрий в опухолевых клетках остается спорной, так как многие линии опухолевых клеток с высокой пролиферативной активностью не имеют дефектов в их окислительном метаболизме [6].

В настоящее время принято считать, что аэробный гликолиз присущ опухолевым клеткам уже на самых ранних стадиях канцерогенеза, еще до того момента, когда клетки раковой опухоли начинают испытывать гипоксию [7]. Наличие эффекта Варбурга в опухолевых клетках вовсе не означает полное отключение в них тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Действительно, в большинстве раковых клеток доля энергии, получаемой от аэробного гликолиза, не превышает 50% от общего уровня ее продукции, а остальное приходится на митохондриальное окислительное фосфорилирование [8]. Хотя эффект Варбурга и не является универсальным для всех разновидностей раковых опухолей [9], повышенный захват глюкозы опухолевыми клетками – достаточно распространенное явление. Его обнаружение послужило основой для разработки принципов визуализации раковых опухолей и их метастазов в клинической практике с использованием фторированного аналога глюкозы, 2-(^{18}F)-2-дезокси-D-глюкозы, при позитронно-эмиссионной томографии [10]. К тому же, как минимум в 70% всех раковых опухолей человека обнаружено повышение экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза [11].

Повышенный захват глюкозы и высокая скорость аэробного гликолиза могут давать раковым клеткам определенные преимущества перед неопухолевыми клетками для их выживания. Во-первых, активный гликолиз позволяет клеткам выживать в условиях рано или поздно развивающейся гипоксии в злокачественной опухоли [5, 12]. Во-вторых, раковые клетки используют промежуточные продукты гликолитического пути для анаболических реакций и усиления своей антиоксидантной защиты [13, 14]. Например, глюкозо-6-фосфат, продукт первой реакции гликолиза, может быть направлен в пентозофосфатный путь (ПФП) для образования рибозо-5-фосфата и НАДФН, которые необходимы для синтеза нуклеотидов и поддержания редокспотенциала клеток. Кроме этого, НАДФН и трехуглеродные промежуточные продукты гликолиза также важны для биосинтеза липидов. В-третьих, раковые клетки образуют лактат как конечный продукт аэробного гликолиза, который с помощью монокарбоксилатного транспортера-4 (МКТ-4) выводится из клетки. Развивающийся внеклеточный ацидоз способствует не только инвазии и метастазированию раковых клеток, но и их уклонению от иммунной атаки [15, 16]. Кроме того, лактат, образующийся в опухолевых клетках, страдающих от гипоксии, может служить источником углерода для клеток, находящихся в аэробных областях опухоли [17, 18].

Молекулярные механизмы, запускающие аэробный гликолиз в опухолевых клетках, довольно сложны и могут работать кооперативно либо независимо друг от друга (рис. 1). Сдвиг к гликолитическому фенотипу в раковых клетках обьясняется действием нескольких механизмов [19, 20, 21]:

1. Активацией фактора транскрипции HIF-1 и его влиянием на метаболизм глюкозы. В опухолевых клетках, находящихся в условиях гипоксии, уменьшается скорость деградации HIF-1 и увеличивается его содержание. В раковых клетках, получающих достаточное количество кислорода, содержание и повышение активности этого фактора транскрипции могут возрастать вследствие увеличения экспрессии гена HIF-1 при активации онкогенов (ras, src, myc), инактивации генов-супрессоров (p53, PTEN, VHL), а также через активацию внутриклеточных сигнальных путей (ФИ3К/Akt).

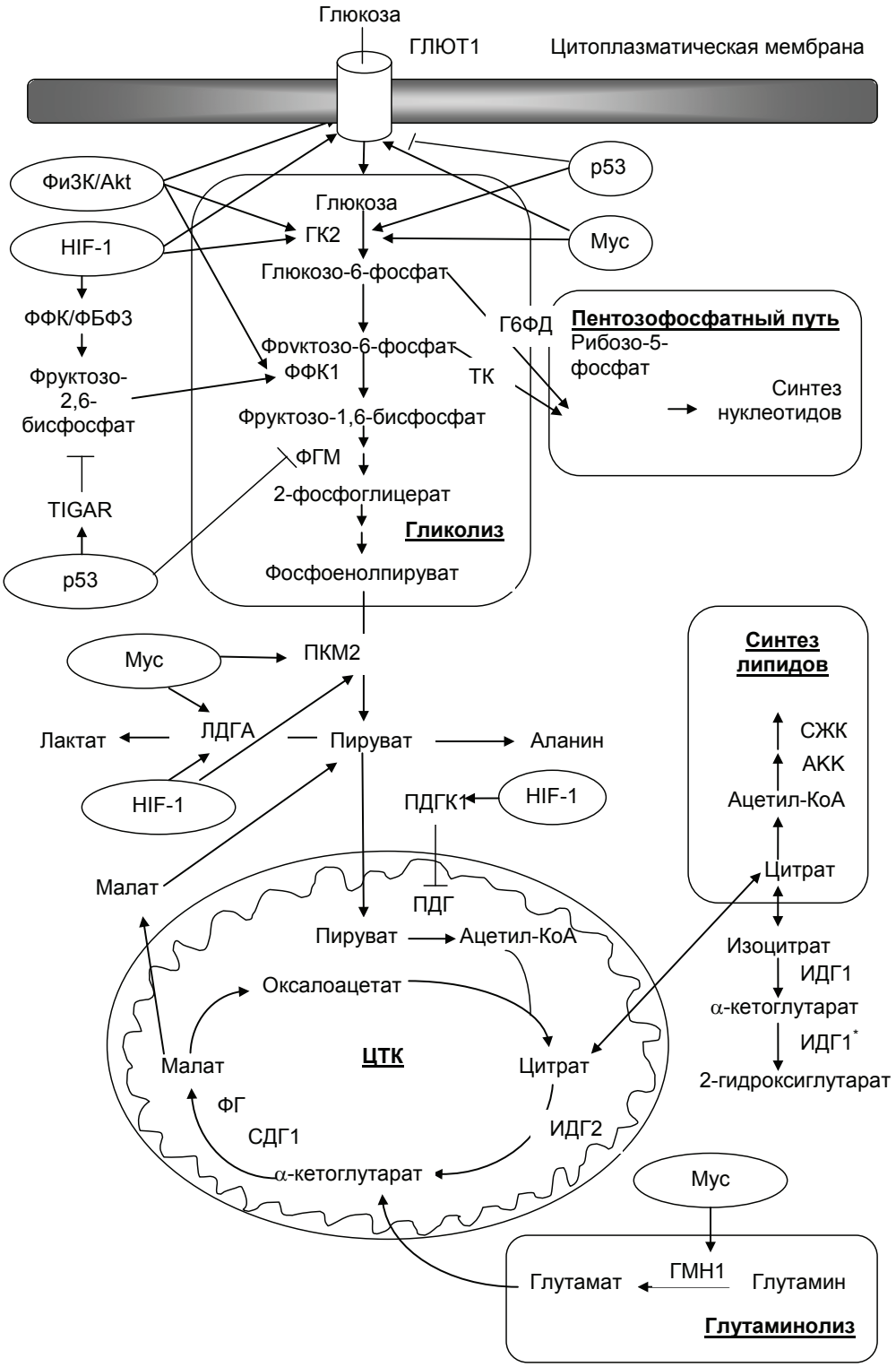


Рис. 1. «Ремоделирование» метаболических путей в опухолевых клетках [моди-фицировано из 48]:
АКК – ацетил-КоА-карбоксилаза; Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа; ГК – гексокиназа-2;
ГЛЮТ1 – белок-переносчик глюкозы ГЛЮТ-1; ГМН1 – глутаминаза-1; ИДГ1 – изоцитратдегидрогена-за-1; ИДГ1*– мутантная изоцитратдегидрогеназа-1; ЛДГА – лактатдегидрогеназа А;
ПДГ – пируватдегидрогеназа; ПДГК1 – киназа-1 пируватдегидрогеназы; ПКМ2 – пируваткиназа М2;
СДГ1 – сукцинатдегидрогеназа; СЖК – синтаза жирных кислот; ТК - транскетолаза; ФГ - фумаратги-дратаза; ФГМ - фосфоглицеромутаза; ФИ3К – фосфатидилинозитол-3-киназа; Akt – протеинкиназаAkt;
ФФК/ФБФ3 – 6-фосфофруктокиназа-2/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3; ФФК1 – фосфофруктокиназа-1;
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; HIF-1 – фактор транскрипции, индуцируемый гипоксией.
→ запуск метаболических реакций; ⊣ подавление метаболических реакций.

2. HIF-независимой модификацией характера экспрессии генов, продукты которых участвуют в реакциях энергетического обмена, в результате активации онкогенов (ras, c-myc, akt) и инактивации генов-супрессоров (p53).

3. Изменением метаболических и биоэнергетических реакций в митохондриях из-за мутаций генов в составе ядерной и/или митохондриальной ДНК.

Следует отметить, что переключение на гликолитический фенотип с образованием лактата, наряду с активацией биосинтеза липидов и других макромолекул, наблюдается и в быстро пролиферирующих неопухолевых клетках, например, митоген-активированных Т-лимфоцитах, тимоцитах и некоторых линиях гематопоэтических клеток [22, 23].

Гликолиз

Глюкоза поступает в клетки путем облегченной диффузии с помощью глюкозных переносчиков (ГЛЮТ 1-12). В раковых клетках повышается количество ряда ГЛЮТ (ГЛЮТ 1,3 и 12) [24], причем в тех клетках, которые испытывают гипоксию, существенно возрастает роль ГЛЮТ-1 [25]. Метаболические превращения поступившей в клетки глюкозы начинаются с ее фосфорилирования гексокиназой (рис. 1). Один из четырех изоферментов гексокиназы, а именно, гексокиназа-2 (ГК2) является мишенью для действия нескольких ядерных факторов транскрипции, включая HIF-1, Myc и P53 [26]. Связанная с внешней митохондриальной мембраной через потенциал-зависимый анионный канал (VDAC) гексокиназа-2 также играет важную роль в предотвращении апоптоза опухолевых клеток [27].

Следующий шаг гликолиза – изомеризация глюкозо-6-фосфата в фруктозо-6-фосфат с участием фермента глюкозофосфатизомеразы. Этот фермент был идентифицирован как секреторный фактор, регулирующий подвижность опухолевых клеток и был назван «аутокринным фактором подвижности». Кроме его ферментативной функции в реакциях гликолиза, он может секретироваться из опухолевых клеток и действовать на них как аутокринно, так и паракринно, подобно цитокину, стимулируя процессы пролиферации, дифференцировки и метастазирования. Повышение экспрессии гена глюкозофосфатизомеразы отмечается при гипоксии и обнаруживается в клетках ряда злокачественных опухолей различной локализации [28].

Далее, в ходе гликолиза фруктозо-6-фосфат превращается во фруктозо-1,6-бисфосфат под действием фосфофруктокиназы-1 (ФФК1). Этот фермент – главный скорость-лимитирующий фермент гликолиза. Активность его строго контролируется, что позволяет модулировать скорость гликолиза в зависимости от энергетического статуса клетки или направлять промежуточные продукты гликолиза в пентозофосфатный цикл. В опухолевых клетках наблюдается не только повышение синтеза ФФК1 вследствие увеличения экспрессии гена этого фермента под действием факторов транскрипции HIF-1 и Myc, но и происходит посттрансляционная модификация молекулы этого фермента [29, 30]. От нативной молекулы ФФК1 с молекулярной массой (ММ) 85 кДа в области С-концевого участка отщепляется активный фрагмент с ММ 47 кДа. Ферментативная активность этого продукта протеолитического расщепления нативной молекулы ФФК1, в отличие от активности самой ФФК1, не ингибируется цитратом и АТФ, что способствует перманентному гликолизу в раковых клетках. Именно этот активный фрагмент, но не нативная ФФК1, был обнаружен в линиях опухолевых клеток, включая клетки B16-F10 меланомы, карциномы Hela, Nb2-11 и Tf-1-лимфомы [31].

Мощный аллостерический активатор ФФК1 – фруктозо-2,6-бисфосфат – образуется 6-фосфофруктокиназой-2/фруктозо-2,6-бисфосфатазой (ФФК/ФБФ), который является бифункциональным ферментом. Одна из изоформ этого фермента – ФФК/ФБК-3, которая присутствует в опухоле-

вых клетках, имеет практически только киназную активность и, следовательно, резко увеличивает синтез фруктозо-2,6-бисфосфата, тем самым ускоряя гликолиз [32]. Эта изоформа фермента активируется HIF-1 и онкопротеином Ras, а в условиях энергодефицита также АМФ-зависимой протеинкиназой (АМФК) [33-35]. Помимо этого, p53-зависимый регулятор гликолиза и апоптоза – белок TIGAR – может влиять на скорость гликолиза через снижение уровня фруктозо-2,6-бисфосфата [36]. Уменьшение синтеза белка TIGAR в опухолевых клетках в результате утраты функций белка P53 способствует накоплению фруктозо-2,6-бисфосфата и повышению скорости реакций гликолиза.

Не менее важным механизмом, регулирующим гликолиз в опухолевых клетках, является фосфатидилинозитол-3-киназный/Akt сигнальный путь (ФИ3К/Akt). Известно, что активация протеинкиназы Akt способствует увеличению количества переносчиков для глюкозы ГЛЮТ-1 на мембранах опухолевых клеток и активации ГК2 и ФФК1 [37].

Следующий важный этап гликолиза – превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат под действием фосфоглицеромутазы-1 (ФГМ1). Этот фермент регулирует потоки промежуточных продуктов гликолиза посредством влияния на уровень своего субстрата 3-фосфоглицерата, накопление которого может ингибировать 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, фермент окислительной ветви ПФП. Утрата функций белка P53 в опухолевых клетках вследствие мутаций его гена приводят к увеличению содержания фосфоглицератмутазы-1. Быстрый метаболизм 3-фосфоглицерата способствует протеканию реакций ПФП, что создает условия для обеспечения быстро делящихся опухолевых клеток нуклеотидами. Ингибирование в раковых клетках ФГМ1 приводит не только к снижению скорости гликолиза и ПФП, но и тормозит рост опухолевых клеток [38].

Последний фермент гликолиза, пируваткиназа (ПК), катализирует необратимый перенос фосфатной группы от фосфоенолпирувата к АДФ, образуя пируват и АТФ. Пируваткиназа млекопитающих имеет 4 изоформы (M1, M2, L и R), которые присутствуют в различных типах клеток. В опухолевых клетках преобладает изоформа M2, причем в димерной, малоактивной форме, которую иногда называют опухолевой ПКМ2 [39]. Димерная форма ПК, в отличие от активной ее тетрамерной формы, имеет более низкое сродство к фосфоенолпирувату. Это ведет к накоплению в опухолевых клетках промежуточных продуктов гликолиза, способствуя их направлению на биосинтетические пути. Кроме того, недавно установлено, что опухолевая ПКМ2 обладает протеинкиназной активностью и, фосфорилируя в ядре клетки белки STAT3, запускает экспрессию генов, продукты которых стимулируют пролиферативную активность этих клеток [40]. Уровень ПКМ2 в опухолевых клетках контролируется ФИ3К/Akt/mTOR-сигнальным каскадом, который часто активируется при канцерогенезе. mTOR усиливает экспрессию гена ПКМ2 через активацию транскрипции HIF-1 и c-myc-зависимую регуляцию сплайсинга пре-м-РНК ПКМ2 [41].

Пируват, конечный продукт гликолиза, далее может превращаться в ацетил-КоА или лактат. Превращение пирувата в ацетил-КоА катализируется пируватдегидрогеназным ферментативным комплексом (ПДГ). Эта сложная ферментативная реакция обеспечивает сопряжение гликолиза с ЦТК и образованием АТФ путем окислительного фосфорилирования. Активность ПДГ контролируется путем ее фосфорилирования киназой ПДГ (ПДГК), имеющей четыре тканеспецифичные изоформы (1-4). При фосфорилировании ПДГ инактивируется, что направляет пируват на путь образования лактата. Изоформа ПДГК1 является прямой мишенью для действия HIF-1. Следовательно, в условиях гипоксии и/или активации клеточных онкогенов, при которых HIF-1 стабилизируется, может ингибироваться поступление пирувата в митохондрии [29]. В настоящее время ингибирование ПДГК

вызывает повышенный интерес в качестве фармакологической мишени при терапии злокачественных новообразований [42].

Превращение пирувата в лактат катализируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ). Молекула ЛДГ состоит из четырех субъединиц двух типов, обозначенных как М (продукт гена ЛДГА) и Н (продукт гена ЛДГВ). В опухолевых клетках представлена, как правило, А-изоформа ЛДГ. Активация HIF-1 и онкогена c-myc индуцирует экспрессию гена ЛДГА [43]. Экспериментальный нокаут гена ЛДГА в опухолевых клетках стимулирует митохондриальное дыхание и снижает скорость пролиферацию этих клеток in vitro, а in vivo почти втрое увеличивает выживаемость мышей при моделировании у них рака молочной железы [44].

Пентозофосфатный путь

Пентозофосфатный путь – один из главных метаболических путей, необходимый для биосинтеза нуклеотидов и жирных кислот. Пентозофосфатный путь начинается с глюкозо-6-фосфата (окислительная ветвь) или фруктозо-6-фосфата (неокислительная ветвь). Установлено, что в клетках некоторых видов злокачественных опухолей повышается активность ферментов окислительной ветви ПФП глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, а также фермента неокислительной ветви транскетолазы-1 (ТКЛ1) [45]. Важность роли ПФП в механизмах канцерогенеза подтверждается тем, что, во-первых, ингибирование ТКЛ1 снижает потребление глюкозы и образование лактата в опухолевых клетках, а также замедляет их пролиферацию [46], и, во-вторых, тем фактом, что мутации обоих генов ТКЛ и Г6ФДГ являются летальными для раковых клеток [47, 48].

Глутаминолиз

Еще с пятидесятых годов прошлого века стало ясно, что клетки злокачественных опухолей потребляют значительно больше глутамина, чем неопухолевые клетки, причем высокая интенсивность его потребления не объясняется лишь увеличением биосинтеза белков клетками опухоли [49]. Сегодня показано, что метаболизм глутамина используется для восполнения уровня промежуточных продуктов ЦТК (анаплероз), обеспечивает опухолевые клетки субстратами, необходимыми для их деления, и контролирует редокс-потенциал в клетках посредством регуляции синтеза в них НАДФН и восстановленного глутатиона [50].

После поступления глутамина в клетку фермент глутаминаза превращает его в глутамат, который либо дезаминируется в альфа-кетоглутарат (интермедиат ЦТК) либо переаминируется в аспартат, используемый для биосинтеза нуклеотидов. Глутамин также может превращаться в лактат или в аланин, если митохондриальный малат экспортируется в цитозоль и декарбоксилируется (с одновременной генерацией НАДФН) малик-ферментом в пируват. Исследования с использованием ^{13}С-ядерно-магнитной спектроскопии показали, что в клеточных культурах злокачественных глиобластом около 60% глутамина превращается в лактат и аланин [51]. Несмотря на то, что глутамин может поддерживать клеточную биоэнергетику через пополнение ЦТК интермедиатами, не обнаружено снижения уровней АТФ и НАД/НАДН соотношения в клетках со сниженным содержанием в них глутамина [52]. Глутаминаза-1 (ГМН1), одна из двух изоформ глутаминазы, в избыточных количествах обнаруживается в клетках различных видов злокачественных опухолей человека, а ее активность прямо коррелирует со скоростью опухолевого роста [53]. Метаболизм глутамина непосредственно регулируется фактором транскрипции Мус через повышение экспрессии мембранных переносчиков глутамина [50] и глутаминазы-1 [54].

Интересным фактом является способность раковых клеток в условиях гипоксии либо при нарушении окислитель-

ной функции митохондрий (в результате мутаций генов, кодирующих некоторые ферменты ЦТК или компоненты ферментативных комплексов дыхательных цепей) генерировать предшественники для биосинтеза липидов преимущественно путем глутамин-зависимого восстановительного карбоксилирования альфа-кетоглутарата [55, 56]. Для этого используется митохондриальная изоцитратдегидрогеназа с последующим метаболизмом образующегося цитрата в ацетил-КоА (исходного субстрата для синтеза жирных кислот) и другие четырехуглеродные метаболиты ЦТК. Другими словами, этот метаболический путь использует обращенные вспять некоторые реакции ЦТК. Полагают, что восстановительное карбоксилирование альфа-кетоглутарата является частью метаболического перепрограммирования, ассоциированного с активацией HIF-1 даже в условиях нормоксии [56]. В общем, только 10-25% от всего количества ацетил-КоА, используемого для синтеза жирных кислот, образуется из глутамина в условиях нормоксии, в то время как при гипоксии это количество возрастает до 80% [57]. Примечательно, что в неопухолевых клетках глутамин-зависимое восстановительное карбоксилирование вносит лишь небольшой вклад в образование цитрата для липогенеза de novo [55].

Взаимосвязь метаболизма глюкозы и глутамина в раковых клетках

В раковых клетках метаболизм глюкозы и глутамина связаны друг с другом и активно координируются. С одной стороны, снижение доступности глюкозы для опухолевых клеток ведет к торможению захвата глутамина, стимулированного действием ростовых факторов, в результате уменьшения количества мембранных рецепторов для этих факторов роста [58]. С другой стороны, уровень глутамина в клетках может влиять на характер захвата глюкозы через действие фактора транскрипции MondoA. Этот фактор транскрипции является «сенсором» внутриклеточной концентрации глюкозо-6-фосфата и при ее повышении перемещается в ядро, где стимулирует экспрессию гена, кодирующего белок TXNIP (thioredoxin-interacting protein). В свою очередь, увеличение уровня TXNIP способствует снижению поступления глюкозы в клетку. Повышение в клетке уровня глутамина ингибирует MondoA-зависимую активацию транскрипции гена TXNIP, что в конечном итоге индуцирует усиление захвата глюкозы [59]. В культуре клеток глиобластомы SF188 с дефицитом глюкозы в питательной среде резко повышается активность фермента глутаматдегидрогеназы, который катализирует превращение глутамата в альфа-кетоглутарат, используемый в реакциях ЦТК. Это способствует выживанию опухолевых клеток даже при резко замедленном гликолизе [60]. Напротив, торможение метаболизма глутамина в опухолевых клетках после экспериментального «выключения» глутаминазы компенсируется активацией в них пируваткарбоксилазы, которая использует пируват, образующийся в ходе гликолиза, для пополнения ЦТК оксалоацетатом [61].

Синтез жирных кислот

Помимо эффекта Варбурга, характерным изменением метаболизма опухолевых клеток являются изменения обмена в них липидов [62]. Более полувека назад было показано, что опухолевые клетки синтезируют жирные кислоты de novo из глюкозы, а последующие исследования доказали, что ингибирование синтеза жирных кислот в этих клетках может быть использовано в качестве химиотерапевтической стратегии [63]. Для опухолевых клеток характерен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих ферменты липогенеза, включая АТФ-цитратлиазу (АЦЛ), ацетил-КоА-карбоксилазу (АКК) и синтазу жирных кислот (СЖК). Ингибирование этих ферментов как in vitro, так и in vivo замедляет пролиферацию злокачественных клеток и тормозит рост опухолей [64]. Повышение скорости синтеза жирных кислот

при опухолевом росте достигается посредством онкогенных мутаций, особенно тех, которые влияют на ФИЗК/Akt/mTOR сигнальный путь. Достаточно часто усиление этого пути является следствием мутаций, в результате которых активируется ФИЗК или элиминируется действие негативного регулятора PTEN (phosphatase and tensin homolog) [65]. «Включение» сигнального пути ФИЗК/Akt/mTOR способствует стимуляции экспрессии генов ферментов синтеза жирных кислот через активацию фактора транскрипции SREBP-1 [66]. Кроме того, mTOR повышает количество мембранных переносчиков глюкозы, позволяя клеткам увеличивать доставку в них глюкозы, являющейся основным источником субстратов для липогенеза [67]. Однако необходимо подчеркнуть, что только лишь одной активации ферментов биосинтеза жирных кислот недостаточно, чтобы постоянно поддерживать этот процесс в опухолевых клетках. Биосинтез жирных кислот требует еще двух поддерживающих путей: пополнения запасов оксалоацетата в ЦТК (через метаболизм глутамина) и образования НАДФН (через ПФП и метаболизм глутамина) [68].

Цикл трикарбоновых кислот

Установлено, что мутации генов некоторых митохондриальных белков, включая сукцинатдегидрогеназу (СДГ) и фумаратгидратазу (ФГ), способствуют развитию дисфункции ЦТК и могут быть причиной образования опухолей у человека. Наличие мутаций гена сукцинатдегидрогеназы ассоциируется с увеличением частоты развития некоторых злокачественных опухолей, таких как феохромоцитома и параганглиома [69]. Некоторые мутации гена фумаратгидратазы могут способствовать развитию множественных кожных лейомиом, а также наследственных лейомиом, сочетающихся с почечно-клеточным раком. Онкогенные мутации этих двух ферментов сопровождаются утратой их функций, что способствует накоплению в клетках промежуточных продуктов ЦТК – сукцината и фумарата, которые конкурентно ингибируют альфа-кетоглутаратзависимую HIF-1-альфа-пролилоксидазу. Это ведет к стабилизации HIF-1-альфа даже в условиях нормоксии. В свою очередь, HIF-1 повышает экспрессию генов, кодирующих 9 из 10 ферментов гликолиза, и, таким образом, играет ключевую роль в переключении метаболизма опухолевых клеток к гликолитическому фенотипу [29].

Мутации генов еще двух изоферментов – изоцитратдегидрогеназы-1 (ИДГ1) и изоцитратдегидрогеназы-2 (ИДГ2) также непосредственно вовлечены в механизмы канцерогенеза. Клетки примерно 12% глиобластом и более чем 70% астроцитом и олигодендроглиом имеют точковые мутации генов, в результате которых в аминокислотной последовательности молекул ИДГ1 и ИДГ2 происходит замещение аргинина в 132-м и 172-м положениях, соответственно [70]. Кроме того, мутации генов ИДГ1 и ИДГ2 были обнаружены в 23% случаев острой миелоидной лейкемии [71].

Известно, что ИДГ1 и ИДГ2 действуют в цитозоле и митохондриях, соответственно, где катализируют превращение изоцитрата в альфа-кетоглутарат, образуя в качестве побочных продуктов CO_2, НАДН или НАДФН. Мутантные формы ИДГ1 и ИДГ2 приобретают способность метаболизировать альфа-кетоглутарат в 2-гидроксиглутарат, считающийся сегодня одним из «онкометаболитов» [71]. Результаты исследований, опубликованных в 2012 году сразу в трех статьях журнала «Nature», свидетельствуют о наличии несколько механизмов, посредством которых мутации генов ИДГ способствуют развитию онкопатологии. Во-первых, показано, что 2-гидроксиглутарат, накапливающийся в раковых клетках с мутировавшим геном ИДГ1, стимулирует активность пролилгидроксилазы, что ведет к снижению уровня HIF и усилению пролиферации астроцитов [72]. Во-вторых, мутации гена ИДГ1 вызывают «эпигенетический хаос», обуславливая гиперметилирование ДНК, что ведет к спонтанному «включе-

нию» и «выключению» самых различных генов [73]. В-третьих, мутации генов ИДГ замедляют деметилирование белков-гистонов, что блокирует дифференцировку клеток [74].

Подводя итог анализу метаболических изменений в опухолевых клетках, целесообразно уделить внимание гипотезе «волн» экспрессии генов, предложенной K. Smolková в 2011 году [75]. Независимо от вида этиологических факторов, вызывающих опухолевую трансформацию, во время канцерогенеза последовательно происходят «волны» экспрессии генов, способствующие метаболической перестройке клеток: активация клеточных протоонкогенов (1-я «волна») → экспрессия генов, «запускаемых» фактором транскрипции HIF-1 (2-я «волна») → экспрессия генов, продукты которых стимулируют глутаминолиз (3-я «волна») → кспрессия генов, вызванная сигналами от «ревитализированных» митохондрий (4-я «волна»). Первые две «волны» экспрессии генов вызывают развитие эффекта Варбурга и подавление биогенеза митохондрий. Так как высокая скорость пролиферации злокачественных опухолей приводит к дефициту нутриентов (в том числе и глюкозы), третья «волна» экспрессии генов стимулирует глутаминолиз, который частично восстанавливает замедленное окислительное фосфорилирование с вовлечением в этот процесс АМФК-P53, ФИ3К-Akt-mTOR сигнальных путей и онкогена myc. Окислительный и аноксический глутаминолиз компенсируют недостаток АТФ клетки и обеспечивает ее молекулами НАДФН (альтернативно пентозофосфатному пути). Ретроградная сигнализация от «ревитализированных» митохондрий может обусловить появление четвертой «волны» экспрессии генов. В свою очередь, путем реверсии двух реакций ЦТК, глутаминолиз может временно функционировать даже в условиях аноксии, способствуя опухолевому росту. Развитие процесса канцерогенеза в каждой злокачественной опухоли далее приводит к тому, что опухоль представляет собой «мозаику», сложенную из гетерогенных по фенотипическим свойствам клеток, с уникальными особенностями метаболизма. Это означает, что в злокачественной опухоли можно выявить как раковые клетки, в которых наблюдается классический эффект Варбурга, так и раковые клетки с высоким уровнем в них окислительного фосфорилирования.

Заключение

Метаболическое перепрограммирование раковых клеток является их отличительным свойством, играющим важнейшую патогенетическую роль в развитии злокачественных новообразований в течение всех стадий канцерогенеза и усугубляющим выраженность всех признаков, присущих опухолевым клеткам. Несмотря на то, что метаболическая перестройка в раковых клетках довольно сложна, и детальные механизмы, лежащие в ее основе, остается еще уточнить, выяснение особенностей метаболического профиля клеток злокачественных опухоли сможет стать важным «штрихом» к фенотипическому «портрету» клеток этой опухоли. Результаты исследования особенностей метаболизма опухолевых клеток будут полезными не только для более ранней и совершенной диагностики злокачественных новообразований, но и для разработки новых подходов к химиотерапии злокачественных опухолей, позволяющих действовать на раковые клетки с высокой селективностью.

Литература

1. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D.Hanahan, Weinberg R.A. // Cell. – 2011. – Vol.144. – P.646-674.
2. Racker, E. History of the Pasteur effect and its pathobiology / E. Racker // Mol. Cell Biochem. – 1974. – Vol. 5. – P.17-23.
3. Nelson, D.L. Lehninger principles of biochemistry / D.L. Nelson, M.M. Cox. – 5-th ed. – W.H. Freeman and Company, 2008. – 1152 p.
4. Warburg, O. The metabolism of tumors in the body / O. Warburg, F. Wind, E. Negelein // J. Gen. Physiol. – 1927. – Vol.8, №6. – P.519-530.
5. Warburg, O. On the origin of cancer cells / O.

Warburg // Science. – 1956. – Vol.123. – P.309-314.
6. Energy metabolism in tumor cells / R. Moreno-Śanchez [et al.] // FEBS J. – 2007. – Vol.274. – P.1393-1418.
7. Vander Heiden, M.G.Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation / M.G. Vander Heiden, L.C. Cantley, C.B. Thompson // Science. – 2009. – Vol.324. – P.1029-1033.
8. Pedersen, P.L. Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen / P.L. Pedersen // J. Bioenerg. Biomembr. – 2007. – Vol.39. – P.211-222.
9. Funes, J.M. Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production / J.M. Funes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol.104. – P. 6223-6228.
10. Plathow, C. Tumor cell metabolism imaging / C. Plathow, W.A. Weber // J. Nucl. Med. – 2008. – Vol.49. – P.43S-63S.
11. Altenberg, B., Greulich K.O. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes / B. Altenberg, K.O. Greulich // Genomics. – 2004. – Vol. 84. – P.1014-1020.
12. Pouyssegur, J. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression / J. Pouyssegur, F. Dayan, N.M. Mazure // Nature. – 2006. – Vol. 441. – P.437-443.
13. Berardi, M.J. Survival of the fittest: metabolic adaptations in cancer / M.J. Berardi, V.R. Fantin // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2011. – Vol. 21, №1. – P.59-66.
14. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation / R.J. DeBerardinis [et al.] // Cell Metab. – 2008. – Vol. 7, №1. – P.11-20.
15. Lactate enhances motility of tumor cells and inhibits monocyte migration and cytokine release /K. Goetze [et al.] // Int. J. Oncol. – 2011. – Vol. 39. – P.453-463.
16. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells / K. Fischer [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109. – P.3812-3819.
17. Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice / P. Sonveaux [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P.3930-3942.
18. Semenza, G.L. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate / G.L. Semenza // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P.3835-3837.
19. Fogg, V.C. Mitochondria in cancer: at the crossroads of life and death / V.C. Fogg, N.J. Lanning, J.P. MacKeigan // Chin. J. Cancer. – 2011. – Vol.30, №8. – P.526-539.
20. Kim, J. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect / J. Kim, C.V. Dang // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66. – P.8927-8930.
21. Kroemer, G. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel / G. Kroemer, J. Pouyssegur // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 13. – P.472-482.
22. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival / J. Nancie [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2008. – Vol. 84. – P.949-957.
23. Cytokine stimulation of aerobic glycolysis in hematopoietic cells exceeds proliferative demand / D.E. Bauer [et al.] // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P.1303-1305.
24. Macheda, M.L. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer / M.L. Macheda, S. Rogers, J.D. Best // J. Cell Physiol. – 2005. – Vol. 202. – P.654-662.
25. Luo, X.M. Glucose transporter-1 as a new therapeutic target in laryngeal carcinoma / X.M. Luo, S.H. Zhou, J. Fan // J. Int. Med. Res. – 2010. – Vol. 38. – P.1885-1892.
26. Mathupala, S.P. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria / S.P. Mathupala, Y.H. Ko, P.L. Pedersen // Oncogene. – 2006. – Vol. 25. – P.4777-4786.
27. Pedersen, P.L. Voltage dependent anion channels (VDACs): a brief introduction with a focus on the outer mitochondrial compartment's roles together with hexokinase-2 in the "Warburg effect" in cancer / P.L. Pedersen // J. Bioenerg. Biomembr. – 2008. – Vol. 40. – P. 123-126.
28. Autocrine motility factor/glucose-6-phosphate isomerase is a possible predictor of metastasis in bone and soft tissue tumours / Y. Dobashi [et al.] // J. Pathol. – 2006. – Vol. 208, №1. – P. 44-53.
29. HIF-1 alpha modulates energy metabolism in cancer cells by inducing over-expression of specific glycolytic isoforms / A. Marín-Hernández [et al.] // Mini Rev. Med. Chem. – 2009. –Vol. 9. – P.1084-1101.
30. Evaluation of myc E-box phylogenetic footprints in glycolytic genes by chromatin immunoprecipitation assays / J.W. Kim [et al.] // Mol. Cell. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P.5923-5936.
31. Smerc, A. Posttranslational modification of 6-phosphofructo-1-kinase as an important feature of cancer metabolism / A. Smerc, E. Sodja, M. Legisa // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – P.e19645.
32. High expression of inducible 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (iPFK-2; PFKFB3) in human cancers / T. Atsumi [et al.] // Cancer Res. – 2002 – Vol. 62. – P.5881-5887.
33. Hypoxia-inducible factor-1-mediated expression of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase-3 (PFKFB3) gene. Its possible role in the Warburg effect / A. Minchenko [et al.] // J.

Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – P.6183-6187.
34. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway / A. Almeida [et al.] // Nat. Cell Biol. – 2004. – Vol. 6. – P.45-51.
35. Ras transformation requires metabolic control by 6-phosphofructo-2-kinase / S. Telang [et al.] // Oncogene. – 2006. – Vol. 25. – P.7225-7234.
36. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis / K. Bensaad [et al.] // Cell. – 2006. – Vol. 126. – P.107-120.
37. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells / R.L. Elstrom [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64. – P.3892-3899.
38. Phosphoglycerate mutase 1 coordinates glycolysis and biosynthesis to promote tumor growth / T. Hitosugi [et al.] // Cancer Cell. – 2012. – Vol. 22, №5. – P.585-600.
39. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls / B. Zhang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.10, №11. – P.1643-1646.
40. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase / X. Gao [et al.] // Mol. Cell. – 2012. – Vol. 45, №5. – P.598-609.
41. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth / Q. Suna [et al.] // PNAS. – 2011. – Vol. 108, №10. – P.4129-4134.
42. Distinct structural mechanisms for inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms by AZD7545, dichloroacetate, and radicicol / M. Kato [et al.] // Structure. – 2007. – Vol.15, №8. – P.992-1004.
43. Kim, J.W. Multifaceted roles of glycolytic enzymes / J.W. Kim, C.V. Dang // Trends Biochem. Sci. – 2005. – Vol. 30. – P.142-150.
44. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance / V.R. Fantin [et al.] // Cancer Cell. – 2006. – Vol. 9. – P.425-434.
45. Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer / J.F. Coy [et al.] // Clin. Lab. – 2005. – Vol. 51. – P.257-273.
46. Transketolase-like protein 1 (TKTL1) is required for rapid cell growth and full viability of human tumor cells / X. Xu [et al.] // Int. J. Cancer. – 2009. – Vol. 124. – P.1330-1337.
47. Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data / N.C. Duarte [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P.1777-1782.
48. Marie, S.K.N. Metabolism and brain cancer / S.K.N. Marie, S.M. Oba-Shinjo // Clinics. – 2011. – Vol. 66, Supl.1. – P.33-43.
49. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid / H. Eagle [et al.] // J. Biol. Chem. – 1956. – Vol. 218. – P.607-616.
50. Wise, D.R. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction / D.R. Wise [et al.] // PNAS. – 2008 – Vol. 105. – P.18782-18787.
51. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis / R.J. DeBerardinis [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P.19345-19350.
52. Deficiency in glutamine but not glucose induces MYC-dependent apoptosis in human cells / M. Yuneva [et al.] // J. Cell Biol. – 2007. – Vol. 178, №1. – P.93-105.
53. Co-expression of glutaminase K and L isoenzymes in human tumour cells / C. Perez-Gomez [et al.] // Biochem. J. – 2005. – Vol. 386. – P.535-542.
54. C-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism / P. Gao [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 458. – P.762-765.
55. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria / A.R. Mullen [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 481. – P.385-388.
56. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of α-ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability / D.R. Wise [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – P.19611-19616.
57. Reductive glutamine metabolism by IDH1 mediates lipogenesis under hypoxia / C.M. Metallo [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 481. – P. 380-384.
58. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism / K.E. Wellen [et al.] // Genes Dev. – 2010. Vol. 24. – P.2784-2799.
59. Glutamine-dependent anapleurosis dictates glucose uptake and cell growth by regulating MondoA transcriptional activity / M.R. Kaadige [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106. – P.14878-14883.
60. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling / C. Yang [et al.] // Cancer Res. – 2009. Vol. 69. – P.7986-7993.
61. Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells / T. Cheng [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2011. – Vol. 108. – P.8674-8679.
62. Zhang, F. Dysregulated lipid metabolism in cancer / F. Zhang, G. Du // World J. Biol. Chem. – 2012. – Vol.3, №8. – P.167-174.
63. Swinnen, J.V. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets / J.V. Swinnen, K. Brusselmans, G. Verhoeven // Curr. Opin. Clin.

Nutr. Metab. Care. – 2006. – Vol. 9. – P.358-365.
64. Tennant, D.A. Targeting metabolic transformation for cancer therapy / D.A. Tennant, R.V. Durán, E. Gottlieb // Nat. Rev. Cancer. – 2010. – Vol. 10. – P.267-277.
65. Samuels, Y. Oncogenic PI3K and its role in cancer / Y. Samuels, K. Ericson // Curr. Opin. Oncol. – 2006. – Vol. 18. – P.77-82.
66. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism / J.R. Krycer [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 21. – P.268-276.
67. Edinger, A.L. Akt maintains cell size and survival by increasing mTOR-dependent nutrient uptake / A.L. Edinger, C.B. Thompson // Mol. Biol. Cell. – 2002. – Vol. 13. – P.2276-2288.
68. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth / R.J. DeBerardinis [et al.] // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2008. – Vol. 18, №1. – P.54-61.
69. Tricarboxylic acid cycle dysfunction as a cause of human diseases and tumor formation / J.J. Briere [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. C1114-C1120.
70. Yan, H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas / H. Yan, D.W. Parsons, G. Jin // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P.765-773.
71. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzymatic activity that converts α-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate / P.S. Ward [et al.] // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 17. – P.225-234.
72. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation / P. Koivunen [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.484-488.
73. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype / S. Turcan [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.479-483.
74. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation / C.Lu [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 483. – P.474-478.
75. Waves of gene regulation suppress and then restore oxidative phosphorylation in cancer cells / K. Smolková [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2011. – Vol. 43, №7. – P. 950-968.

Поступила 17.01.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Куликов В.А. - к.м.н., доцент, зав.кафедрой общей и клинической биохимии УО «ВГМУ»,
Беляева Л.Е. - к.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической физиологии УО «ВГМУ».

© МИРОНЕНКО М.О., МИРОНЕНКО Т.В., 2013

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

МИРОНЕНКО М.О., МИРОНЕНКО Т.В.

Луганский государственный медицинский университет, г.Луганск, Украина, кафедра нервных болезней с нейрохирургией

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к комплексной терапии такого частого осложнения сахарного диабета, как диабетическая энцефалопатия. Уделено внимание патогенетическому обоснованию адекватной медикаментозной коррекции клинических синдромов заболевания.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, лечение.

Abstract. This article deals with modern approaches to complex therapy of such frequent complication of diabetes mellitus, as diabetic encephalopathy.

Attention is also paid to the pathogenetic substantiation of adequate medicamental correction of clinical syndromes of the disease.

Key words: diabetic encephalopathy, treatment.

Лечение диабетической энцефалопатии представляет собою пролонгированный по времени, многоэтапный процесс, направленный на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, контроль гликемии, коррекцию артериальной гипертензии, гиперлипидемии, активацию мозговой перфузии и функциональной активности нейронов [14, 10].

Основным условием стабилизации и предупреждения дальнейшего прогрессирования хронической ишемии мозга у больных СД является, безусловно, нормализация уровня гликемии [1, 60].

Адрес для корреспонденции: *Украина, 91000, г.Луганск, кв. 50 лет обороны Луганска, 1, Луганский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней с нейрохирургией. E-mail: mironenkomira@mail.ru, тел.(факс): 0642-770-509 – Мироненко Татьяна Васильевна.*

Особое значение в лечебном процессе также имеет адекватная гипотензивная терапия [3, 10, 11, 12, 15]. При СД применяют все четыре базисных класса антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (ангиотензин превращающего фермента), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-адреноблокаторы [24, 11, 25]. Предпочтение следует отдавать комбинированной гипертензивной терапии, даже на ранних этапах лечения [59, 41, 42]. При этом, убедительные данные доказательной медицины по профилактике цереброваскулярных катастроф определены для ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и диуретиков [15, 36, 57, 59].

С целью коррекции гиперлипидемии целесообразна гипохолестериновая диета, направленная на нормализацию углеводного обмена. При отсутствии эффекта от диетотерапии при СД назначают гипо-

липидемические средства: статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты. Наибольшую доказательную базу, по выраженности гиполипидемического эффекта, имеют статины [9, 17, 34, 48, 49].

Профилактической мерой, предотвращающей ишемические эпизоды у больных с СД, является длительный прием антитромбоцитарных препаратов: аспирина, дипиридамола, клопидогреля, кардиомагнила.

Поскольку важное место в патогенезе ДЭ занимают ишемия и нарушения микроциркуляции, обосновано применение средств, улучшающих церебральную гемодинамику. Успешно применяются актовегин, латрен, кавинтон - форте, сермион.

В плане нейрометаболической терапии целесообразно применение препаратов антиоксидантной активности: производные альфа-липоевой кислоты (берлитион, эспа-липон, тиогамма).

ДЭ, как известно, одна из основных причин нарушения когнитивной функции у больных СД, в этой связи улучшению когнитивных функций способствуют препараты с нейропротективным действием: тиоцетам, цитиколин, глиатилин, кортексин, фенотропил, танакан.

В материалах руководства по диагностике и лечению СД и сердечно-сосудистых заболеваний, разработанного Европейским кардиологическим обществом (European Society of Cardiology - ESC) совместно с европейской ассоциацией по изучению СД (European Association for the Study of Diabetes - EASD) (2007), представлены рекомендации по лечению больных с нарушением мозгового кровообращения при СД [54]:

1. Всем пациентам с СД рекомендуется нормализация артериального давления для профилактики мозговых инсультов. Для профилактики инсульта сам факт снижения АД более важен, чем выбор класса применяемых гипотензивных средств.

2. Ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может быть целесообразно у больных СД с нормальным АД.

3. Больные с СД без мозгового инсульта и с ним должны получать лечение статинами.

4. Для первичной и вторичной профилактики мозговых инсультов показано проведение антиагрегантной терапии АСК (ацетилсалициловая кислота).

5. Следует стремиться к достижению оптимизации метаболического статуса, включая контроль гликемии.

Гликемический контроль способен снижать частоту микроваскулярных осложнений, что было показано в крупных клинических исследованиях. Строгий гликемический контроль рекомендован с целью как первичной, так и вторичной профилактики мозговых инсультов и кардиоваскулярных осложнений [39, 44]. Данные о влиянии гликемического контроля на снижение макроваскулярных осложнений не многочисленны. По данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) установлено, что уровень HвA1c тесно связан с вероятностью наступления летального исхода вследствие мозговых инсультов: повышение его концентрации на 1% сопровождалось увеличением частоты мозгового инсульта на 17% [50]. Результаты ЭССТ показали, что жесткая регуляция глюкозы в крови все же не исключает развитие диабетических макрососудистых осложнений [46]. Анализ данных полученных в этих испытаниях предполагает непрерывное снижение частоты сосудистых событий по мере приближения уровня глюкозы к нормальному.

Исследование UKPDS включало в себя 3867 больных с впервые выявленным СД 2 типа, которых лечили и наблюдали в течение 10 лет. Сравнивали эффект интенсивного контроля уровня глюкозы препаратами сульфонилмочевины, бигуанидов, инсулином и традиционного лечения гипогликемической диетой. За период наблюдения в группе активного вмешательства уровень HвA1c составил 7%, против 7,9% в группе, получавших только диетотерапию. Количество микрососудистых осложнений в группе интенсивного контроля уровня глюкозы достоверно снизи-

лось на 25%, суммарный риск фатального и нефатального инфаркта миокарда и внезапной смерти соответственно на 16%, что не было статистически значимым. Частота мозговых инсультов между группами существенно не различалась.

Результаты этих двух крупных клинических исследований указывают на то, что у больных СД 1 и 2 типа интенсивный контроль за уровнем глюкозы достоверно снижает риск микрососудистых осложнений, но не оказывает значимого влияния на макрососудистые осложнения и риск смертности. Связь между макрососудистыми заболеваниями и гипергликемией кажется менее очевидной, чем в случае микроангиопатии, однако это утверждение не обосновано. Результаты недавнего исследования EDIC (11-летнее наблюдение, являющееся продолжением DCCT) убедительно свидетельствуют о том, что лечение диабета с целевой установкой на тщательный гликемический контроль (средний уровень около 7% в течение первых 7-10 лет), эффективно сокращает частоту манифестации кардиологических и других макрососудистых осложнений, снижает сердечно-сосудистый риск на 42% [56]. Вероятность возникновения инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а также летальных исходов вследствие указанных сердечно-сосудистых заболеваний, в этом исследовании снижалась на 57%.

В прямой зависимости от уровня глюкозы крови находится и уровень НвА1с важнейшего предиктора диабетических осложнений. В исследовании Steno-2 использовался мультифакторный подход к терапии, направленный на достижение целевого уровня НвА1с ниже 6,5, по сравнению 7,5% в контрольной группе. Исследователи отмечают значительное снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе интенсивной терапии на протяжении семи, восьми лет [54]. Результаты исследования Steno-2 подчеркнули, что именно интенсивный подход к терапии СД 2 типа у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний приводит к достоверному снижению риска развития всех осложнений СД, в том числе наиболее опасных макрососудистых на 53%.

Снижение уровня НвА1с и инсулинорезистентности ассоциировалось с уменьшением на 16% конечных точек сердечно-сосудистых заболеваний, таких как летальный исход, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, что продемонстрировано в исследовании PROactive (PKOspective PioglitAzone Clinical Trial 1n MacroVascular Eventens).

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) проанализировано влияние интенсивного контроля гликемии как на макро-, так и на микрососудистые осложнения. В исследовании 11140 пациентов с СД 2 типа были рандомизированы в группы интенсивной терапии гликлазидом и стандартной терапии. В группе интенсивного лечения получено достоверное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки макро- и микрососудистых осложнений (снижение относительного риска на 10%), что в основном было обусловлено достоверным снижением микрососудистых осложнений, в первую очередь нефропатии. В то же время, частота основных макрососудистых событий не снизилась, по сравнению с группой стандартной терапии [46, 50]. Также в этом исследовании не получено увеличения смертности в группе интенсивной терапии. Исследователи ADVANCE, сообщили, что интенсивный контроль СД 2 типа снижает комбинированные макро- и микроваскулярные осложнения до 18,1%, по сравнению с 20% пациентов без интенсивного контроля. Микроваскулярные осложнения, при этом, были снижены до 9,4%, по сравнению с 10,9%, в основном вследствие снижения случаев диабетической нефропатии. Не отмечено достоверного эффекта от результатов контроля СД 2 типа на развитие ретинопатии [40]. Исследование ADVANCE показало, что рутинное назначение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида пациентам с СД 2 типа сопровождалось со снижением риска возникновения основных сосудистых осложнений, включая смерть.

ESC и EASD предложены рекомендации по лечению СД, основанные на принципах доказательной медицины:

1. Гипергликемия рассматривается как независимый фактор риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта. При этом, повышению НвА1с на 1%, соответствует более чем двукратное повышение риска манифестации указанных заболеваний.

2. Контроль гликемии на уровне НвА1с - 6,5% и ниже (IDF - International Diabetes Federation) или НвА1с - 7% и ниже (ADA - American Diabetes Association) обеспечивает наиболее оптимальное улучшение выживаемости, снижение смертности и осложнений СД [24, 25].

3. Инициальный выбор гипогликемической терапии должен быть осуществлен с учетом глюкометаболической ситуации. Дефицит инсулина требует назначения инсулина, производных сульфанилмочевины, глинидов. При постпрандиальной гипергликемии назначают ингибиторы альфа-глюкозидазы, глиниды, инсулин короткого действия. Гипергликемия натощак корригируется назначением бигуанидов, производных сульфанилмочевины пролонгированного действия, ингибиторов альфа-глюкозидазы, инсулинов длительного действия. Резистентность к инсулину является показанием к назначению бигуанидов, глитазонов, ингибиторов альфа-глюкозидазы.

Наиболее решающим фактором в профилактике цереброваскулярной патологии является оптимальный контроль АД [42, 48, 52, 53, 59], при этом, хроническая гипергликемия способствует повышению артериального давления у больных СД [3]. Оптимальное АД у больных СД не должно превышать 130/80 мм.рт.ст. При этом, у пациентов СД и поражением почек, проявляющимся микроальбуминурией и протеинурией, необходимо стремиться к поддержанию более низких показателей АД, не превышающих 125/75 мм.рт.ст. Медикаментозное лечение больных СД должно проводиться при показателях АД 140/90 мм.рт.ст. и выше. Препаратами первого ряда при лечении артериальной гипертензии являются препараты, доказавшие свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых событий у больных СД, - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, антагонисты кальция [3]. Ингибиторы АПФ относятся к препаратам первого ряда, применяемых при лечении артериальной гипертензии у больных СД [3, 10]. Установлено, что при терапии больных СД с помощью данных препаратов снижается риск заболевания мозговым инсультом. Больным СД в возрасте старше 45 лет следует назначать иАПФ, независимо от выраженности артериальной гипертензии (даже при нормальном артериальном давлении). По данным многоцентровых исследований, для поддержания целевого уровня АД 70% больным целесообразно назначение комбинации трех-четырех антигипертензивных препаратов.

Концепция «кальциевой гибели клетки» при церебральной ишемии получила широкое распространение и при СД. Полагают, что ионы кальция поступают в клетку через потенциал зависимые (потенциал регулируемые) каналы. В связи с этим, обоснованной стратегией нейропротекции при СД стала разработка использования антагонистов потенциал-зависимых кальциевых каналов. Наиболее изученным в этом направлении оказался дериват дигидроперидинов, нимодипин – жирорастворимый, препарат легко проникающий через гематоэнцефалический барьер. Побочные эффекты его связаны с вазодилятационными свойствами и могут привести к ортостатической гипотонии, что обосновывает ограничением для применения препарата при СД.

Жесткий контроль АД у больных с СД продемонстрировал достоверное снижение частоты возникновения мозгового инсульта. В исследовании UKPDS пациенты с диабетом и хорошо контролированным АД имели относительный риск инсульта на 44% меньше, по сравнению с пациентами с недостаточным контролем АД.

В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension Study) продемонстрировано, что у пациентов с СД и гипертрофией левого желудочка лечение лозартаном вызывало снижение количества мозговых инсультов на 40%, по сравнению с результатами использования атенолола [40, 41].

Результаты исследования HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) показали, что у пациентов группы высокого риска мозговых инсультов терапия рамиприлом приводила к снижению их частоты на 20% [55, 62].

В клиническом испытании EUROPA (Europen Trial on Reducyion of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) установлено, что лечение пириндоприлом сопровождается снижением риска кардиоваскулярных событий, в том числе инсультов, на 20% у пациентов группы низкого риска [56].

На сегодняшний день применение средств, уменьшающих содержание в крови ХС ЛПНП, является одним из обязательных компонентов лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний сосудов или их эквивалентов, к которым относится СД. Коррекция липидного обмена - обязательное звено в профилактике цереброваскулярной патологии у больных СД [18, 27, 60]. В исследовании UKPDS было показано, что повышение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось с возрастанием частоты сердечно-сосудистых заболеваний на 57%, а увеличение концентрации ЛПВП на 0,1 ммоль/л - со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний на 15%.

Согласно рекомендациям ESC (European Sociefy of Cardiology) и EASD (European Association for the Study jf Diabetes) по ведению пациентов с диабетической дислипидемией и ее коррекции, препаратом первого выбора являются статины [54]. Для больных СД рекомендовано достижение следующих показателей липидного обмена: 1) общий холестерин меньше 4,5 ммоль/л, 2) ЛПНП меньше 2,5 ммоль/л, 3) триглицериды меньше 1,7 ммоль/л, 4) ЛПВП больше 1,0 ммоль/л.

Липидоснижающие средства из фармакологической группы ингибиторов ГМГ-КоА (гидрокси-метил-глютарил коэнзима А) редуктазы или статины составляют основу современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [2, 9, 17]. Нормализация показателей липидного обмена у таких больных напрямую связана с улучшением прогноза, снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин. Использование статинов сопровождается уменьшением количества сердечно-сосудистых осложнений, а также смертности от них в среднем на 30% [49].

Эффективность статинов доказана в ряде крупных рандомизированных исследований: 4S, CARE, HPS, ASCOT-LLA, CARDS. Ретроспективный анализ этих работ показал, что в подгруппах пациентов с СД (по сравнению с пациентами без СД) профилактическое действие статинов выражено в большей степени.

Улучшение микроциркуляторных процессов в значительной степени способствует устранению циркуляторной гипоксии органов и тканей и препятствует прогрессированию ишемических повреждений и развитию гипоксического отека головного мозга [44]. Для этой цели в клинической практике широко используются антитромбоцитарные средства и артериальные вазодилататоры [39]. Список лекарственных веществ, обладающих антиагрегантным и сосудорасширяющим действием, достаточно велик, но на основании данных отечественной и зарубежной литературы можно утверждать, что для оптимизации микроциркуляции, наиболее широко востребованными средствами являются латрен (трентал,пентоксифилин), кавинтон-форте, сермион, дипиридамол (курантил), АСК (ацетилсалициловая кислота) и клопидогрель (плавикс).

Основной механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы-1, торможении синтеза простагландинов и продукции тромбоксана А2. Аспирин блокирует тромбоксан-А2-зависимую агрегацию тромбоцитов. Вы-

явлено, что он и его основной метаболит салицилат натрия способны осуществлять защиту нервной ткани от нейротоксичности (эксайтотоксичности), вызванной неконтролируемым высвобождением в мозге возбуждающего нейромедиатора глутамата [26, 43].

Клопидогрель оказывает быстрое и выраженное действие на формирование тромба. Такой эффект достигается за счет селективного и необратимого блокирования, связывания аденозиндифосфата с рецепторами тромбоцитов, что препятствует активации тромбоцитов и их соединению с фибрином, то есть процессам агрегации и тромбообразования. Эффективность клопидогреля подтверждена при атеросклеротических поражениях мозговых артерий у пациентов с СД является эффективным средством для профилактики атеротромботических событий [59].

Преимущества клопидогреля доказаны в крупных проспективных исследованиях. В исследовании CAPRIE (Clopidogrel with Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) сравнивали эффекты клопидогреля в дозе 75 мг в сутки и АСК - 325 мг в сутки у 19 185 пациентов, имевших в анамнезе острый инфаркт миокарда и острый ишемический инсульт [17]. Частота тяжелых геморрагических осложнений в группе клопидогреля была на 9,5% ниже, чем в группе аспирина [28, 32, 51].

В исследовании CURE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) показано, что комбинация клопидогреля и АСК сопровождалась снижением риска острого ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 20% [35, 45].

Латрен для улучшения церебральной гемодинамики представляют производные метилксантина, которые являются антагонистами эффектов пуринергической (аденозиновой) медиации [61]. Аденозин и его фосфатные производные (АМФ, АДФ, АТФ) выполняют функции модуляторов высвобождения нейромедиаторов в ЦНС. При стимуляции пуринергических рецепторов в ткани головного мозга ограничивается выброс возбуждающих нейротрансмиттеров ацетилхолина, дофамина и глутамата. Цитотоксическое действие высоких концентраций возбуждающих нейромедиаторов хорошо известно и носит название эксайтотоксичности. Аденозин и его производные подавляют повышенную возбудимость нейронов головного мозга и препятствуют возникновению судорожной готовности. Блокада аденозиновых рецепторов метилксантинами приводит к уменьшению скорости оборота аденозина, снижению его нейропротекторного эффекта и стимуляции возбуждающей нейромедиаторной активности, накоплению в ткани мозга пуриновых оснований.

Известно, что вазоактивные препараты Кавинтон-форте, сермион обладают комплексным, имеющим различные точки приложения, механизмом действия. Основные их эффекты - церебропротекторный, вазоактивный и улучшающий микроциркуляцию. Церебропротекторный эффект кавинтона форте и сермиона подтвержден многочисленными клиническими исследованиями [22, 33].

Нейрометаболическую терапию в лечении ДЭ следует рассматривать не только как средство коррекции собственно ишемических повреждений нейронов головного мозга, но и как возможность воздействия на нейромедиаторные процессы. С этой целью широко применяются ноотропы [4, 5].

Клинические испытания, проверяющие множество потенциальных нейропротекторных веществ, немногочисленны. Метаанализ международных исследований нейропротекции, проведенный в США, выявил два нейропротектора – церебролизин и цитиколин, которые соответствуют критериям доказательной медицины. Это исследование нейрозащиты при остром ишемическом инсульте подтвердили данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования цитиколина, проведенного в нескольких медицинских центрах мира [12, 29, 47].

В основе терапевтического действия нейропротективных препаратов лежит

несколько механизмов [4, 5]: улучшение утилизации глюкозы; улучшение энергетического состояния нейронов (усиление синтеза АТФ); активация пластических процессов в ЦНС за счет усиления синтеза РНК (рибонуклеиновая кислота) и белков; усиление процессов синаптической передачи в ЦНС; мембраностабилизирующее действие (регуляция синтеза фосфолипидов и белков нервных клеток); антиоксидантное (ингибирование образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран); антигипоксическое (снижение потребности нейронов в кислороде в условиях гипоксии); нейропротективное (повышение устойчивости нервных клеток к воздействию неблагоприятных факторов различного генеза) [6, 7, 8, 20, 27]. Благодаря этим свойствам, группу нейропротективных препаратов часто называют еще и «нейрометаболические церебропротекторы», что характеризует общее свойство препаратов данной группы стимулировать обменные процессы в нервной ткани и взаимодействовать с нейромедиаторными системами головного мозга. Повышение кортико-субкортикального контроля, улучшение информационного обмена в мозге, позитивное воздействие на формирование и воспроизведение памятного следа приводят к улучшению памяти, восприятия, внимания, мышления, повышению способности к обучению, активации интеллектуальных функций. Способность улучшать познавательные (когнитивные) функции дала основание обозначать препараты ноотропного ряда как «стимуляторы познания».

Среди большого числа препаратов с ноотропным действием обычно выделяют две группы веществ: ноотропные препараты с доминирующим мнестическим эффектом и нейропротекторы.

Первая группа препаратов включает в себя рацетамы - препараты преимущественно метаболитного действия (тиоцетам, фенотропил, прамистар).

Группа нейропротекторов объединяет активаторы метаболизма (актовегин, танакан), стимуляторы нейротрансмиссии (глиатилин) и вещества, влияющие на систему ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) (пикамилон, фенибут).

Нарушения нейропластических свойств нейронов являются одним из ранних проявлений структурно-функциональных сдвигов в ЦНС на молекулярном уровне в результате действия ишемического фактора. В частности, наличие у кортексина нейропластического потенциала, формируемого его способностью активировать синтез РНК и белков в головном мозге, позволяет рассматривать данное средство как возможный перспективный инструмент патогенетической терапии ДЭ. Важно подчеркнуть и наличие своеобразного нейромедиаторного механизма действия кортексина, в частности активацию биосинтеза ацетилхолина из холинорецепторов.

При лечении ДЭ, для избежания полипрагмазии, целесообразно выбирать препараты, сочетающие эффекты активации метаболизма, улучшения гемодинамики и нормализации углеводного обмена. Этим условиям отвечает препарат актовегин, обладающий антигипоксической активностью и улучшающий микроциркуляцию [1, 23]. Актовегин - высокоактивный стимулятор утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, увеличивающий транспорт и накопление глюкозы в клетках, что улучшает аэробный синтез макроэргических соединений и повышает энергетические ресурсы нейронов, препятствуя их гибели. Целесообразность выбора актовегина при СД в качестве нейропротектора связана с инсулиноподобным действием активной фракции препарата. Гликолипидная фракция актовегина, содержащая инозитолфосфорино-сахариды, вызывающая прямую активацию переносчиков, расположенных в мембране, при этом, один из переносчиков ответственен за транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер. То есть актовегин повышает концентрацию в клетках мозга единственного энергетического субстрата - глюкозы. Также актовегин обладает высокой супероксиддисмутазной

активностью, что дает право считать его одновременно и антиоксидантом. Под влиянием терапии актовегином улучшаются мыслительный процесс, концентрация внимания,память, уменьшаются головные боли ишемически-гипоксического характера [16], нивелируются основные клинические проявления ДЭ.

Глиатилин относится к препаратам смешанного типа (нейропротекторам) и включен в подгруппу холинергических [21]. Важнейшая сторона действия пиритинола заключается в его влиянии на энергетический метаболизм клетки. Под воздействием глиатилина, проникающего через гематоэнцефалический барьер, происходит усиление транспорта глюкозы и натрия в нейронах, а также замедление обмена фосфатов между нервной тканью и кровью, осуществляется накопление фосфатов - важнейшего субстрата энергетического обеспечения в нейронах. Для того чтобы оценить значение такого сочетания механизмов действия с точки зрения клинической практики, следует помнить, что детерминантным патологическим процессом при ишемии мозга является не недостаток кислорода (играющий только причинную роль), а порождаемый им энергетический дефицит. При этом, механическое повышение содержания кислорода в притекаемой к мозгу крови (оксигенация) или резкая вазодилатация не только не улучшают функционирование клеток, а, наоборот, усиливают образование свободных радикалов и повреждение митохондриального аппарата нейронов. Только при наличии достаточного количества АТФ - главного субстрата энергообеспечения клетки - даже в анаэробных условиях митохондрии способны восстанавливать и полноценно осуществлять свою функцию. Под влиянием глиатилина отмечается нормализация кровотока в ишемизированных регионах ЦНС, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, повышение эластичности эритроцитов и уменьшение вязкости крови (за счет повышения содержания АТФ в мембране эритроцитов) [19], усиливается синтез и нейротрансмиссия ацетилхолина, адреналина.

Нейропротекторным препаратом с метаболическим действием является сермион (ницерголин). Фармакологическая активность сермиона обусловлена его ингибирующим влиянием на альфа-адренорецепторы сосудов, вследствие чего препарат оказывает выраженное вазодилатирующее действие, а также положительным влиянием на церебральный метаболизм, активацию холинэргических, адренэргических, дофаминэргических проводящих систем головного мозга с подавлением процесса апоптоза клеток. Ницерголин улучшает обмен веществ в головном мозге в условиях ишемии и гипоксии, что проявляется увеличением захвата и утилизации глюкозы мозговой тканью, активацией синтеза белка и нуклеиновых кислот и возрастанием утилизации кислорода клетками [14].

Положительный фармакологический эффект тиоцетама обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама. Препарат проявляет противоишемические, антиоксидантные, мембраностабилизирующие и ноотропные свойства. Положительно влияет на метаболические процессы в ЦНС, стимулируя обмен макроэргических соединений. Тиоцетам способен ускорять окисление глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализовать биоэнергетические процессы, повышать фонд АТФ, стабилизировать метаболизм в тканях мозга [7].

В последнее десятилетие для лечения диабетической нейропатии широко применяются препараты, химическую основу которых составляет альфа-липоевая (тиоктовая) кислота [13, 63]. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ALADIN Study (Alpha - Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [64] и DEKAN Study (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [30] свидетельствуют о высокой эффективности этого препарата при лечении больных с различными формами диабетической нейропатии. Важным свойством альфа-липоевой кислоты является ее влия-

ние на многие метаболические нарушения, возникающие в организме больного СД. Альфа-липоевая кислота (берлитион, тиогамма) действует как коэнзим комплекса ферментов, принимающих участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. Препарат усиливает транспорт глюкозы и положительно влияет на энергетический обмен клетки, активируя ферменты митохондрий. Альфа-липоевая кислота тормозит процессы глюконеогенеза и кетогенеза, что способствует нормализации обменных процессов. Под воздействием альфа-липоевой кислоты усиливается взаимодействие инсулина и рецепторов, повышается активность глюкозных транспортеров и внутриклеточный транспорт глюкозы. Установлено, что препарат подавляет процессы липолиза и при его применении высвобождение жирных кислот из жировой ткани снижается на 50%. Очень важна роль тиоктовой кислоты в обеспечении функции системы антиоксидантной защиты организма. Альфа-липоевая кислота способна непосредственно инактивировать свободные радикалы, выступая своего рода «ловушкой» для них. Кроме того, она способствует нормализации функции глутатионовой системы антирадикальной защиты, выступая как донор 8Н-групп и замещая восстановленный глутатион в реакциях, обеспечиваемых глутатионпероксидазой. Таким образом, можно сделать вывод, что альфа-липоевая кислота является препаратом выбора, способным разорвать цепь метаболических нарушений, представляющих основу патогенеза диабетической нейропатии [13, 15].

Заключение

Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДЭ трудно переоценить, учитывая распространенность заболевания, частоту вызываемого им развития инвалидизирующих поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, а также колоссальные материальные затраты на их лечение и социальное обеспечение [10, 11]. Своевременная диагностика и рациональная терапия форм ДЭ - важнейшие условия снижения количества тяжелых осложнений, увеличения продолжительности активной жизни больных СД.

В настоящее время не существует фармакологических препаратов, эффективно излечивающих или надежно предупреждающих развитие ДЭ. Вместе с тем, ряд лечебных мероприятий может существенно снизить риск развития этого осложнения. Современная терапия ДЭ должна включать в себя несколько компонентов: 1) достижение и поддержание целевого уровня гликемии у НвА1С; 2) достижение и поддержание целевых уровней липидов крови; 3) достижение и поддержание целевого уровня АД; 4) первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов.

Компенсация углеводного обмена также имеет первостепенное значение у пациентов СД с ДЭ.

Адекватность и результативность фармакотерапии больных с ДЭ во многом зависит от понимания сущности сосудистых и метаболических изменений, приводящих к поражению ткани мозга и соответственно от эффективности ранних терапевтических воздействий, направленных на восстановление мозгового кровотока и защиту нейронов от гипоксии с максимально возможным восстановлением их метаболизма. Современное лечебное вмешательство в этапы патологического процесса с помощью препаратов, восстанавливающих перфузию и метаболизм мозговой ткани, дает возможность оптимизированного лечения пациентов с ДЭ.

Многофакторность патогенеза ДЭ создает значительные трудности при выборе схем ее лечения. При этом, большинство терапевтических схем, использующихся в лечении ДЭ, сводятся к симптоматическому лечению. При этом, без учета данных электрофизиологического обследования головного мозга, несмотря на широкую популярность вазоактивных и вестибулокоррегирующих средств, их роль в лечении ДЭ окончательно не определена. Кроме

того, до сих пор не удалось продемонстрировать в контролируемых исследованиях эффективность средств, поддерживающих метаболизм нейронов и оказывающих нейропротекторное действие. Поэтому чрезвычайно важно применение комплексной программы лечения ДЭ, способной влиять на несколько патогенетических звеньев, в частности развитие вестибулоатактического синдрома, когнитивных дисфункций, что еще не нашло широкого применения.

Раннее выявление ДЭ и своевременное эффективное ее лечение позволят достигнуть желаемого терапевтического эффекта и смогут существенно улучшить прогноз и качество жизни больных СД с ДЭ.

Литература

1. Актовегин. Новые аспекты клинического применения [Текст] / под ред. С.А. Румянцевой. – Москва, 2002. – 280 с.
2. Аронов, Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов [Текст] / Д.М. Аронов // Кардиология. – 2004. – № 10. – С. 85-94.
3. Белокопытова, Н.В. Церебрососудистая патология у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. Возможности фармокологической коррекции [Текст] : автореф. дис. ... канд.мед.наук / Белокопытова Наталья Владимировна. – Томск, 2006. – 28 с.
4. Бурчинский, С.Г. Соврменные подходы к нейропротекции [Текст] / С.Г. Бурчинский // Новости медицины и фармации. – 2004. – № 10-11. – С. 6-7.
5. Бурчинский, С.Г. Метаболічна стратегія в терапії ішемії головного мозку [Текст] / С.Г. Бурчинский // Ліки України. – 2005. – №10. – С. 82-83.
6. Воронина, Т.А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия и нейротропных препаратов [Текст] / Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 2. – С. 10-14.
7. Воронина, Т.А. Роль синаптической передачи в процессах памяти, нейродегенерации и механизме действия и нейротропных препаратов [Текст] / Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – № 2. – С. 10-14.
8. Воронина, Т.А. Ноотропные препараты, достижения, новые проблемы [Текст] / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Эксперементальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т. 61, №4. – С. 3-9.
9. Грицианский Н.А. Аторвастатин. Что показали результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеинов низкой плотности [Текст] / Н.А. Грицианский // Concilium Medicum. – 2007. – Т.1, №.2. – С. 18-28.
10. Евстегнеев, В.В. Сравнительная ТКДГ-характеристика больных с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным ишемичесим инсультом [Текст] / В.В. Евстегнеев, Е.А. Юршевич, О.А. Бузуева // Новости лучевой диагностики. – 2000. – №2. – С. 66-67.
11. Ермолаева, А.И. Особенности течения ишемических инсультов при сахарном диабете [Текст] / А.И. Ермолаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – №1. – С. 134-143.
12. Зозуля В.П. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу [Текст] : метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Академія мед. наук ; [авт. В.П.Зозуля]. – Київ, 2005. – 63 с.
13. Корпачев, В.В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты [Текст] / В.В. Корпачев, М.И. Борщевская// Проблеми ендокринної патології. – 2006. – №1. – С. 74-84.
14. Маньковский, Б.Н. Терапия хронической цереброваскулярной недостаточности у больных сахарным диабетом препаратом сермион (ницерголин) [Текст] / Б.Н. Маньковский // Український медичний часопис. – 1999. – Т. IX/X, №5. – С. 26-28.
15. Можейко, М.Е. Смешанная гипертоническая и диабетическая энцефалопатия в пожилом возрасте: роль эспа - липона в патогенетической терапии [Текст] / М.Е. Можейко // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, №11. – С. 66-70.
16. Моргуева, Ф.Э. Диабетическая энцефалопатия и полинейропатии: терапевтические возможности актовегина. [Текст] / Ф.Э. Моргуева, А.С. Аметов, И.А. Строков // Российский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №6. – С. 302-304.
17. Ольбинская, Л.И. Современные аспекты применения статинов и фибратов у больных с нарушениями липидного обмена [Текст] / Л.И. Ольбинская, В.А. Захарова // Международный мед. журн. – 2004. – Т.10, № 1. – С. 139-143.
18. Особенности дислипопротеинемий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне сахарного диабета 2 типа [Текст] / Г.Х. Божко, Т.Г. Перцева, В.С. Чурсина, В.Г. Соколик // Український вісник психоневрології. – 2004. – Т.12, №1. – С. 107-109.
19. Петелин, Л.С. Энцефабол в неврологической клинике [Текст] / Л.С. Петелин, В.Н. Шток, В.А. Пигаров // Энцефабол: аспекты клиниче-

ского применения. – М., 2001. – С. 7-11.
20. Прихода, И.В. Эффективность и безопасность комбинированной терапии прамистаром и берлитионом у больных сахарным диабетом, осложненным диабетической энцефалопатией [Текст] / И.В. Прихода, В.С. Бондаренко // Сімейна медицина. – 2007. – №3. – С. 49-51.
21. Роль Энцефабола в лечении экстрапирамидных и мозжечковых синдромов наследственной этиологии [Текст] / Е.Д. Маркова, Н.Г. Инсаров, Н.З. Гурская [и др.] // Энцефабол: аспекты клинического применения. – М., 2001. – С. 23-26.
22. Сапари, Л. Влияние кавинтона на реологические свойства крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью [Текст] / Л. Сапари, М. Сер // Международный неврологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 16-20.
23. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии актовегином [Текст] / И.А. Строков, Ф.Э. Моргоева, К.И. Строков, А.С. Аметов // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – №2. – С. 59-64.
24. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendation [Text] // Diabetes Care. – 2004. – Vol 27.Suppl.1. – P. 5-110.
25. American Diabetes Assosiation Standards of medical care in diabetes [Text] // Diabetes care. – 2005. – Vol.28. – P. 4-36.
26. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review [Text] / C.L. Campbell, S. Smyth, G. Montalescot S.R. // JAMA. – 2007. – Vol. 297(18). – P. 2018-2024.
27. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. II: Effects of piracetam and pramiracetam [Text] / A. Ennaceur, A. Cavoy, J.C. Costa, J. Delacour // Behav Brain Res. – 1989. – Vol. 33(2). – P. 197-207.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [Text] // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329.
29. D'Orlando, K.J. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injury [Text] / K.J. D'Orlando, B.W. Sandage // J. Neurol. Res. – 1995. – Vol. 17. – P. 281-284.
30. Effects of treatment with the antioxidant -lipoic acid on cardiac autonomicneuropathy in NIDDM patients: a 4-month randomized controlled multicenter trial [Text] / D. Ziegler, H. Schatz, F. Conrad, F.A. Gries, H. Ulrich, G. Reichel // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 369–373.
31. FERUM brain-derivated neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitas: relationship to glucosa metabolism and biomarkers of insulin resistance [Text] / A. Fujinami, K. Ohta, H. Obayashi [et al.] // Clin Biochem. – 2008. – Vol. 41(10-11). – P. 812-817.
32. Gebel, J.M. The CAPRIE-like subgroups of CHARISMA: a CAPRIEciously biased analysis of an unCHARISMAtic truth [Text] / J.M. Gebel // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50(17). – P.1704-1705.
33. Guylyas, B. The effect of a single-dose intravenous vinpocetine on chronic stroke patient [Text] / B. Guylyas // Kluwer Acad. Publ. – 1998. – Vol. 5. – P. 291-306.
34. Haffner, S.M. Dyslipidemia management in adults with diabetes [Text] / S.M. Haffner // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27(1). – P. 68-71.
35. Hirsh, J. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies [Text] / J. Hirsh, D.L. Bhatt // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164(19). – P. 2106-10.
36. High blood pressure in acute ischemic stroke and underlying disorders [Text] / K. Toyoda, Y. Okada, J. Jinnouchi [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2006. – Vol. 22(5-6). – P. 355-361.
37. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies [Text] / A.A. Carr, P.R. Kowey, R.B. Devereux [et al.] // Am J Cardiol. – 2005. – Vol. 96(11). – P. 1530-1536.
38. Jamieson, D.G. Update on the use of antiplatelet agents in secondary stroke prevention [Text] / D.G. Jamieson // J Natl Med Assoc. – 2007. – Vol. 99(3). – P. 306.
39. Jesberger, J.A. Oxygen free radicals and brain dysfunction [Text] / J.A. Jesberger, J.S. Richardson // Int. J. Neurosci. – 1991. – Vol. 57(1-2). – P. 1-17.
40. LIFE Study Investigators. Impact of diabetes mellitus on regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the prediction of outcome during antihypertensive therapy [Text] / P.M. Okin, R.B. Devereux, E. Gerdts [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113(12). – P. 1588-1596.
41. LIFE Study Investigators. Electrocardiographic strain pattern and prediction of new-onset congestive heart failure in hypertensive patients [Text] / P.M. Okin, R.B. Devereux, M.S. Nieminen [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113(1).– P. 67-73.
42. Mancia, G. New oncet diabetes and antihypertensive drugs [Text] / G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24(1). – P. 3-10.
43. Moderation of the platelet releasate response by aspirin [Text] / J.A. Coppinger, R. O'Connor, K. Wynne [et al.] // Blood. – 2007. – Vol.109(11). – P. 4786-4792.
44. Momtselidze, N. Hemorheological disorders during ischemic brain infarcts in patients with and without diabetes mellitus [Text] / N. Momtselidze, M. Mantskava, G. Mchedlishvili // Clin Hemorheol Microcirc. – 2006. – Vol. 35(1-2). – P. 261-264.

45. Morais, J. Insights from CURE: using clopidogrel on top of standard therapy. [Text] / J. Morais // Cerebrovasc Dis. – 2002. – Vol.13 (1). – P. 17-21.
46. New insights from ADVANCE [Text] / J. Chalmers, A.P. Kengne, R. Joshi, V. Perkovic, A. Patel // J Hypertens Suppl. – 2007. – Vol. 25(1). – P. 23-30.
47. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trial [Text] / A. Davalos, J. Castillo, J. Alvarez-Sabin [et al] // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2850-2857.
48. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial [Text] / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 3. – P. 363.
49. Owen, O.G. The collaborative atorvastatin diabetes study: preliminary results [Text] / O.G. Owen // Int J Clin Pract. – 2005. – Vol. 59(1). – P. 121-3.
50. Patel, A. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease [Text] / A. Patel, J. Chalmers, N. Poulter // J Hum Hypertens. – 2005. –Vol. 19, Suppl 1. –P. 27-32.
51. Poor responsiveness to clopidogrel: drug-specific or class-effect mechanism. Evidence from a clopidogrel-to-ticlopidine crossover study [Text] / G. Campo, M. Valgimigli , D. Gemmati [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50(12). – P. 1132-1137
52. Predictors of ischemic versus hemorrhagic strokes in hypertensive patients [Text] / B.A. Khealani, N.A. Syed, S. Maken [et al.] // J Coll Physicians Surg Pak. – 2005. – Vol. 15(1). – P. 22-25.
53. Spotlight on statins [Text] / M.S. Weber, O. Stuve, O. Neuhaus [et al.] // Int MS J. – 2007. – Vol. 14(3). – P. 93-7.
54. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of cardiology (ESC). European Assosiation for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary [Text] / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28(1). – P. 88-136.
55. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences [Text] / M.J. Mc Queen, E. Lonn, H.C. Gerstein, J. Bosch, S. Yusuf // Scand J Clin Lab Invest Suppl. – 2005. – Vol. 240. – P. 143-156.
56. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) [Text] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.
57. The impact of ACE inhibitors of angiotensin II type I receptors blockers on the development of new onset type 2 diabetes [Text] / E.L. Gillespie, C.M. White, M. Kardas, M. Lindberg, C.I. Coleman // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28(9). – P. 2261 – 2266.
58. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage [Text] / M.F. Stiefel, G.G. Heuer, J.M. Abrahams [et al.] // J Neurosurg. – 2004. – Vol. 101(4). – P. 594-599.
59. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States [Text] / M. Ezzati, S. Oza, G. Danaei, C.J. Murray // Circulation. – 2008. – Vol. 117(7). – P. 905-914.
60. Usefulness of fasting blood glucose to predict vascular outcomes among individuals without diabetes mellitus (from the Northern Manhattan Study) [Text] / K. Eguchi, B. Boden-Albala, Z. Jin [et al.] // Am J Cardiol. – 2007. – Vol.100(9). – P.1404-1409.
61. Vakili, A. Post-ischemic treatment of pentoxifyline reduces cortical not striatal infarct volume in transient model of focal cerebral ischemia in rat [Text] / A. Vakili, M.Z. Khorasani // Brain Res. – January 2007. – Vol. 1144. – P. 186-191.
62. Yusuf, S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis [Text] / S. Yusuf // Am J Cardiol. – 2002. – Vol.89 (2A). – P. 18-25.
63. Ziegler, D. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy [Text] / D. Ziegler, F.A. Gries // Diabetes. – 1997.– Vol. 46(2). – P. 62-66.
64. Ziegler, D. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial. (ALADIN Study) [Text] / D. Ziegler, M. Hanefeld, K.J. Ruhnau // Diabetologia. – 1995. – Vol.38. – P. 1425-1433.

Поступила 05.02.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Мироненко Т.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с нейрохирургией Луганского государственного медицинского университета, Украина,
Мироненко М.О. – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней с нейрохирургией Луганского государственного медицинского университета, Украина.

© КУНДЕР Е.В., 2013

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ: КЛАССИФИКАЦИЯ, АКТИВНОСТЬ, ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

КУНДЕР Е.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра кардиологии и ревматологии

Резюме. Псориатический артрит представляет собой воспалительное заболевание суставов, ассоциированное с псориазом. В настоящее время проблемы классификации и диагностики заболевания остаются предметом дискуссий. В 2006 году предложены международные критерии диагностики псориатического артрита, имеющие высокие показатели чувствительности и специфичности. Большое значение имеет правильная оценка активности воспалительного процесса при псориатическом артрите, а также объективизация клинических проявлений заболевания. Расширяются возможности лабораторной и инструментальной диагностики псориатического артрита, что позволяет верифицировать диагноз на ранних стадиях болезни.

В статье изложены современные сведения о классификации, лабораторной и инструментальной диагностике, а также методах оценки активности псориатического артрита.

Ключевые слова: псориатический артрит, диагностика, активность.

Abstract. Psoriatic arthritis is an inflammatory joint disease associated with psoriasis. Nowadays classification and diagnosis of psoriatic arthritis remain the subject for discussion. International diagnostic criteria of psoriatic arthritis were proposed in 2006. These criteria possess high indices of sensitivity and specificity. Correct estimation of inflammatory process activity in psoriatic arthritis as well as objectification of clinical symptoms of the disease are of great importance. Laboratory and instrumental diagnosis of psoriatic arthritis is subject to improvement, this enabling diagnosis verification at early stages of the disease.

In the given article modern data on classification, laboratory and instrumental diagnosis as well as methods used to assess the activity of psoriatic arthritis are presented.

Key words: psoriatic arthritis, diagnosis, activity.

Классификация

В настоящее время общепринятой классификации псориатического артрита (ПА) нет. В отечественной и зарубежной литературе предлагаются различные варианты классификаций ПА, представленные ниже, однако между ними четко прослеживаются некоторые разногласия. Зарубежные исследователи с учетом таких клинических особенностей ПА, как артрит дистальных межфаланговых суставов, мутилирующий артрит вследствие остеолитических процессов, изменение клинической картины суставного синдрома с течением времени болезни, наличие асимптомного или малосимптомного сакроилеита, выявляемого с помощью рентгенографии таза, выделяют 3 основные клинические разновидности (паттерна) ПА [21]:

- олигоартикулярный периферический – когда в патологических процесс вовлечены не более 4 суставов;
- полиартикулярный периферический – когда поражается 5 и более суставов;
- аксиальный (осевой) – когда по-

Адрес для корреспонденции: *220013 г. Минск, пр-т Независимости, 64, 1-я гор. клиническая больница, кафедра кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО». Тел.: +375 (29) 677-82-20, e-mail: elsid7@mail.ru – Кундер Елена Владимировна.*

ражается осевой скелет (позвоночник и крестцово-подвздошные суставы) изолированный или в сочетании с периферическим артритом.

Частоту каждого паттерна ПА достаточно сложно оценить вследствие увеличения числа воспаленных суставов с течением времени заболевания, возможной трансформации периферических вариантов в аксиальный, развития кожного псориаза у 15% пациентов после возникновения суставного синдрома, а также значительного влияния проводимого лечения на характер клинических проявлений ПА [27]

Трудности возникают и в связи с верификацией аксиального варианта ПА, когда поражение позвоночника не сопровождается сакроилеитом, подтвержденного рентгенологически и имеющего асимптомное или малосимптомное течение [11]. Однако результаты многочисленных исследований, посвященных изучению частот встречаемости различных клинических вариантов ПА, позволяют сделать три основных вывода.

Во-первых, периферический ПА является наиболее часто встречающимся клиническим вариантом заболевания. Исключения из данной закономерности, вероятно, связаны с этническими факторами. Например, в Корее у пациентов с ПА преобладает аксиальный вариант заболевания [5].

Во-вторых, олигоартикулярный периферический вариант ПА характерен для небольшой продолжительности болезни, в то время как периферический вариант наиболее часто встречается при длительном течении заболевания [3].

В-третьих, сведения об аксиальном варианте ПА обратно пропорционально зависят от классификационного метода, основанного на симптомах поражения осевого скелета и рентгенографических признаках сакроилеита [21].

Российские ревматологи предлагают следующую классификацию ПА [2]:

1. Клиническая форма

- тяжелая;
- обычная (средней тяжести и легкая);
- злокачественная;
- ПА в сочетании с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ревматизмом, реактивными артритами, подагрой.

2. Клинико-анатомический вариант суставного синдрома:

- дистальный;
- олигоартритический;
- полиартритический;
- остеолитический;
- спондилоартритический.

3. Системные проявления:

- без системных проявлений;
- с системными проявлениями (трофические нарушения, генерализованная амитрофия, поладенит, аортит, кардит, пороки сердца, неспецифический реактивный гепатит, циррозы печени, амилоидоз внутренних органов, кожи и суставов, диффузный гломерулонефрит, подострый конъюнктивит, острый передний увеит, неспецифический уретрит, полиневрит, синдром Рейно и др.).

4. Фаза и степень активности:

- активная фаза (степени активности: минимальная, умеренная, максимальная);
- ремиссия.

5. Рентгенологическая характеристика:

5.1. Периферические и корневые суставы:

I стадия – околосуставной остеопороз;

IIA стадия – то же + сужение суставной щели, кистовидные просветления костной ткани;

IIБ стадия – то же + единичные поверхностные узуры;

III стадия – то же + множественные узуры, внутрисуставной остеолиз;

IV стадия – то же + костные анкилозы.

5.2. Крестцово-подвздошные суставы:

I стадия – нечеткость суставной щели, слабо выраженный остеопороз;

II стадия – сужение или расширение суставной щели, субхондральный остеосклероз;

III стадия – то же + частичное анкилозирование;

IV стадия – то же + полное анкилозирование.

5.3. Анкилозирующий спондилоартрит с:

- синдесмофитами или параспинальными оссификатами;

- анкилозами межпозвоночных суставов.

6. Функциональная способность:

А. Сохранена;

Б. Нарушена:

I – профессиональная способность сохранена;

II – профессиональная способность утеряна;

III – утрачена способность к самообслуживанию.

7. Характер и стадия псориаза:

А. Характер:

- вульгарный;

- экссудативный;

- атипичный (пустулезный, эритродермический, рупиоидный);

Б. Стадия:

- прогрессирующая;

- стационарная;

- регрессирующая;

- псориаз ногтей.

Оценка тяжести ПА

Выделяют мягкий (легкий), средней тяжести и тяжелый ПА по совокупности признаков поражения кожи, периферических суставов, энтезов и наличию дактилитов.

Мягкий ПА:

- периферические суставы: поражено <5 суставов, нет рентгенологических признаков структурных повреждений, минимальные изменения индекса качества жизни QoL;

- кожные проявления: площадь поражения кожи (body surface area (BSA)) <5, PASI<5, асимптомное течение;

- поражение осевого скелета: незначительно выраженная боль, сохранение функции осевого скелета;

- энтезиты: поражение 1-2 областей, без нарушения функции;

- дактилиты: отсутствие боли или ее минимальная выраженность, сохранение функции.

ПА средней степени тяжести:

- периферические суставы: поражение ≥5 суставов (болезненность или припухлость), средней степени выраженности признаки повреждения при рентгенографии, умеренное влияние на индекс качества жизни QoL;

- кожные проявления: отсутствие ответа на местную терапию, снижение DLQI (Dermatology Life Quality Index), PASI <10;

- поражение осевого скелета: снижение функциональной способности или BASDAI>4;

- энтезиты: поражение >2 областей или снижение функции;

- дактилит: эрозивный процесс или снижение функции.

Тяжелый ПА:

- периферические суставы: поражение ≥5 суставов, выраженные признаки воспаления, выраженные рентгенологические изменения, значительное снижение индекса качества жизни;

- кожные проявления: BSA>10, DLQI>10, PASI >10;

- поражение осевого скелета: отсутствие ответа;

- энтезиты: поражение >2 областей или снижение функции, отсутствие ответа;

- дактилиты: отсутствие ответа.

В 2006 году были опубликованы классификационные критерии ПА CASPAR [7]. Критерии были разработаны на основе наблюдения 588 пациентов с ПА и 536 пациентов с другой патологией (384 – с РА, 72 – с АС, 38 – с недифференцированным артритом, 28 – с системными заболеваниями соединительной ткани, 28 – с другими заболеваниями). Критерии CASPAR более специфичны (98,7%), но менее чувствительны (91,4%), чем критерии Vasey. Валидизация критериев CASPAR проведена в двух крупных исследованиях [6, 10]. Критерии CASPAR, однако, являются менее чувствительными для диагностики раннего ПА [8].

ПА считается определенным, если у пациента имеется воспаление суставов, позвоночника или энтезов и не менее 3 баллов из следующих категорий признаков:

- псориаз на момент обследования – 2 балла;
- псориаз в анамнезе – 1 балл;
- псориаз у родственников – 1 балл;
- типичная псориатическая ониходистрофия – 1 балл;
- отрицательный ревматоидный фактор – 1 балл;
- дактилит на момент осмотра или в анамнезе (установленный ревматологом) – 1 балл;
- рентгенографические данные (неоостеогенез за исключением остеофитов) – 1 балл.

Учитывая высокие показатели основных аналитических характеристик критериев CASPAR и их валидизацию использование данных критериев для диагностики ПА является обязательным.

Активность заболевания

Большое значение для ведения пациентов с ПА имеет правильная оценка активности заболевания. Высокая активность является неблагоприятным прогностическим фактором ПА, определяет быстрый темп деструктивных изменений в периферических суставах, развитие дактилитов, энтезопатий и внесуставных проявлений. Динамика активности позволяет судить об адекватности проводимого лечения. Степень активности ПА зависит характера суставного синдрома: выраженности боли и скованности, количества вовлеченных в патологический процесс суставов, распространенности процесса на позвоночник, крестцово-подвздошные суставы, ответа на проводимое лечение и др.

Оценка поражения кожи проводится с использованием PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади и тяжести кожного псориаза. Минимальное значение индекса PASI – 0 баллов, максимальное – 72 балла (легкая, средняя и тяжелая формы псориаза определяются диапазонами: 0-10, 10-50, 50 и более баллов соответственно).

В практике отечественных ревматологов оценка активности ПА проводится в основном с учетом уровня СОЭ и С-реактивного белка.

СОЭ является наиболее широко использующимся лабораторным тестом не только в ревматологии, но и в клинической практике в целом. СОЭ зависит от степени агрегации эритроцитов, на которую влияют электростатические свойства мембран эритроцитов, а также от свойств эритроцитов. Увеличению СОЭ способствуют такие состояния как воспаление, анемия, гиперхолестринемия. Повышение СОЭ наблюдается в пожилом возрасте, при беременности, а у женщин СОЭ выше, чем у мужчин. Замедление СОЭ происходит при полицитемии, микроцитозе, лейкоцитозе, гипербилирубинемии, кахексии, застойной сердечной недостаточности. СОЭ - высокочувствительный, но низкоспецифичный маркер воспаления. Оценка активности воспаления ревматических заболеваний по уровню СОЭ должна производиться с большой осторожностью. Наблюдение за уровнем СОЭ может использоваться в динамике при оценке эффективности проводимой терапии. В целом, увеличение СОЭ может быть использовано для подтверждения клинически обоснованного диагноза, но не дает оснований для диагностического поиска при отсутствии клинической картины какой-либо патологии.

Значение СОЭ может быть использовано для оценки активности ревматической патологии только в случае повышения данного показателя и отсутствия прочих причин, кроме основного заболевания, способных повлиять на его уровень.

Определение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ) в настоящее время рассматривается как наиболее чувствительный показатель воспалительного процесса, инфекции и повреждения.

В настоящее время С-реактивный белок рассматривается как наиболее чувствительный показатель воспалительного процесса и повреждения, как основной неспецифический тест оценки активности заболевания у больных с разнообразными воспалительными процессами, а также критерий тяжести и прогноза воспаления [1].

Увеличение концентрации С-реактивного белка в крови сопровождает системные воспалительные процессы различной этиологии, ревматические заболевания, онкологическую патологию, некрозы, травмы, реакции отторжения трансплантата. Необходимо учитывать, что повышение уровня СРБ без видимой причины отражает воспалительный процесс в сосудистой стенке и является маркером риска развития атеросклеротического процесса.

В настоящее время определение уровня СРБ в клинических исследованиях служит индикатором процессов воспаления. Его биологическая функция связана с удалением клеток, находящихся в состоянии апоптоза и некроза, и носит название «опсонофагоцитоз» (opsonophagocytosis). Обычно С-реактивный белок появляется в крови раньше, чем антитела. Наряду с ещё 40 белками он относится к так называемой группе белков «острой фазы». В группу белков «острой фазы» входят белки свертывающей системы крови, факторы комплемента, транспортные белки, антипротеазы и др. Основная функция данных белков состоит в осуществлении неспецифической защиты организма. Увеличение концентрации СРБ в крови сопровождает системные воспалительные процессы различной этиологии, ревматические заболевания, онкологическую патологию, некрозы, травмы, реакции отторжения трансплантата. СРБ в настоящее время определяется как основной неспецифический тест оценки активности заболевания у больных с разнообразными воспалительными процессами. Определение СРБ при разных состояниях позволяет использовать данный критерий для классификации, определения тяжести, прогноза и активности воспалительного процесса. Необходимо учитывать, что повышение уровня СРБ без видимой причины может отражать воспалительный процесс в сосудистой стенке и является фактором риска развития атеросклеротического процесса.

По сравнению с СОЭ увеличение СРБ сыворотки крови значительно чаще свидетельствует об органической природе заболевания. Доказано, что определение СРБ является более эффективным методом оценки активности ревматических заболеваний по сравнению с определением СОЭ. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о необходимости использования оценки сывороточной концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) для мониторинга кардиоваскулярного риска у больных ревматической патологией. Уровень С-реактивного белка отражает разную степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которую делят на три уровня: низкую – при концентрации С-реактивного белка менее 1 мг/л, среднюю – 1-3 мг/л и высокую – более 3 мг/л (Pearson T.A. et al. , 2003). Уровень вч СРБ от3 до 10 мг/л связан с субклиническим («low grade») воспалением, а более 10 мг/л – с системным персистирующим («high grade») воспалением (Ridker R.M. et al. , 2003). У 50% здоровых лиц уровень СРБ в сыворотке крови равен 0,8 мг/л, у 90% - 3 мг/л, а у 99% - 10 мг/л. Усредненный нормальный уровень СРБ составляет менее 5 мг/л, а концентрации более 3 мг/л свидетельствуют о высоком кардиоваскулярном риске у обследуемых лиц.

Таким образом, наиболее часто используемые лабораторные показатели для определения активности воспаления при ревматических заболеваниях (СОЭ и СРБ) не являются специфичными и не отражают в полной мере реальную картину воспалительных проявлений данной патологии.

Существует классификация степеней активности ПА, предложенная А.И. Нестеровым и М.Г. Астапенко в 1973 г. и модифицированная В.А, Насоновой и М.Г. Астапенко в 1989 г.:

1 степень – минимальная (незначительные боли при движении; утренняя скованность отсутствует или ее длительность не превышает 30 минут; СОЭ не ускорена или более 20 мм/ч; экссудативные явления в области суставов отсутствуют или выражены минимально);

2 степень – умеренная (боли в покое и при движении; утренняя скованность в течение нескольких часов; экссудативные

симптомы в области суставов умеренные, не стойкие; СОЭ в пределах 20-40 мм/ч; заметный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг; субфебрильная температура тела);

3 степень – максимальная (сильные боли в покое и при движении; утренняя скованность продолжается в течение многих часов; выражены экссудативные явления в области периартикулярных тканей; СОЭ выше 40 мм/ч; температура тела высокая; значительное изменение лабораторных показателей).

В настоящее время для оценки активности ПА необходимо использовать комбинированный индекс активности – Disease Activity Score (DAS). DAS разработан и валидизирован с целью создания более формализированного и унифицированного метода оценки активности артритов для использования в клинической практике и научных исследованиях, а также оценки активности эффективности лекарственных препаратов [16]. Индекс DAS4 включает суставной индекс Ричи, счет припухших суставов из 44 суставов, скорость оседания эритроцитов и общую оценку состояния здоровья по ВАШ.

Значения индекса DAS4≤2,4 соответствует 1 степени активности, 2,4-3,7 – 2 степени активности, >3,7 – 3 степени.

Учитывая, что оценка общего состояния здоровья пациентом проводится в клинической практике редко, предложен индекс DAS3, включающий три первых компонента DAS4. Недостатками индексов DAS4 и DAS3 является необходимость обследования большого количества суставов – болезненность оценивается в 53 суставах, а припухлость – в 44. Для упрощения подсчета индекса DAS предложена его модификация – DAS28, в котором болезненность и припухлость оценивается в 28 суставах [22, 33]. Значения DAS28>5,1 соответствуют высокой активности заболевания, значение >3,2 и ≤5,1 – средней степени активности, значения ≤3,2 соответствуют низкой активности, значения <2,6 считаются ремиссией заболевания.

DAS28 не рекомендуется использовать при ПА, поскольку в него включается счет болезненных и припухших суставов из 28 без учета состояния суставов стоп.

Лабораторная диагностика

Для ПА нет специфических лабораторных признаков. В комплекс лабораторного обследования пациента входят общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование на ревматоидный фактор, общий анализ мочи, иммунологический анализ, выявление HLA-B27 антигена, исследование синовиальной жидкости и др. Типичны следующие отклонения результатов лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: умеренная нормохромная анемия, увеличение СОЭ, возможен небольшой нейтрофильный лейкоцитоз. СОЭ оказывается повышенным примерно у 50% пациентов. Анемия при ПА носит характер анемии хронического заболевания. Лейкопения может являться признаком лекарственной токсичности. Тромбоцитоз свидетельствует об активном воспалении. При злокачественном варианте ПА возникает лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Биохимический анализ крови: гипергаммаглобулинемия, гипоальбуминемия, умеренное увеличение содержания мочевой кислоты. Оценка возможностей назначения базисной терапии, мониторинг лекарственной токсичности требует определения трансаминаз, билирубина.

Определение С-реактивного белка проводится для оценки активности воспалительного процесса, эффективность проводимой терапии, прогнозировании риска прогрессирования деструкции суставов. Оценка уровня вч С-реактивного белка имеет большое значение для стратификации пациентов по степени кардиоваскулярного риска. Оценка содержания СРБ проводится классическими и высокочувствительными методами. Высокочувствительный СРБ (вчСРБ) определяет концентрации СРБ менее 5 мг/л. Указанный диапазон концентраций СРБ свидетельствует о степени кардиоваскулярного

риска (при отсутствии воспалительного процесса и обострения хронического заболевания). У 50% здоровых лиц уровень СРБ в сыворотке крови равен 0,8 мг/л, у 90% - 3 мг/л, а у 99% - 10 мг/л. Усредненный нормальный уровень СРБ составляет менее 5 мг/л, а концентрации более 3 мг/л свидетельствуют о высоком кардиоваскулярном риске у обследуемых лиц.

Ревматоидный фактор при ПА в диагностически значимом титре, как правило, отсутствует, он может выявляться у 12-15% больных ПА. Наибольшее диагностическое значение имеет IgM РФ. При использовании реакции агглютинации (латекс-агглютинации или реакции Ваалер-Роузе) нормальный уровень IgM РФ <1:40, при нефелометрии - <15 МЕ/мл, при ИФА - <20 МЕ/мл. Положительный результат определения РФ является критерием диагностики РА. Диагностическая чувствительность IgM составляет 50-90%, специфичность – 80-93%.

Для проведения дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом необходимо выполнить исследование уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Нормальный уровень АЦЦП в сыворотке крови при использовании ИФА составляет <5 ЕД/мл. Повышение титра АЦЦП является критерием диагностики РА (диагностическая чувствительность 41-80%, специфичность – 93-99%), а также прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов (чувствительность 67-78%, специфичность – 57-82%)

Возможно увеличение титра антител к ДНК, антинуклеарных антител (антинуклеарного фактора (АНФ)) и др. Нормальный уровень АНФ составляет <1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных.

Возможно увеличение концентраций иммуноглобулинов, в частности IgA (нормальная концентрация в сыворотке крови здорового человека составляет 1,5-3 г/л), компонентов комплемента (нормальное содержание С3 0,9-1,8 г/л, С4 – 0,1-0,4 г/л), ЦИК (нормальное содержание <56 ед). Определение концентраций иммуноглобулинов и компонентов комплемента не является рутинным методом обследования при ПА, используется для дифференциальной диагностики с другими аутоиммунными заболеваниями, а также для оценки эффективности проводимого лечения.

Общий анализ мочи чаще бывает нормальным, при почечных осложнениях заболевания возможна протеинурия.

Важным методом обследования, подтверждающим диагноз ПА, является иммунологический анализ с целью выявление антигена HLA-Cw6 и HLA-B27 (при поражении осевого скелета). Определение антигенов системы HLA осуществляется посредством использования комплемент-зависимого лимфоцитотоксического теста (метод Терасаки) или полимеразной цепной реакции. Экспрессия HLA-B27 ассоциируется со всеми заболеваниями, входящими в группу спондилоартропатий. Частота носительства этого антигена при при псориатическом артрите – 20-40%, при псориатическом спондилите – 50-70%.

Исследование синовиальной жидкости позволяет выявить изменения воспалительного характера (лейкоцитоз свыше 2000 в 1 мкл при содержании нейтрофилов больше чем 50%). Несмотря на гиперурикемию в синовиальной жидкости кристаллы моноурата натрия не выявляются. Данное исследование выполняется при дифференциальной диагностике ПА и подагрического артрита.

Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование периферических суставов позволяет выявить кортикальные эрозии фаланг, деструктивный артрит дистальных межфаланговых суставов при отсутствии или слабо выраженном околосуставном остеопорозе, краевой периостит, концевое сужение, деформацию дистальных фаланг пальцев в виде «карандаша в колпачке», параартикулярные остеофиты, разноосевое смещение пораженных суставов. У большинства больных обнаруживаются признаки

одностороннего или двустороннего сакроилеита, спондилита с паравертебральными оссификатами. При поражении тазобедренного сустава визуализируется деструкция головки бедра, сужение суставной щели, деструктивные изменения вертлужной впадины, анкилозирование тазобедренного сустава [24, 25].

Рентгенологическое исследование периферических суставов при ПА необходимо выполнять для определения стадии заболевания, для дифференциальной диагностики с другими артритами, для контроля над прогрессированием болезни, эффективностью лечения, а также для определения показаний для ортопедической коррекции. Необходимо помнить, что правильно выполнять рентгенографию кистей с захватом лучезапястных суставов. Недопустимым является рентгенографий лишь «заинтересованных» пальцев, т.к. деструктивный процесс может быть выявлен в суставах, не дающих клинической симптоматики.

Рентгенологическая стадия поражения суставов определяется по Штейнброкеру (как при ревматоидном артрите).

Рентгенологические стадии по Штейнброкеру:

– I - околосуставной остеопороз;

– IIа – стадия I + сужение суставной щели;

– IIб – стадия IIа + немногочисленные костные эрозии (до5);

– III – стадия IIб + множественные костные эрозии (более 5), подвывихи в суставах;

– IV – стадия III + костный анкилоз.

Допускается не разделять II стадию на IIа и IIб.

Рентгенологическое исследование осевого скелета выполняется у пациентов с подозрением на сакроилеит, воспалительное поражение позвоночника, при необходимости дифференциальной диагностики псориатического спондилита с поражениями позвоночника другого генеза.

Первыми рентгенологическими симптомами воспаления крестцово-подвздошных суставов являются размытость (нечеткость) контуров и псевдорасширение суставной щели. В развернутую стадию болезни о сакроилеите убедительно свидетельствует одновременное наличие эрозий и субхондрального склероза в обеих сочленяющихся костях, причем первоначально эти изменения развиваются в подвздошной кости. Становится заметной неровность контура сустава, вызванная субхондральными эрозиями. Поздние стадии сакроилеита характеризуются сужением и в дальнейшем полным исчезновением суставной щели (анкилоз).

Для получения качественного изображения крестцово-подвздошных суставов используется проекция Фергюсона (прямая проекция, камера под углом 25-30 градусов в головном направлении), что позволяет избежать перекрывания подвздошной кости крестцом.

Рентгенологические стадии сакроилеита определяются по Келлгрену (как при анкилозирующем спондилите).

Рентгенологические стадии сакроилеита (по Келлгрену):

1 стадия: подозрение на наличие изменений;

2 стадия: минимальные изменения (небольшие локальные области, в которых определяются эрозии или склероз: ширина суставной щели не изменена);

3 стадия: несомненные изменения (умеренно или значительно выраженный сакроилеит, характеризующийся эрозиями, склерозом, расширением, сужением суставной щели или частичным анкилозом сустава);

4 стадия: значительные изменения (анкилоз сустава).

Существует Нью-Йоркская классификация [28] рентгенологических стадий сакроилеита:

0 стадия (норма): изменений нет;

1 стадия (подозрение): подозрение на наличие изменений (нечеткость краев суставов);

2 стадия (минимальные изменения): мелкие локальные области эрозий или склероза без изменений ширины суставной щели;

3 стадия (умеренные изменения): умеренно или незначительно выраженные

признаки сакроилеита: эрозии, склероз, расширение;

4 стадия (значительные изменения): значительные изменения с полным анкилозом сустава.

Рентгенологическое исследование позвоночника рекомендуется проводить в 2 проекциях (прямой и боковой), кроме шейного отдела, прямая проекция которого является неинформативной. Наиболее целесообразно обследовать шейный отдел позвоночника в боковой проекции.

Многие авторы не рекомендуют основываться на исследовании грудного отдела позвоночника, так как тени лопаток, ребер прикрывают позвоночник, ухудшая изображение. Явные трудности создают имеющиеся у пациента заболевания легких. Улучшение качества изображения в данной ситуации неизбежно приводит к повышению дозы облучения, что является нежелательным. Тем не менее, если больной предъявляет жалобы на боли в грудном отделе позвоночника, а также указывает на изменение характера болей, рентгенологическое исследование считается оправданным.

Рентгенологическими признаками псориатического спондилита являются передний спондилит, деструктивные изменения (эрозии), исчезновение нормальной вогнутости позвонков, оссификация передней продольной связки, синдесмофиты, параспинальные оссификаты.

Существует Нью-Йоркская классификация [28] рентгенологических стадий спондилита:

0 стадия (норма): изменений нет;

1 стадия (подозрение): нет явных изменений;

2 стадия (минимальные изменения): эрозии, квадратизация, склероз ± синдесмофиты на 2 позвонках;

3 стадия (умеренные изменения): синдесмофиты на 3 позвонках±сращение 2 позвонков;

4 стадия (значительные изменения): сращение с вовлечением 3 позвонков.

Рентгенологический мониторинг пациентов с ПА должен осуществляться каждые 2 года. Однако необходимо учитывать, что у пациентов с быстрой рентгенологической прогрессией заболевания требуется более частое обследование.

Большое значение при ПА имеет верификация энтезопатий и дифференциальная диагностика между энтезопатиями и артритами.

Наиболее значимыми рентгенологическими признаками энтезопатий являются расширение мягких тканей; остеопения и прерывистость костной пластинки в зоне инсерций; эрозии костей в местах прикрепления связок и сухожилий; периостит; кальцификация; костное ремоделирование. В местах фиксации связок и сухожилий к костям на остистых отростках позвонков, гребнях подвздошных костей, ключицах, пяточной кости выявляются очаги деструкции.

Однако рентгенологическое исследование не позволяет точно дифференцировать энтезопатии, наиболее целесообразно исследование периферических энтезов, сухожилий и связок с помощью ультрасонографии и томографии.

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография используются при ранней диагностике ПА, так же как при ранней диагностике РА, для уточнения характера изменений в суставах, выявления эрозивного артрита и назначается пациентам с неясными артритами. Учитывая, что рентгенологические признаки сакроилеита проявляются не раньше, чем через год после начала воспалительного процесса в крестцово-подвздошных суставах, использование томографии имеет принципиальное значение для верификации сакроилеита при дебюте ПА с сакроилеита при наличии клинических симптомов поражения крестцово-подвздошных сочленений [20].

Также этот метод необходимо использовать для дифференциальной диагностики псориатического сакроилеита и других заболеваний крестцово-подвздошных сочленений (АС, остеоартроз, конденсирующий илеит, болезнь Форестье, травмы и др.). С помощью томографии можно получить детальное изображение всех отделов крестцово-подвздошных суставов и

обнаружить начальные костные изменения (прерывистость замыкательной костной пластинки, эрозии, субхондральный остеосклероз, псевдорасширение щели сустава). Недостатком рентгеновской компьютерной томографии крестцово-подвздошных суставов является возможность выявления только костных изменений, не являющихся ранним признаком сакроилеита. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является на сегодняшний день самым информативным методом диагностики структурных изменений [20].

Основными показаниями для МРТ является подозрение на деструктивный артрит и сакроилеит (ранние стадии заболевания), все случаи, требующие уточнения характера и степени изменений в периферических суставах, осевом скелете, а также поражение энтезов.

Выявляемые при МРТ исследовании изменения делятся на воспалительные и структурные. К воспалительным изменениям относится отек, визуализируемый в виде сигнала низкой интенсивности в режиме Т1 и сигнала высокой интенсивности в режимах Т2 и Т2FS. Воспалительные изменения анализируются в следующих структурах: костный мозг, субхондральная кость, капсула сустава, полость сустава и ретроартикулярные межкостные связки.

Структурными изменениями являются эрозии, жировая инфильтрация, формирующаяся после воспалительного отека, субхондральный склероз и анкилоз. Эрозии визуализируются в виде неровности контуров полости суставов в режиме Т1, но более четко они видны после контрастирования гадолинием. Субхондральный склероз выглядит как область сигнала низкой интенсивности, не усиливающегося после контрастирования гадолинием. Анкилоз характеризуется исчезновением полости сустава.

При наличии периферического артрита с помощью МРТ можно выявить островоспалительные изменения (синовит, капсулит, остеит), а также проявления хронического процесса (эрозии, склеротические изменения, анкилоз).

Для диагностики сакроилеита метод МРТ является обоснованным и перспективным, так как позволяет на ранних стадия болезни выявлять не только структурные, но и воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах [15]. Чувствительность МРТ составляет 54-95% для выявления сакроилеита вообще [13] и достигает 95% для диагностики раннего (преэрозивного) сакроилеита [9]. МРТ является полезным методом для мониторинга процессов склерозирования в крестцово-подвздошных суставах [30]. Эффективность МРТ для визуализации структурных изменений в позвоночнике сопоставима с эффективностью рентгенографического метода [14]. Для визуализации задних анатомических структур (дугоотростчатые суставы, реберно-позвоночные, реберно-поперечные суставы, отростки и надостистые связки), поражение которых при раннем АС возникает в 4 раза чаще, чем поражение тел позвонков, рекомендуется выполнение томографии в аксиальных срезах [12].

Для диагностики энтезопатий наиболее целесообразно использование динамической МРТ с гадолинием и подавлением сигнала от жировой ткани [23]. С помощью МРТ удается установить, что воспалительный процесс при энтезопатиях захватывает не только прилежащие мягкие ткани, но и подлежащий костный мозг, распространяясь на значительные расстояния от энтезиальной инсерции.

Разработана предварительная шкала МРТ-изменений при ПА (psoriatic arthritis magnetic resonance image scoring system (PsAMRIS) для оценки воспаления и деструктивных процессов в суставах кистей [29].

Ультрасонография является чувствительным методом диагностики энтезопатий, а также внутрисуставных и периартикулярных процессов [26]. При ультразвуковом исследовании можно обнаружить следующие признаки энтезопатий: отек связки или сухожилия, тендинит, характеризующиеся изменением эхо текстуры связок и снижением эхогенности, перитендинит, отек мягких тканей, бурсит,

лигаментоз и периостальное утолщение [19]. Чувствительность ультразвукового исследования для выявления синовита при ПА уступает чувствительности магнитно-резонансной томографии. Однако низкая стоимость обследования и приемлемая специфичность делают метод ультрасонографии полезным дополнением к рентгенологическому исследованию при диагностике артрита суставов кистей и стоп у пациентов с ПА [32].

Разработан ультразвуковой индекс энтезопатий (Sonographic Entheseal Index (SEI)), позволяющий объективизировать поражение энтезов и контролировать эффективность проводимого лечения [17]. Перспективной является Допплер-ультразвуковое исследование пораженных энтезов [4].

При ПА доказана эффективность использования метода сцинтиграфии, позволяющего выявить наличие воспаления, которое не определяется рентгенографически. С помощью костной сцинтиграфии можно также диагностировать энтезиальное воспаление, но с меньшей специфичностью по сравнению с другими вышеперечисленными методами.

Повышенное накопление радиоактивного пирофосфата технеция наблюдается в зоне воспаленных подвздошно-крестцовых сочленений. На начальной стадии заболевания чувствительность сцинтиграфии для диагностики раннего сакроилеита составляет 48% [18].

Заключение

Таким образом, учитывая высокие показатели основных аналитических характеристик критериев CASPAR и их валидизацию использование данных критериев для диагностики ПА является обязательным. Для оценки активности ПА целесообразно использовать комбинированный индекс активности – DAS. Основой диагностики ПА является тщательный анализ клинической картины и сбор анамнеза. Изменения лабораторных показателей при ПА не являются достаточно специфичными для подтверждения диагноза, но должны быть использованы в ходе дифференциальной диагностики. МРТ является наиболее информативным инструментальным методом диагностики ПА, позволяющим подтвердить диагноз на ранних стадиях заболевания.

Литература

1. Лапин, С.В. Иммунологическая лабораторная диагностика ревматических заболеваний / С.В. Лапин, А.А. Тотолян. – Санкт-Петербург: Человек, 2006. – 128 с.
2. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков [и др.] // Москва, 2007. - 300 с.
3. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovits clinic experience / D. Kane [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2003. – Vol. 42. – P. 1460-1468.
4. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis by power Doppler ultrasonography / A. Kiris [et al.] // Skeletal Radiol. – 2006. – Vol. 35. – P. 522-528.
5. Baek, H.J. Spondylitis is the most common pattern of psoriatic arthritis in Korea / H.J. Baek // Rheumatol. Int. – 2000. – Vol. 19. – P. 89-94.
6. Chandran, V. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis / V. Chandran, C.T. Schentag, D.D. Gladman // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57. – P. 1560-1563.
7. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study / W.J. Taylor [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 2665-2673.
8. D'Angelo, S. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis / S. D'Angelo // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36. – P. 368-370.
9. Defining active sacroiliitis on magneticic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group / M. Rudwaleit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 1520-1527.
10. Evaluation of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in the Chinese population / Y.Y. Leung [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 49. – P. 368-370.
11. Helliwell, P.S. Established psoriatic arthritis: clinical aspects / P.S. Helliwell // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36. – P. 21-23.
12. High frequency of inflammatory lesions in the posterior structures of the spine in patients with ankylosing spondylitis (AS): a systematic evaluation by MRI / S.M. Crowther [et al.] // Ann. Scien. Meeting. – 2007. – Presentation number 2019.

13. How to diagnose axial spondyloarthritis early / M. Rudwaleit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 535-543.
14. Imaging in spondyloarthropatahies / M. Grigoryan [et al.] // Curr. Rheumatol. Rep. – 2004. – Vol. 6. – P. 102-109.
15. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondyloarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparision with radiography and CT / K.B. Puhakka [et al.] // Acta Radiol. – 2003. – Vol. 44. – P. 218-219.
16. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the denelopment of a disease activity score / D.M. Van der Heijde [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1990. – Vol. 4999. – P. 916-920.
17. Kaya, T. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis / T. Kaya, S. Bal, R. Gunaydin // Rheumatol. Int. - 2006. - Vol. 23. - P. 457-461.
18. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis – a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy, and contrast enchanced MRI / U. Blum [et al] // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – P. 107-115.
19. Magnetic resonance imaging of enthesis. Part 1. / M. Benjamin [et al.] // Clin. Radiol. – 2008. – Vol. 63(6). – P. 691-7033.
20. Maksymowych, W.P. Magnetic resonance imaging of spondyloarthritis – avoiding the minefield (editorial). – / W.P. Maksymowych, R.G. Lambert // J. Rheumatol. – 2007. – Vol. 34. – P. 259-265.
21. Marsal, S. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for psoriatic arthritis / S. Marsal // Rheumatology (Oxford). – 2000. – Vol. 33. – P. 367-371.
22. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts / M.L. Prevoo [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 44-48.
23. OMERACT 7 psoriatic arthritis workshop: synopsis / D.D. Gladman [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 115-116.
24. Ory, P.A. Psoriatic arthritis and imaging / P.A. Ory, D.D. Gladman, P.J. Mease // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 55-57.
25. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods / D. van der Heijde [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 61-64.
26. Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathies: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging / I. Olivieri [et al.] // J. Rheumatology. – 1998. – Vol. 25. – P. 1352-1357.
27. Taylor, W.J. Problems with definition of axial and peripheral disease petterns in psoriatic arthritis / W.J. Taylor, H.G. Zmierczac, P.S. Helliwell // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32. – P. 974-977.
28. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for classification of spondyloarthropathy / M. Dougados [et al] // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34. – P. 1218-1227.
29. The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoriang System (PsAMRIS): definition key preliminary scoring system for PsA hands / M. Ostergaard [et al.] // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36. – P. 1816-1824.
30. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis / H.G. Taylor [et al] // Br. J. Rheumatol. – 1991. – Vol. 30. – P. 330-335.
31. Treatment recommendations for psoriatic arthritis / C.T. Ritchlin [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P. 1387-1394.
32. Ultrasonography in the assessment of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis. A comparision with radiography, MRI and scintigraphy / S.M. Wiener [et al.] // Clin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 27. – P. 983-989.
33. Validity and reliability of the twenty-eight joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity / J.S. Smolen [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 38-43.

Поступила 12.02.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторе:
Кундер Е.В. - д.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии и ревматологии ГУО «БелМАПО».

© ЕВДОКИМОВА О.В., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., 2013

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СТРЕССОРОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ

ЕВДОКИМОВА О.В., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии

Резюме. В опытах на 120 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г установлено, что физический (экспозиция при t 4°С в течение 30 мин), химический (однократное внутрижелудочное введение 25% раствора этанола в дозе 3,5 мг/кг) и эмоциональный (свободное плавание в клетке (СПК)) стресс вызывает комплекс изменений (гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, поражение слизистой оболочки желудка). Холодовая экспозиция и СПК, кроме того, повышают физическую выносливость крыс. Введение мерказолила (внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней) вызывает уменьшение относительной массы селезенки и тимуса, снижает устойчивость животных к физической нагрузке. В условиях воздействия всех стрессоров гипотиреоз ограничивает степень уменьшения относительной массы селезенки и тимуса, препятствует увеличению таковой надпочечников, способствует более существенному поражению слизистой желудка, вызывает падение физической выносливости крыс. Введение L-тироксина в малых дозах (внутрижелудочно 1,5-3,0 мкг/кг в течение 28 дней) само по себе повышает устойчивость животных к физической нагрузке, устраняет изменение стресс-сенситивных органов при физическом и химическом стрессе, ограничивает при эмоциональном; лимитирует степень возрастания физической выносливости животных и предупреждает поражение слизистой желудка. Таким образом, впервые доказана возможность реализации протекторного действия йодсодержащих тиреоидных гормонов при кратковременном воздействии стрессоров различной природы.

Ключевые слова: йодсодержащие гормоны щитовидной железы, острый стресс.

Abstract. In experiments on 120 adult white mongrel male rats with body weight 200-250 g it has been shown that physical (exposure at t 4°C for 30 min), chemical (a single intragastric introduction of 25% ethanol solution at the dose 3,5 mg/kg), and emotional (free swimming in the cage (FSC) for 30 min) stress induces complex changes (hypertrophy of the adrenal glands, spleen and thymus involution, damage of the gastric mucosa). Cold exposure and FSC, in addition, increase physical endurance of rats. Introduction of mercazolil (intragastrally 25 mg/kg for 20 days) causes the decrease in the relative weight of the spleen and thymus, reduces the resistance of animals to exercise. Under the impact of all stressors hypothyroidism limits the degree of reduction in the relative weight of the spleen and thymus, prevents any increase of the adrenal glands, promotes a more significant injury of the gastric mucosa, causes a drop in physical endurance of rats. Administration of L-thyroxin in small doses (intragastrally 1,5-3,0 μg/kg for 28 days) by itself increases the resistance of animals to exercise, eliminates the changes of stress-sensitive organs under physical and chemical stress, restricts under emotional stress; limits the degree of the increase of physical endurance of animals and prevents gastric mucosa damage. Thus, the possibility to realize the protective action of iodine-containing thyroid hormones under the short-term influence of stressors of different nature has been proved for the first time.

Key words: iodine-containing thyroid hormones, acute stress.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра нормальной физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-07-54 – Городецкая Ирина Владимировна.*

Установлено важное значение йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) в формировании устойчивости организма в условиях иммобилизации, холодового и теплового воздействий продолжительностью 3 и 6 часов [1, 2]. Раскрыты его механизмы – стимулирующее действие ЙТГ на универсальные механизмы защиты клеток от повреждающих воздействий: синтез антиоксидантных ферментов [3] и экспрессию белков теплового шока [4]. Однако значение ЙТГ в ответной реакции организма при непродолжительном действии стрессоров не изучено.

Цель настоящей работы – доказать возможность повышения ЙТГ общей устойчивости организма в условиях кратковременного воздействия стрессоров различной природы.

Методы

Опыты поставлены в осенне-зимний период на 120 половозрелых белых беспородных крысах-самцах с массой тела 200-250 г.

Холодовое воздействие воспроизводили путем помещения крыс в холодовую камеру (t 4°C) на 30 минут, химическое – путем введения этанола (однократно внутижелудочно 25% раствор в дозе 3,5 г/кг массы тела); эмоциональное – путем свободного плавания животных в клетке (СПК). Для этого крыс по 5 особей помещали на 30 минут в пластиковую клетку (50x30x20 см), заполненную водой (t 22°C) на 15 см и закрытую сверху сеткой [5].

Для изменения тиреоидного статуса вводили, с одной стороны, мерказолил (внутрижелудочно в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 20 дней), с другой – малые дозы L-тироксина (внутрижелудочно в дозе 1,5 – 3,0 мкг/кг в течение 28 дней). Крыс умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом (0,1 г/100 г массы тела).

Общую устойчивость организма оценивали по изменениям относительной массы органов-маркеров стресса, состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) и физической выносливости животных. Надпочечники, селезенку и тимус извлекали сразу после забоя, освобождали от окружающих тканей и взвешивали. Относительную массу рассчитывали как отношение абсолютной массы органов к массе тела и выражали в мг/г.

Для исследования состояния СОЖ определяли частоту поражения – отношение числа животных, имевших кровоизлияния, к общему количеству крыс в группе и тяжесть, оцениваемую по площади кровоизлияний – в баллах по 4-балльной шкале: 1 балл – площадь поражения 0 – 1,9 мм^2, 2 балла – 2 – 3,9 мм^2, 3 балла – 4 – 5,9 мм^2, 4 балла – 6 – 8 мм^2.

Физическую выносливость исследовали по времени плавания крыс с привязанным к основанию хвоста грузом, составлявшим 5% от массы тела.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы «Статистика 6.0». Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk,s test) было установлено, что оно отличалось от нормального, для сравнения несвязанных совокупностей использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни. Количественные параметры представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Данные по частоте поражений СОЖ, являющиеся качественными бинарными признаками, представляли в %, а по тяжести, являющиеся качественными порядковыми признаками, – в виде абсолютных частот (числа животных, имевших соответствующие изменения) и относительных частот (процента крыс с данной тяжестью изменений). Статистически достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты

У контрольных животных величина относительной массы надпочечников со-

ставила 0,180 (0,150; 0,190) мг/г, селезенки – 3,110 (2,990; 3,190) мг/г, тимуса – 1,865 (1,790; 1,880) мг/г, время плавания – 11,43 (10,55; 11,87) мин.

Все примененные нами воздействия вызывали изменение относительной массы стресс-сенситивных органов, однако выраженное в различной степени (рис. 1): в наименьшей алкоголь – повышение относительной массы надпочечников на 14% ($p<0,05$), снижение таковой селезенки и тимуса – на 8% ($p<0,001$) и 10% ($p<0,001$). Холодовая экспозиция приводила к увеличению относительной массы надпочечников на 19% ($p<0,05$), падению относительной массы селезенки на 9% ($p<0,001$), тимуса – на 13% ($p<0,001$). Наибольшие изменения со стороны указанных органов вызывал СПК: относительная масса надпочечников возрастала на 31% ($p<0,01$) (на 12% ($p<0,05$) и 17% ($p<0,05$) больше, чем после физического и химического стресса), относительная масса селезенки снижалась на 14% ($p<0,001$) (на 5% ($p<0,01$) и 6% ($p<0,001$) больше), относительная масса тимуса – на 17% ($p<0,001$) (на 4% ($p<0,01$) и 7% ($p<0,001$) больше). Время плавания крыс после введения алкоголя не изменялось ($p>0,05$); после холодового воздействия – повышалось на 25% ($p<0,001$) (на 19% ($p<0,001$) больше, чем после химического); после эмоционального возрастало особенно значительно – на 35% ($p<0,001$) (на 10% ($p<0,01$) и 29% ($p<0,001$) выше по сравнению с изменением после экспозиции холодом и введения алкоголя) (рис. 1). Поражение СОЖ развивалось после воздействия всех стрессоров, однако также в

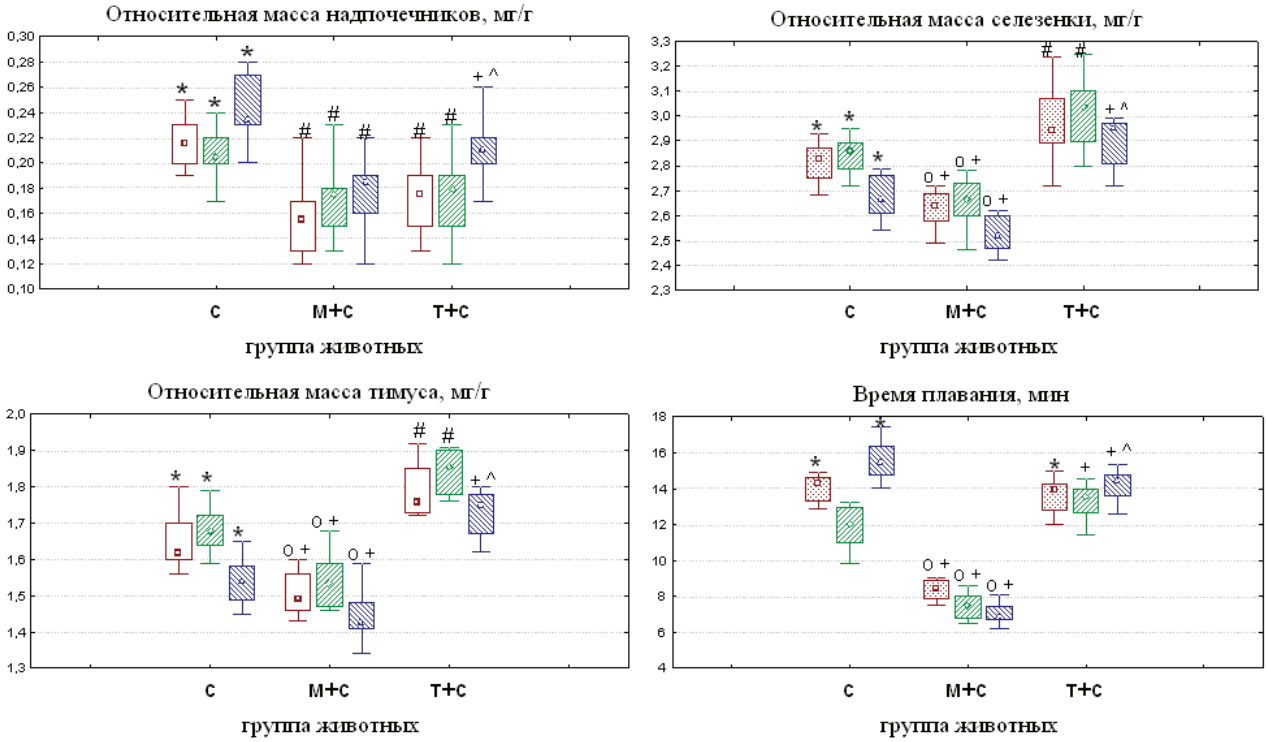


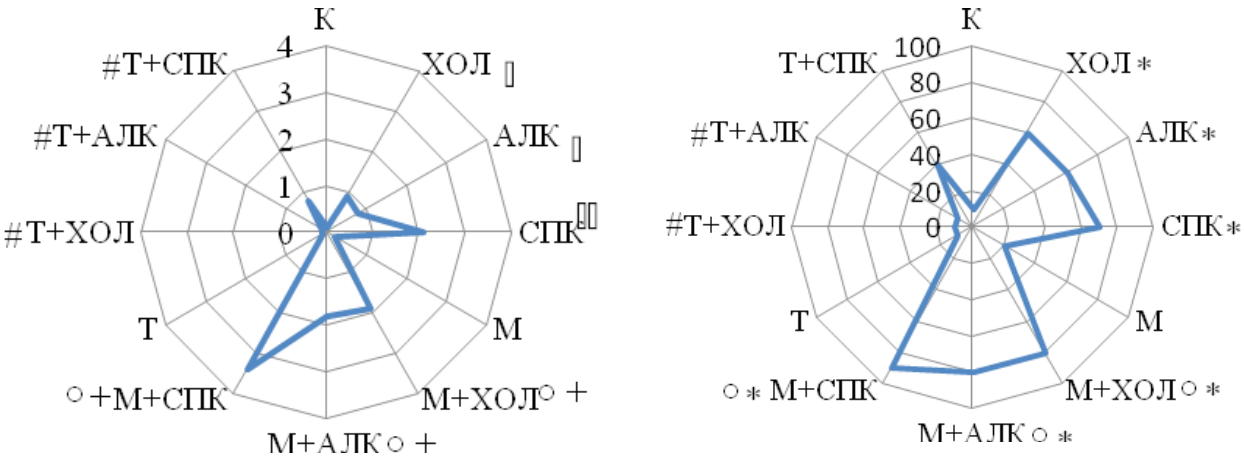
Рис. 1. Изменение относительной массы стресс-сенситивных органов и времени плавания животных с измененным тиреоидным статусом при стрессе различного происхождения.
Примечания: □, ◊, Δ - медианы; ⌶ - (LQ; UQ) - верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; - минимальное и максимальное значения показателя;
- холод, - алкоголь; - СПК – вид стрессора; $p<0,05$ по отношению:
* - к контролю; # - к соответствующему стрессу; + - к контролю и соответствующему стрессу;
° - к группе животных, получавших мерказолил; ^ - к группе животных, получавших тироксин;
группы животных (в каждой по 10 особей): С – «Стресс»;
М+С – «Мерказолил + стресс»; Т+С – «Тироксин + стресс».

различной степени (рис. 2): наименьшее – после физического и химического стресса (у 60% ($p<0,05$) крыс с тяжестью по 1 или по 2 балла у 3 животных ($p<0,05$) после холодовой экспозиции и 1 балл у 4 крыс, 2 балла – у 2 ($p<0,05$) после введения алкоголя); наибольшее после СПК ($p<0,05$ по отношению к группам «Алкоголь» и «СПК») у 70% животных ($p<0,01$) с тяжестью 3 балла ($p<0,01$).

Следовательно, холодовая экспозиция, введение алкоголя и СПК приводят к возникновению «триады стресса» – увеличению относительной массы надпочечников, снижению таковой селезенки и тимуса, поражению СОЖ. Физический и эмоциональный стресс, кроме того, повышают физическую выносливость крыс. Степень указанных изменений зависит от специфики стрессора: изменение относительной массы стресс-сенситивных органов наименее выражено после введения алкоголя, наиболее – после СПК. Наименьшее поражение СОЖ развивается после воздействия физического и химического факторов, наибольшее – после эмоционального, в условиях которого особенно значительно возрастает устойчивость животных к физической нагрузке.

Таким образом, из всех примененных нами воздействий в наибольшей степени устойчивость организма снижает эмоциональный стрессор.

Введение мерказолила не изменяло относительную массу надпочечников (0,190 (0,160; 0,200) мг/г, $p>0,05$) и приводило к уменьшению таковой селезенки – на 11% (до 2,760 (2,720; 2,850) г/мг, $p<0,001$) и тимуса – на 12% (до 1,645 (1,600; 1,680) мг/г, $p<0,001$), падению времени плавания животных – на 16% (до 9,55 (8,94; 10,08) мин, $p<0,01$). Наблюдавшиеся кровоизлияния в СОЖ – у 20 % крыс с тяжестью поражения 1 балл – достоверно не отличались от контроля ($p>0,05$).



площадь поражения, баллы частота поражения, %

Рис. 2. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на частоту и тяжесть поражения слизистой оболочки желудка при стрессе различного происхождения:
$p<0,05$ по отношению: * - к контролю; # - к стрессу; + - к контролю и стрессу;
° - к группе животных, получавших мерказолил.
Группы животных (в каждой по 10 особей): К – «Контроль»; ХОЛ – «Холод»; АЛК – «Алкоголь»; СПК – «Свободное плавание в клетке»; М – «Мерказолил»; М+ХОЛ – «Мерказолил+холод»; М+АЛК – «Мерказолил+алкоголь»; М+СПК – «Мерказолил+свободное плавание в клетке»; Т – «Тироксин»; Т+ХОЛ – «Тироксин+холод»; Т+АЛК – «Тирокин+алкоголь»; Т+СПК «Т+свободное плавание в клетке».

Следовательно, в условиях экспериментального гипотиреоза развиваются сходные со стрессорными изменения со стороны изученных нами лимфоидных органов и падает физическая выносливость животных.

При стрессе у крыс, получавших мерказолил, в отличие от стрессированных эутиреоидных относительная масса надпочечников не возрастала (по отношению к группе «Мерказолил», $p>0,05$); относительная масса селезенки и тимуса снижалась, однако менее выраженно: после холодового воздействия – на 4% ($p<0,001$) и 8% ($p<0,001$) (на 5% меньше); после введения алкоголя – на 3% ($p<0,05$) и 6% ($p<0,05$) (на 5% и 4% меньше), после СПК – на 8% ($p<0,001$) и 12% ($p<0,001$) (на 6% и 5% меньше). Время плавания не возрастало, как это имело место при стрессе у эутиреоидных крыс, а падало: после холодового воздействия – на 10% ($p<0,01$), после химического – на 19% ($p<0,001$), после эмоционального – на 24% ($p<0,001$). Поражение СОЖ наблюдалось в условиях всех воздействий: после экспозиции холодом – у 80% животных ($p<0,01$) с тяжестью 2 балла у 5 крыс, 3 балла – у 3 ($p<0,01$); после введения алкоголя – у 80% ($p<0,01$) с тяжестью 2 балла у 6 животных, 3 балла – у 2 ($p<0,01$); после СПК – у 90% ($p<0,01$) с тяжестью поражения 3 балла у 2 крыс и 4 балла – у 7 ($p<0,001$).

В результате по отношению к контролю у гипотиреоидных животных, перенесших воздействие стрессоров, относительная масса надпочечников была такой же ($p>0,05$), селезенки ниже – на 15% ($p<0,001$), 14% ($p<0,001$) и 19% ($p<0,001$), как и относительная масса тимуса – на 20% ($p<0,001$), 18% ($p<0,001$) и 24% ($p<0,001$), и время плавания – на 26% ($p<0,001$), 35% ($p<0,001$) и 40% ($p<0,001$) после холодового стресса, введения алкоголя и СПК. Частота поражения СОЖ в группах «Мерказолил+холод» и «Мерказолил+алкоголь» была в 8 раз, а в группе «Мерказолил+СПК» – в 9 раз выше, чем в контроле ($p<0,01$).

По сравнению со стрессом у эутиреоидных животных у гипотиреоидных после всех воздействий (физического, химического и эмоционального) относительная масса стресс-сенситивных органов была меньшей: надпочечников – на 33% ($p<0,001$), 17% ($p<0,05$) и 28% ($p<0,001$); селезенки – на 6% ($p<0,001$), 6% ($p<0,001$) и 5% ($p<0,01$); тимуса – на 7% ($p<0,001$), 8% ($p<0,01$) и 7% ($p<0,05$), как и время плавания крыс – на 51% ($p<0,001$), 41% ($p<0,001$) и 75% ($p<0,001$). Частота поражения СОЖ не отличалась от таковой у эутиреоидных крыс, подвергнутых стрессу, однако тяжесть поражения была большей и после воздействия холода ($p<0,05$), и после введения алкоголя ($p<0,05$), и после СПК ($p<0,01$).

Следовательно, при стрессировании гипотиреоидных животных в отличие от стресса у эутиреоидных не происходит увеличения относительной массы надпочечников, ослабляется падение относительной массы селезенки и тимуса, развивается большее поражение СОЖ и снижается устойчивость животных к физической нагрузке.

Относительная масса надпочечников, селезенки и тимуса после введения малых доз L-тироксина не изменялась и составила: 0,165 (0,140; 0,180) мг/г, 3,065 (3,000; 3,170) мг/г, 1,850 (1,790; 1,870) мг/г, $p>0,05$. Вместе с тем время плавания крыс увеличивалось на 17% (до 13,43 (11,92; 13,98) мин, $p<0,01$).

После воздействия физического и химического факторов на животных, получавших L-тироксин, в отличие от стрессированных без него, относительная масса стресс-сенситивных органов и время плавания не изменялись (по отношению к группе «Тироксин», $p>0,05$). После эмоционального стресса относительная масса надпочечников и время плавания возрастали в меньшей степени, чем после такого же воздействия без L-тироксина, – на 25% ($p<0,05$) (на 6% меньше) и 9% ($p<0,05$) (на 26% меньше). Относительная масса селезенки и тимуса также снижалась меньше – на 4% ($p<0,01$) (на 10% меньше) и 5% ($p<0,01$) (на 12% меньше). Поражение СОЖ во всех группах достоверно не отли-

чалось от группы «Тироксин» и после физического, химического и эмоционального воздействий характеризовалось частотой – 10%, 10% и 40% животных ($p>0,05$), тяжестью – 1 балл, 1 балл и 2 балла соответственно ($p>0,05$).

В результате по отношению к контролю у животных, получавших L-тироксин и подвергшихся экспозиции холодом или введению алкоголя, относительная масса надпочечников, селезенки и тимуса была такой же ($p>0,05$), время плавания было большим – на 22% ($p<0,001$) и 19% ($p<0,001$). После СПК относительная масса надпочечников и время плавания были ниже – на 17% ($p<0,05$) и 26% ($p<0,001$), относительная масса селезенки и тимуса, напротив, выше – на 5% ($p<0,01$) и 6% ($p<0,01$). Частота и тяжесть поражения СОЖ в группах «Тироксин+холод», «Тироксин+алкоголь»и«Тироксин+СПК» не отличались от контроля ($p>0,05$).

По сравнению со стрессом у крыс, не получавших L-тироксин, после стресса у получавших его, относительная масса надпочечников была меньшей: после физического, химического воздействия и СПК – на 22% ($p<0,05$), 11% ($p<0,05$) и 14% ($p<0,05$). Относительная масса селезенки и тимуса в указанных группах животных, напротив, была больше – на 4% ($p<0,05$) и 7% ($p<0,01$) после экспозиции холодом; на 6% ($p<0,05$) и 9% ($p<0,001$) после введения алкоголя; на 9% ($p<0,001$) и 11% ($p<0,001$) после СПК. Время плавания животных после холодовой экспозиции было таким же ($p>0,05$), тогда как после введения алкоголя – большим на 13% ($p<0,05$), а после эмоционального воздействия – меньшим на 9% ($p<0,05$). Частота поражения СОЖ была в 6 раз меньше ($p<0,05$) после физического и химического стресса, тогда как после эмоционального – такой же ($p>0,05$). Однако в условиях последнего воздействия тяжесть поражения была меньше ($p<0,05$), как и в условиях действия других стрессоров ($p<0,05$).

Следовательно, введение L-тироксина повышает физическую выносливость животных и ограничивает ее возрастание, а также устраняет поражение СОЖ при всех воздействиях; предупреждает повышение относительной массы надпочечников и снижение таковой селезенки и тимуса в условиях физического и химического стресса и лимитирует их в условиях эмоционального.

Обсуждение

Непродолжительное воздействие физического (холодового), химического (введение алкоголя), эмоционального (СПК) факторов вызывает появление характерных для стресса вегетативных изменений: увеличение относительной массы надпочечников, падение таковой селезенки и тимуса, поражение СОЖ, а также повышает физическую выносливость животных (за исключением химического стрессора). Подавление функции щитовидной железы мерказолилом per se вызывает уменьшение относительной массы селезенки и тимуса, а также снижает устойчивость животных к физической нагрузке. В условиях всех примененных воздействий экспериментальный гипотиреоз препятствует увеличению относительной массы надпочечников, ограничивает степень уменьшения относительной массы селезенки и тимуса, обусловливает более существенное поражение СОЖ и вызывает падение физической выносливости животных, что указывает на значительное снижение устойчивости организма в этих условиях. Малые дозы L-тироксина, сами по себе повышающие устойчивость крыс к физической нагрузке, устраняют изменение относительной массы стресс-сенситивных органов при воздействии холода и введении алкоголя, ограничивают его при СПК, а также лимитируют степень возрастания физической выносливости животных и предупреждают поражение СОЖ в условиях всех примененных воздействий, что свидетельствует о повышении общей резистентности организма под их влиянием.

Заключение

Таким образомрезультаты исследования впервые доказывают реализацию

защитного влияния ЙТГ при кратковременном воздействии стрессоров различной природы.

Литература

1. Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе у крыс / И. В. Городецкая [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62–67.
2. Городецкая, И.В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах // Здравоохранение. – 2000. – № 7. – С. 25–28.
3. Божко, А.П. Ограничение стрессорной активации перекисного окисления липидов малыми дозами тиреоидных гормонов / А.П. Божко, И.В. Городецкая, А.П. Солодков // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1990. – Т. 109, № 6. – С. 539–541.
4. Значение тиреоидных гормонов в стрессиндуцированном синтезе белков теплового шока в миокарде / И.В. Городецкая [и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2000. – Т. 130, № 12. – С. 617–619.
5. Манухина, Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / Е.Б. Манухина, Н.А. Бондаренко, О.Н. Бондаренко // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1999. – Т. 129, № 8. – С. 157–160.

Поступила 11.02.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Евдокимова О.В. - аспирант кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ»,
Городецкая И.В. - д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ В НЕЙРОНАХ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В РАННИЙ ПОСТИШЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

РУКАН Т.А.*, МАКСИМОВИЧ Н.Е.*, ЗИМАТКИН С.М.**

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
*кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова,**
*кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии***

Резюме. Исследования выполнены на 21 лабораторной крысе. Установлено, что ранний постишемический период характеризуется нарушением энергетического обмена. Отмечается снижение активности сукцинатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и повышение активности лактатдегидрогеназы, также отмечен рост активности кислой фосфатазы в нейронах 2-го, 3-го и 5-го слоев фронтальной коры головного мозга крыс. Полученные результаты указывают на целесообразность коррекции активности сукцинатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и кислой фосфатазы в период восстановления кровотока при ишемии головного мозга с целью нормализации энергетических и пластических процессов, а также функциональной активности нейронов в нервной ткани.

Ключевые слова: ферменты, нейроны, мозг, постишемический период, крысы.

Abstract. Twenty one laboratory rats have been used in the research. It has been determined that the early postischemic period is characterized by disturbances of energy metabolism. The reduction in the activity of succinate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and the increase in the activity of lactate dehydrogenase, acid phosphatase in neurons of the 2nd, 3rd and 5th layers of the frontal cortex of rats' brain have been noticed. The obtained results indicate the expediency to correct the activity of succinate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and acid phosphatase in the period of blood flow restoration in cerebral ischemia with the purpose of normalizing energy and plastic processes as well as functional neurons activity in the nervous tissue.

Key words: enzymes, neurons, brain, postischemic period, rats.

Острые нарушения мозгового кровообращения в настоящее время являются одной из ведущих причин летальности и инвалидизации больных неврологического профиля. Среди различных видов острых нарушений мозгового кровообращения ведущее место занимает ишемический инсульт. Частота его возникновения составляет 80% среди всех причин возникновения инсультов [1, 2]. Несмотря на многообразие причин, вызывающих ишемические повреждения мозга, одним из этапов патогенеза является энергодефицит, к которому клетки головного мозга чувствительны в наибольшей степени. Энергия необходима нейронам для синтетических процессов, реализации рецепторной функции, работы ионных каналов, выполнения специфических для нейронов мозга функций. Ограничение поступления кислорода – конечного акцептора электронов – в клетку при ишемии тормозит активность

Адрес для корреспонденции: *230009, г. Гродно, ул.Горького, 80, УО «Гродненский государственный медицинский университет», кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: TBurger@mail.ru – Рукан Татьяна Александровна.*

окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи, приводя к снижению синтеза АТФ [3, 4]. Важными ферментами-маркерами, используемыми для оценки энергетического обмена, являются сукцинатдегидрогеназа (СДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Гл-6-ФДГ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ). СДГ – один из важнейших ферментов цикла Кребса – флавопротеин, прочно связанный с внутренней мембраной митохондрий, катализирующий дегидрирование сукцината с образованием фумарата. Уменьшение его активности свидетельствует о нарушении энергетической функции митохондрий в нейронах. Гл-6-ФДГ является важным ферментом начальных этапов пентозофосфатного пути (ПФП), обеспечивающим восстановление кофермента NADPH, необходимого для синтеза рибоз, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, липидов. Согласно данным литературы, степень угнетения глюкозо-6-фосфатдегидрогеназной активности у пациентов с ишемией головного мозга соответствует тяжести гипоксии и является одним из критериев оценки эффективности проводимого лечения [5].

ЛДГ – фермент анаэробного гликолиза, участвует в начальных этапах энергообразования, катализирует реакцию взаимопревращения пирувата в лактат. Повышение активности ЛДГ свидетельствует об активации анаэробного гликолиза, что наблюдается при нарушении аэробного гликолиза.

Кислая фосфатаза (КФ) – маркерный фермент лизосом. Повышение его активности отражает усиление процессов аутофагии в цитоплазме как следствие усиления процессов деструкции внутриклеточных структур в результате нарушения их энергоснабжения [6].

В связи с важностью поддержания энергетического обмена при ишемии головного мозга является актуальным изучение состояния активности вышеперечисленных ферментов в реперфузионный период, т.е. при восстановлении кровотока.

Целью исследования было оценить активность ферментов энергетического обмена и кислой фосфатазы в нейронах фронтальной коры мозга крыс в ранний постишемический период.

Методы

Эксперименты проведены на лабораторных крысах-самцах (n=21) массой 200-250 г. Выбор экспериментальных животных обусловлен сходством ангиоархитектоники головного мозга крыс и человека. Животные содержались на стандартном рационе для лабораторных крыс и имели свободный доступ к воде. Все эксперименты одобрены этическим комитетом ГрГМУ.

Животные разделены на 3 группы – по 7 крыс в каждой группе. Контрольную группу (группа 1) составили ложнооперированные животные, которым воспроизводилась наркотизация, кожный разрез и выделение артерий без последующей перевязки сосудов. Ишемию головного мозга моделировали с помощью двухсторонней перевязки общих сонных артерий продолжительностью 30 минут под внутривенным тиопенталовым наркозом (60 мг/кг). Животных забивали после 30-минутной ишемии головного мозга (ИГМ) – группа 2 и спустя 30 минут после восстановления кровотока – ишемия-реперфузия головного мозга (И-Р ГМ) – группа 3.

После декапитации животных быстро извлекали головной мозг, кусочки фронтальной коры фиксировали в жидком азоте. Срезы толщиной 20 мкм готовили на криостате Leica CM 1850, окрашивали на выявление активности ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ; L-лактат: НАДН оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27), сукцинатдегидрогеназы (СДГ; сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-ФДГ; D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.49) и кислой фосфатазы (КФ; фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2) [7]. Фотографирование препаратов осуществляли с помощью микроскопа Axioscope 2 plus и цифровой видеокамеры Leica DFC 320. Активность дегидрогеназ и КФ оце-

нивали в цитоплазме нейронов 2-го, 3-го и 5-го слоев фронтальной коры с помощью компьютерного анализатора изображений, измеряя оптическую плотность, с использованием программы Image Warp (США).

Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 процентилей). Для сравнения величин использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 6.0.

Результаты

В цитоплазме нейронов 2-го, 3-го и 5-го слоев активность СДГ при ИГМ уменьшилась на 52%, 51% и 59% соответственно, по сравнению с активностью фермента в контрольной группе ($p<0,05$), а при И-Р ГМ – на 41%, 34% и 54% соответственно, по сравнению со значениями показателей в нейронах животных контрольной группы ($p<0,05$) (табл.), что свидетельствовало о более выраженном угнетении аэробного гликолиза в нейронах изученных слоев коры головного мозга. Наиболее существенные изменения активности СДГ отмечались в нейронах 5-го слоя коры головного мозга.

Ишемия головного мозга привела к снижению активности Гл-6-ФДГ во всех исследованных слоях фронтальной коры. Отмечено снижение активности фермента Гл-6-ФДГ при ИГМ (группа 2) в нейронах 2-го, 3-го и 5-го слоев на 36%, 37% и 35% соответственно, по сравнению с активностью фермента в группе контроль ($p<0,05$). При восстановлении кровотока (группа 3) активность фермента в нейронах 2-го, 3-го и 5-го слоев возросла на 10%, 13% и 15% соответственно, по сравнению со значениями показателя у крыс с ишемией головного мозга ($p<0,05$), однако осталась меньше на 30%, 29% и 26% соответственно, по сравнению с его активностью в контрольной группе ($p<0,05$) (рис. 1).

В отличие от изменений активности СДГ, восстановление кровотока привело к незначительному увеличению активности Гл-6-ФДГ, по сравнению со значением показателя у крыс с ишемией мозга, без достижения уровня активности этого фермента в контрольной группе.

Ишемия головного мозга привела к активации ЛДГ во всех исследуемых слоях фронтальной коры. При исследовании активности фермента ЛДГ в нейронах 2-го, 3-го и 5-го слоях отмечено ее повышение в 1,5 раза, 1,8 раза и в 1,6 раза соответственно при ИГМ, по сравнению с активностью

Таблица

Гистохимическое исследование ферментов в нейронах 5-го слоя фронтальной коры головного мозга крыс при его ишемии-реперфузии

Группы животных	Активность исследуемых ферментов (ед. опт. пл.)			
	СДГ	Гл-6-ФДГ	ЛДГ	КФ
Контроль	0,208 (0,184; 0,213)	0,209 (0,201; 0,212)	0,079 (0,074; 0,122)	0,231 (0,208; 0,236)
ИГМ	0,086 ↓* (0,077; 0,094)	0,135 ↓* (0,132; 0,144)	0,127 ↑* (0,115; 0,144)	0,609 ↑* (0,525; 0,680)
И-Р ГМ	0,096 ↓* (0,073; 0,137)	0,155 ↓*, ↑^ (0,149; 0,158)	0,178 ↑*^ (0,133; 0,215)	0,589 ↑* (0,521; 0,662)

Примечание: * - статистически значимые различия с контрольной группой ($p<0,05$); ^ - статистически значимые различия с группой ИГМ ($p<0,05$); СДГ – сукцинатдегидрогеназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГЛ-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; КФ – кислая фосфатаза. ИГМ – ишемия головного мозга; И-Р ГМ – ишемия-реперфузия головного мозга.

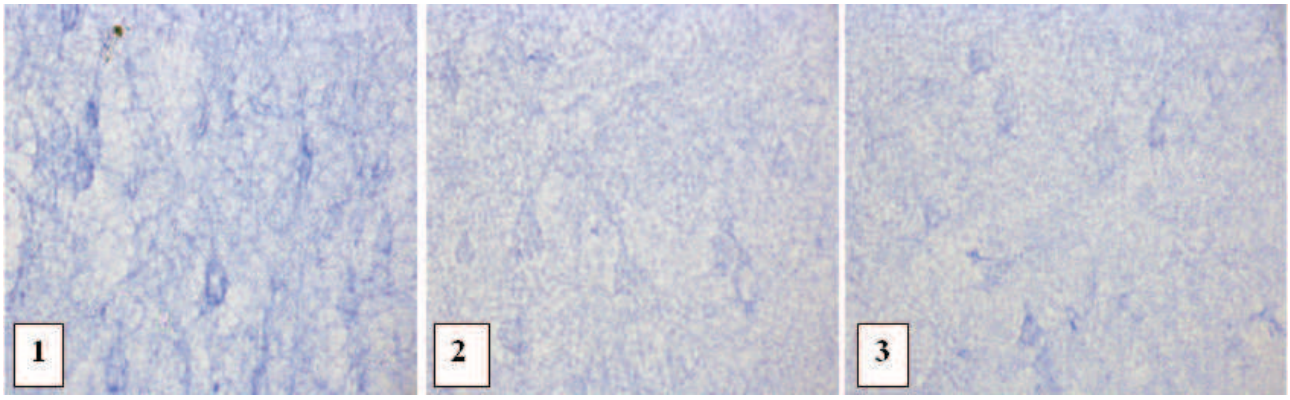


Рис. 1. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс при его ишемии-реперфузии: 1 – контроль, высокая активность фермента в нейронах; 2 – ишемия мозга, снижение активности фермента в нейронах; 3 – ишемия-реперфузия мозга, незначительное увеличение активности фермента в нейронах. Окраска по Гесс, Скарпелли и Пирсу. Ув. 400. Микрофотография.

фермента в контрольной группе ($p<0,05$) и почти в 2 раза, в 2,3 раза и в 2 раза соответственно при И-Р ГМ по сравнению с активностью ЛДГ в контрольной группе ($p<0,05$). Причем восстановление кровотока привело к усугублению возникающих при ишемии мозга изменений активности этого фермента. Отмечался рост активности ЛДГ при ишемии-реперфузии головного мозга в нейронах 3-го и 5-го слоев возросла в 1,3 и в 1,2 раза соответственно, по сравнению с ее активность в нейронах крыс с ИГМ ($p<0,05$).

При исследовании маркерного фермента лизосом – кислой фосфатазы отмечалось увеличение его активности во всех исследуемых слоях коры мозга, но более усиленно – в нейронах 5-го слоя коры как при ишемии, так и при ишемии-реперфузии головного мозга. При ИГМ активность КФ в нейронах 2-го, 3-го и 5-го слоев возросла в 2 раза, 2,1 раза и 2,6 раза, а при И-Р ГМ – в 1,9 раза, 2,1 раза и 2,5 раза, соответственно, по сравнению с ее активностью в контрольной группе ($p<0,05$) (рис. 2).

Обсуждение

В результате проведенных исследований выявлены изменения в активности ферментов энергетического обмена и лизосомального фермента – кислой фосфатазы в нейронах всех исследуемых слоев фронтальной коры мозга. У крыс с ишемией головного мозга отмечалось снижение активности СДГ, которая при восстановлении кровотока не изменилась, свидетельствуя о сохранении энергодефицита у крыс в ранний постишемический период. Несмотря на реоксигенацию в ранний реперфузионный период, корригирования аэробных энергетических процессов не произошло. Это подтверждается дальнейшей активацией ЛДГ, фермента, отражающего активность анаэробных процессов при ишемии-реперфузии мозга. В то же время активность фермента пентозофосфатного пути – Гл-6-ФДГ в ранний реперфузионный период незначительно возросла, в отличие от активности СДГ, не достигнув при этом уровня активности фермента в контрольной группе. Корригирование активности Гл-6-ФДГ свидетельствовало о незначительном улучшении работы ПФП и возможном устранении дефицита восстановленного NAD.

Рост активности фермента лизосом – кислой фосфатазы в ишемический и ранний реперфузионный периоды, может указывать на дестабилизацию мембран органелл вследствие имеющего места энергодефицита.

Заключение

Ранний постишемический период характеризуется нарушением энергетиче-

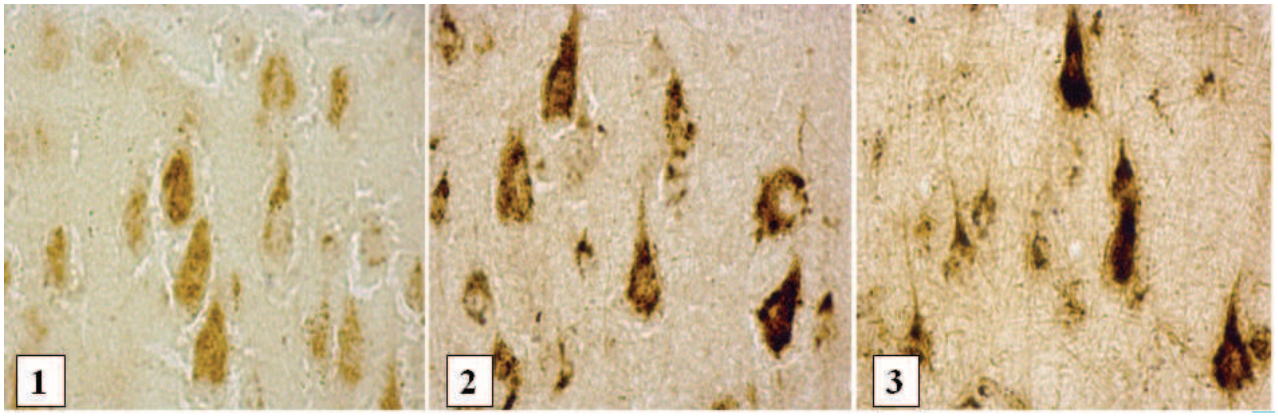


Рис. 2. Активность кислой фосфатазы в нейронах 5-го слоя фронтальной коры мозга крыс при его ишемии-реперфузии: 1 – контроль, низкая активность фермента в нейронах; 2 – ишемия мозга, увеличение активности фермента в нейронах; 3 – ишемия-реперфузия мозга, активность фермента в нейронах остается на высоком уровне. Окраска по Гомори. Ув. 400. Микрофотография.

ского обмена. Как и при ишемии в ранний период восстановления кровотока отмечалось снижение активности СДГ и Гл-6-ФДГ и повышение активности ЛДГ, маркера анаэробных процессов. Также отмечен рост активности кислой фосфатазы – фермента, характеризующего интенсивность катаболических процессов и возможного фактора митохондриальных нарушений. Полученные результаты указывают на целесообразность коррекции активности СДГ, Гл-6-ФДГ, ЛДГ и КФ в период восстановления кровотока при ишемии головного мозга с целью нормализации энергетических и пластических процессов, а также функциональной активности нейронов в нервной ткани.

Литература

1. Виберс, Д.О. Инсульт. Клиническое руководство / Д.О. Виберс, В.Л. Фейгин, Р.Д. Браун. – Санкт-Петербург, 2005. – 607 с.
2. Durukan A., Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia / A. Durukan, T. Tatlisumak // Pharmacol Biochem Behav. – 2007. – Vol. 87. – P. 179–197.
3. Нечипуренко, Н.И. Основные патофизиологические механизмы ишемии головного мозга / Н.И. Нечипуренко, И.Д. Пашковская, Ю.И. Мусиенко // Медицинские новости. – 2008. – № 1. – С. 7–13.
4. Афанасьев, В.В. Патофизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга / В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева, Е.В. Силина // Журнал «Медицинский Совет». – 2008. – № 9–10. – С. 35–39.
5. Румянцева, С.А. Антиоксидантная терапия цитофлавином инфарктов головного мозга / С.А. Румянцева, О.Р. Кузнецов // Материалы IV сессии МНОАР. – Голицыно, 2003. – С. 43–44.
6. Боголепов, Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии / Н.Н. Боголепов – М.: Медицина. – 1979. – 168 с.
7. Пирс, Э. Гистохимия: теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М.: Ин. лит. – 1962. – 962 с.

Поступила 24.04.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Рукан Т.А. – аспирант кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «ГрГМУ»,
Максимович Н.Е. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «ГрГМУ»,
Зиматкин С.М. – д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «ГрГМУ».

© КРЫЛОВ Ю.В., КРЫЛОВ Е.Ю., 2013

АНАЛИЗ ЗАДАЧ И ПОДХОДОВ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ СРЕДСТВ ДЛЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

КРЫЛОВ Ю.В.*, КРЫЛОВ Е.Ю.**

*УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»,**
*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»***

Резюме. В практике патологоанатомической службы Республики Беларусь в последние годы (2009-2011 гг.) отмечается значительный рост количества иммуногистохимических исследований (на 39%). Анализ применения реактивов для иммуногистохимической диагностики рака молочной железы, недифференцированных новообразований, лимфопролиферативных заболеваний, нефробиопсий, показал необходимость разработки новых подходов к их рациональному использованию. Такими подходами могут быть: 1) разработка рекомендаций по рациональной закупке реактивов для иммуногистохимического исследования, основанных на анализе количества необходимых исследований в различных регионах Республики Беларусь; 2) определение перечня иммуногистохимических исследований, которые должны выполняться в областях и показаний для выполнения их в РНПЦ.

Ключевые слова: таргетная терапия, иммуногистохимическая диагностика, злокачественные опухоли, стоимость реактивов и таргетной терапии.

Abstract. In the practice of pathoanatomy service of the Republic of Belarus during the recent years (from 2009 to 2011) considerable growth in the number of immunohistochemical studies (by 39%) was observed. The analysis of the use of reagents for immunohistochemical diagnosis of breast cancer, undifferentiated tumors, lymphoproliferative diseases, nephrobiopsies showed the need for the development of new approaches to their rational use. These approaches can be as follows: 1) the development of recommendations concerning rational purchase of reagents for immunohistochemical studies based on the analysis of the amount of required investigations in various regions of the Republic of Belarus; 2) the compilation of the list of immunohistochemical studies to be conducted in the regions as well as indications to perform them in the RSPC.

Key words: target therapy, immunohistochemical diagnosis, malignant tumors, cost of reagents and target therapy.

Иммуногистохимия (ИГХ) имеет своей целью установление локализации антигенов в определенных компонентах тканей, типах клеток и клеточных структурах. Хотя иммуногистохимия появилась более 50 лет назад, особенно бурное развитие её наблюдается с начала 80-х годов с момента широкого внедрения моноклональных антител. Сегодня ИГХ со своим разнообразным арсеналом антител является незаменимой методикой во многих областях диагностики, в первую очередь для верификации опухолей человека [1]. Современное состояние иммуногистохимической диагностики характеризуется

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. Моб. тел.: +375 (29) 714-51-50 – Крылов Егор Юрьевич.*

резким ростом числа антител, пригодных для использования на материале, фиксированном в формалине и залитом в парафин. Последним достижением в этой области является анализ с помощью иммуногистохимии множества функциональных молекул, в особенности факторов роста.

Возможность иммуногистохимического обнаружения в ткани опухоли факторов роста в последующем привела к созданию лекарственных средств на основе моноклональных антител. Сенсацией в клинической онкологии стало высокоэффективное использование герцептина (трастузумаб) и моноклональных антител против HER2 рецептора (эпидермальный фактор роста) у пациентов раком молочной железы. Это открыло новый раздел в современном лечении злокачественных опухолей – направленную биотерапию, которая позволяет прицельно уничтожать только опухолевые клетки (таргетная терапия от англ. target- мишень).

В настоящее время HER-2 при РМЖ разработаны и продолжают разрабатываться диагностикумы на основе моноклональных антител и лекарственные средства для таргетной терапии при ряде других злокачественных новообразований (лимфомы, меланомы, гастроинтестинальные стромальные опухоли и т.д.). Расширяется спектр новообразований, при которых используются уже известные биомаркёры (например HER-2 при раке желудка). Вместе с тем, важно отметить, что большинство диагностикумов на основе моноклональных антител и лекарственных средств для таргетной терапии, используемых в Республике Беларусь, имеют импортное происхождение.

В доступной литературе мы не обнаружили данных об объёмах использования реактивов для иммуногистохимических исследований в Республике Беларусь.

Всё вышесказанное указывает на целесообразность изучения динамики потребления реактивов для иммуногистохимической диагностики в Республике Беларусь с целью выработки подходов к их рациональному использованию.

Фармакоэкономика – это фармацевтическая наука, целью которой является экономическая оценка эффективности использования ресурсов здравоохранения, направленных на фармакотерапию, другие медицинские и фармацевтические услуги. Одним из предметов исследования фармакоэкономики является изучение экономических затрат на проведение фармакотерапии и диагностики. Определена взаимосвязь фармакоэкономики с другими фармацевтическими дисциплинами, её место и роль в системе здравоохранения [2, 3].

Целью настоящего исследования явился анализ задач и подходов к оценке эффективности использования иммуногистохимических реактивов в Республике Беларусь.

Методы

В работе использованы: материалы медико-санитарного совета патологоанатомов Республики Беларусь об использовании иммуногистохимических исследований в 2009–2011 гг. (Минск, апрель 2012 года); накладные на закупку реактивов для иммуногистохимических исследований Витебского областного патологоанатомического бюро (УЗ «ВОКПАБ»); накладные на закупку лекарственных средств для таргетной терапии Витебского областного клинического онкологического диспансера (УЗ «ВОКОД») и Гомельского областного клинического онкологического диспансера (УЗ «ГОКОД»).

Результаты и обсуждение

Данные о динамике иммуногистохимических исследований в Республике Беларусь в 2009-2011 гг. представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показал, что за 2009-2011 гг. в патологоанатомической практике Республики Беларусь отмечается значительный рост как количество выполненных иммуногистохимических исследований, так и числа пациентов, которым они выполнялись. Всего за изучае-

Таблица 1

Динамика выполнения иммуногистохимических исследований в Республике Беларусь в 2009-2011 гг.

	ГКПАБ г. Минск	НПЦ О и МР	Гомельская обл.	Гродненская обл.	Витебская обл.	Могилевская обл.	Брестская обл.	МГОД	РНПЦ Тр и О	ВСЕГО
1.Всего за 2009 г.										
Кол-во случаев	2151	982	1047	454	668	246	400	104	43	6095
Кол-во исследований	7857	9185	5408	2225	1396	1020	1200	256	328	28875
2. Всего за 2010 г.										
Кол-во случаев	2153	1728	1443	502	903	396	400	110	115	7750
Кол-во исследований	9631	9577	6612	1900	1754	1938	1200	275	620	33507
3. Всего за 2011 г.										
Кол-во случаев	2601	2082	1285	616	854	516	400	108	3	8465
Кол-во исследований	11078	9931	6551	2138	1809	2322	1200	270	29	35328
В том числе:										
3.1 определение гормонорецепторного статуса пациентов с раком молочной железы	1000	1203	668	486	512	430	400	-	-	4699
3.2 иммунодиагностика лимфопролиферативных заболеваний (кол-во случаев)	344	500	158	63	89	86	-	-	-	1240
3.3 исследование биопсийного и операционного материала предстательной железы (кол-во случаев)	85	39	73	7	-	-	-	-	-	204
3.4 определение гистогенеза опухолей (кол-во случаев)	976	339	143	45	250	-	-	108	2	1863
3.5 иммуногистохимическое исследование нефробиопсий (кол-во случаев)	130	-	-	15	-	-	-	-	-	145
3.6 иммуногистохимия аутопсийного материала (кол-во случаев)	15	1	1	-	3	-	-	-	1	21
3.7 другие	51	-	242	-	-	-	-	-	-	293

Примечание: * - Городское клиническое патологоанатомическое бюро (г. Минск), ** - Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. А.А. Александрова, *** - Минский городской онкологический диспансер, **** - Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии.

мый период было проведено 97 710 иммуногистохимических исследований 22 310 пациентам. Среднее количество иммуногистохимических исследований на одного пациента было приблизительно одинаково (в 2009 г. – 4,7, 2010 г. – 4,3, 2011 г. – 4,2) и соответствовало количеству исследований на одного пациента при рутинной окраске гематоксилином – эозином по стране (4,5). В 2010 г. количество пациентов, которым было проведено иммуногистохимическое исследование опухоли, увеличилось по сравнению с 2009 г. на 27%, число исследований – на 16%. В 2011 г. по сравнению с 2010 г. – соответственно на 9% и 5%. По сравнению с 2009 г в 2011 г. общий рост составил по числу пациентов 39% по количеству исследований 22%.

Анализируя структуру проведенных исследований за 2011 г., можно заключить, что наибольшая их часть была выполнена для определения гормонорецепторного статуса пациентов раком молочной железы (определение рецепторов эстрогена и прогестерона и HER-2neu) 4 699 пациентов из 8 465 (55,5%). Результаты этих исследований имеют важное практическое значение, так как на них основывается назначение высокоэффективной таргетной терапии герцептином.

Наибольшее количество пациентов получило результаты по определению гормональнорецепторного статуса при раке молочной железы в иммуногистохимических лабораториях Минского городского патологоанатомического бюро и РНПЦ «онкологии и Медицинской радиологии» соответственно 1000 и 1203. В областных патологоанатомических бюро, за исключением Минского, где нет иммуногистохимической лаборатории, количество пациентов, которым были проведены эти исследования, колебалось от 668 в Гомеле до 400 в Бресте и, по-видимому, зависело в какой-то степени от финансирования на закупку реактивов.

Нами был проведен анализ результатов иммуногистохимического определения HER-2 в отделении онкоморфологии УЗ «ВОКПАБ» и таргетной терапии герцептином в УЗ «ВОКОД» за 2011 год [4]. В этом году было проведено определение HER-2 177 пациенткам с инфильтрирующим раком молочной железы, из них в возрасте до 50 лет в 66 случаях, при этом резко выраженная реакция (+++) отмечена в 21 случае (31,8%). У женщин старше 50 лет оно проведено в 111 случаях, а резко выраженная реакция отмечена в 31 случае (27,9%), умеренно выраженная (++) соответственно в 24 и 28 случаях. Таким образом, количество пациентов, которым теоретически было показано лечение герцептином, в 2011 году составило 52 человека. В этом году лечение данным лекарственным средством было проведено в 16 случаях (11 до 50 лет и 5 старше). Одно в/в введение герцептина 440 мг стоит 2 225 долларов, введение лекарственного средства проводят либо 1 раз в неделю, либо раз в 3 недели в течение года. Таким образом, в 2011 году израсходовано 113 флаконов, отсюда стоимость лечения герцептином одной пациентки составляет 15 739 долларов. Общая стоимость лечения по ВОКОД составила 250 585 долларов.

Для определения HER-2 используют герцептест HER-2 фирмы DAKO, цена 1 упаковки на 35 исследований составляет 3 119,13 евро по цене 2012 года, т.о. цена 1 определения составляет 89,12 евро. Цена 177 определений, проведенных в 2011 году, составила 15 773,89 евро. Диагностика, на основании которой было проведено лечение, стоила 1336,8 евро (89,12х15). Там, где лечение теоретически было показано (гиперэкспрессия), но в 2011 году не проводилось, диагностика обошлась в 3208,32 евро (52-16=36х89,12). Тем не менее, результаты определения HER-2 (гиперэкспрессия) в последующем при развитии прогрессирования являются основанием для назначения лечения герцептином, хотя их можно установить на архивном материале (блоки). Таким образом, анализ показал, что высокие затраты на таргетную терапию пациентов раком молочной железы герцептином оправдывают широкий скрининг HER-2, позволяющий четко определить контингент пациентов, под-

лежащих лечению, а минимизация затрат на иммуногистохимическую диагностику может быть проведена за счет исключения из скрининга HER-2 пациентов с явными противопоказаниями для назначения этого лекарственного средства.

Вторую по величине долю составили иммуногистохимические исследования гистогенеза опухолей 1863 пациентов (22,0%). Наибольшее количество пациентов, которым иммуногистохимически был определен гистогенез опухоли, были обследованы в Минском городском патологоанатомическом бюро - 976, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии - 339 и в Витебском областном клиническом патологоанатомическом бюро - 250. В Могилевском и Брестском патологоанатомических бюро такие исследования не проводились, что, по-видимому, связано с недостаточным финансированием, хотя они необходимы для проведения дифференциального диагноза и, следовательно, для определения правильной лечебной тактики.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются примером достаточно редких новообразований, диагностика которых невозможна без применения иммуногистохимического исследования (определение CD 117), на основании которого назначается дорогостоящая, но высокоэффективная таргетная терапия иматинибом (Glivec). Нами был проведен анализ затрат на использование реактивов для иммуногистохимической диагностики этих опухолей (CD 117) и лекарственного средства для таргетной терапии иматиниб (Glivec) в Витебской и Гомельской областях в 2010 – 2011 гг. [5] За изучаемый период определение CD 117 было проведено в обеих областях у 36 пациентов и дало позитивные результаты в 25 наблюдениях (69,4% случаев). В то же время УЗ «ВОКПАБ» было закуплено антител к CD117 на 600 определений, У «ГОКОД» - 400, что указывает на явную избыточность закупок. Гистологическое подозрение на ГИСО в Витебской области было отвергнуто в 6 случаях, что позволило сэкономить 53150,4 евро в год на таргетной терапии иматинибом (Glivec).

Иммунодиагностика лимфопролиферативных заболеваний имеет важное практическое значение, так как для некоторых их них разработана таргетная терапия. Так, В-клеточная лимфома, которая иммуногистохимически диагностируется по экспрессии СД-20, успешно лечится лекарственным средством Мабтера (ритуксимаб). Иммуногистохимическая диагностика лимфопролиферативных заболеваний в Республике Беларусь в 2011 г. была проведена на 1240 пациентах (14,6%) от всех обследованных. Наибольшее количество пациентов (500) было иммунотипировано в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, куда направляются на консультацию пациенты из различных регионов страны. В Гродненской, Витебской и Могилевской областях количество пациентов было приблизительно одинаковым – 63, 89 и 86 соответственно. В то же время в Гомельской области, регионе экологического неблагополучия – 158. В плане фармакоэкономики важно отметить, что утвержденные протоколы диагностики и лечения онкопациентов Республики Беларусь требуют подробного фенотипирования лимфопролиферативных заболеваний с использованием широкого спектра иммуногистохимических реактивов стоимость их весьма высока (табл. 2). К примеру, стоимость набора моноклональных антител к СД-3 для определения Т-лимфоцитов фирмы Dako составляет 817,8 евро. В 2011 г. Витебским патологоанатомическим бюро через фирму-дистрибьютера «Тосилена» закуплены моноклональные антитела СД-3, сроком годности до октября 2012 г. Данный реактив был представлен в объёме 1 ml, предназначенный для последующего разведения 1:50 (1 ml x50 ml). Для изготовления одного иммуногистохимического препарата необходимо 100 мкл (0,1 ml), таким образом, закупленный реактив может быть использован для выполнения 500 исследований, цена одного исследования составляет 1,64 евро. В то же время, как указывалось выше (табл. 1), в Витебской области в 2011

Таблица 2

Количество и стоимость реактивов для ИГХ исследований, закупленных ВОКПАБ в 2011 г.

Наименование	Количество (дата закупки)	Цена сумма за год	Цена 1 упаковка (евро)	Стоимость (евро)
Набор реагентов Hercep Test	1 (5.01.11) 1 (5.05.11) 1 (28.07.11) 1 (08.12.11) 5 уп.	10.102.999 12.900.327 21.066.842 70.686.850 114.757.018	2 970,6	14 853
Моноклональные мышиные антитела к чел. белку Estrogen Receptor	1 (5.05.11) 1 (16.11.11) 2 уп.	3.044.007 8.019.300 11.063.307	594	1188
Моноклональные мышиные антитела к чел. белку Progesterone Receptor	1 (5.05.11) 1 (16.11.11) 2 уп.	3.044.007 8.019.300 11.063.307	594	1188
Визуализирующая система EnVision (на 100 случаев)	1 (16.11.11)	55.331.835	4 648	4 648
Реактив, используемый для усиления сигнала от первичных мышиных антител	1 (5.05.11)	1.442.409	332	332
Моноклональные мышиные антитела СД 3	1 (28.07.11)	5 799 679	817,8	817,8
СД 10	1 (28.07.11)	8 119 386	1145	1145
СД 23	1 (28.07.11)	3 047 982	430	430
СД 79 Alpha	1 (28.07.11)	6 114 517	862,2	862,2
Моноклональные кроличьи антитела к чел.белку Cyclin Д1	1 (28.07.11)	8 586 799	1210,8	1210,8
BEL-6	1 (28.07.11)	6 114 520	862,2	862,2
Цитратный демаскирующий буфер pH 6.1	1 (8.12.11)	6 415 439	551	551
Трис /ЭДТА демаскирующий буфер pH 9(*10)	1 (8.12.11)	8 329 624	699,9	699,9
Итого:	20	247 192 250	15859,5	28929,9

году было фенотипировано 89 пациентов. Учитывая срок хранения лекарственного средства, даже при необходимости обследования в 2012 г. ста пациентов, следует признать, что порядка 300 исследований закуплено избыточно, стоимость которых примерно составляет 510,04 евро.

В то же время известно, что Т-клеточные лимфомы редки. Более половины случаев неходжскинских лимфом составляют В-клеточные лимфомы, для которых характерна экспрессия СД-20. Совершенно очевидно, что в условиях недостаточного финансирования протоколы фенотипирования лимфопролиферативных заболеваний в Республике Беларусь в условиях областных патологоанатомических бюро невыполнимы и, кроме того, не целесообразны, так как количество пациентов относительно небольшое, а сроки хранения

реактивов ограничены. Отсюда одним из подходов к оптимизации проведения таких исследований в финансовом плане может быть определение частых разновидностей лимфом (В-клеточных) с использованием СД-20 в областях с последующим лечением лекарственным средством Мабтера, а СД-20 - отрицательные пациенты должны обследоваться в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии, где имеются условия для выполнения полного спектра иммуногистохимического фенотипирования, в том числе с применением молекулярно-биологических методов исследования с соответствующим перераспределением финансовых средств на закупку реактивов.

Для полной оценки морфологических изменений в почечном биоптате по рекомендациям ВОЗ требуется не только стандартное светооптическое, но также иммуногистохимическое, иммунофлюорисцентное и электронно-микроскопическое исследование. Так как верифицированная диагностика гломерулопатий и выбор последующего метода лечения с использованием тех или иных лекарственных средств невозможны без применения данного спектра морфологического исследования, такие исследования могут быть выполнены в лабораториях, оснащённых соответствующим оборудованием и реактивами, при наличии опытных морфологов, специализирующихся на нефробиопсиях. В то же время количество нефробиопсий, поступающих на морфологические исследования, невелико. В 2011 г. в Витебске было исследовано 23 нефробиопсии, в Гомеле 35, в Могилёве 28, в Гродно 20, в Бресте 26 и в Минске 275. Патология, выявляемая в нефробиоптатах, носит, как правило, хронический характер и не требует экстренных лечебных мероприятий. Отсюда очевидно, что материалы нефробиопсий из областных центров Республики Беларусь целесообразно направлять в специализированную лабораторию в г. Минск для проведения качественного морфологического исследования.

В новых протоколах «Алгоритмы диагностики и лечения пациентов злокачественными новообразованиями» (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 258 от марта 2012 г.) в главе 8. Рак желудка (С 16) рекомендовано проводить иммуногистохимическую оценку экспрессии HER-2 и при наличии гиперэкспрессии лечение герцептином. В Витебской области в 2011 г. выявлено 430 случаев рака желудка, стоимость только реактивов для одного определения HER-2neu примерно 80 евро, отсюда стоимость проведения скрининга этого маркёра обойдётся в 34400 евро.

В относительно немногочисленных исследованиях экспрессии Her2 при РЖ, в зависимости от гистологического типа опухоли, показано, что его экспрессия чаще встречается при кишечном типе РЖ, по сравнению с диффузным типом РЖ (M. Tanner 21% и 2% [6], C. Gravalos 16% и 7% [7], F. Lordick 34% и 6% [8], А.Ю. Крылов 20% и 0% [9]). По данным P. Lauren, кишечный тип рака желудка составляет 53% случаев, диффузный – 33% и атипичный и недифференцированный 14% [10]. Исключение из скрининга диффузного рака желудка, при котором экспрессия HER-2 практически не встречается, на примере Витебской области (430 случаев х 0,33 х 80 евро) позволит сэкономить 11352 евро.

Заключение

В практике патологоанатомической службы в Республике Беларусь в последние годы (2009-2011 гг.) отмечается значительный рост количества иммуногистохимических исследований злокачественных новообразований различных локализаций. По сравнению с 2009 г. в 2011 г. общий рост по числу пациентов составил 39%, по количеству исследований – 22%. При этом использовались в основном импортные дорогостоящие реактивы. Во всех патологоанатомических бюро Республики Беларусь наиболее востребованы были иммуногистохимические исследования по определению гормонорецепторного статуса при раке молочной железы и по установлению гистогенеза опухоли.

Проведенный анализ показал, что высокие затраты на таргетную терапию пациентов раком молочной железы герцептином оправдывают широкий скрининг HER-2, позволяющий четко определить контингент пациентов, подлежащих лечению, а минимизация затрат на иммуногистохимическую диагностику может быть проведена за счет исключения из скрининга HER-2 пациентов с явными противопоказаниями для назначения этого лекарственного стредства.

Одним из подходов к оптимальному использованию реактивов для определения HER-2 при скрининге рака желудка является исключение из него опухолей диффузного типа, при которых, по данным литературы, он практически не экспрессируется.

Изучение использования реактивов для иммуногистохимической диагностики при недифференцированных новообразованиях, лимфопролиферативных заболеваниях, нефробиопсиях показал необходимость разработки новых подходов к их рациональному использованию. Такими подходами могут быть: 1) разработка рекомендаций по рациональной закупке реактивов для иммуногистохимического исследования, основанных на анализе количества необходимых исследований в различных регионах Республики Беларусь; 2) определение перечня иммуногистохимических исследований, который должен выполняться в областях, и показаний для выполнения их в РНПЦ.

Литература

1. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова и Н. Т. Райхлина. - 2-е изд., доп. и перераб. – Казань, 2000. – С. 288.
2. Kurz, X. Introduction to the theory of pharmacoeconomics / X. Kurz, A. Dresse // Revue Medicale de Liege. – 1998. – № 5. Supl. 53. – P. 230–235.
3. Заліська, О.М. Фармакоекономіка: теорія і практіка / О.М. Заліська // Фармацевт. журн. – 2000. - №2. – С. 10–16.
4. Результаты иммуногистохимического определения HER-2 и фармакоэкономический анализ диагностики и таргетной терапии герцептином при раке молочной железы по данным УЗ «ВОКОД» и УЗ «ВОКПАБ» за 2008-2011гг. / Ю.В. Крылов [и др.] // Актуальные вопросы онкологии. Материалы респ. науч. -практич. конференции с международным участием: / под ред. Луда Н. Г. – Витебск, 2012. – С. 113–115.
5. Крылов, А.Ю. Фармакоэкономический анализ рациональности использования реактивов для диагностики и лекарственных препаратов для таргетной терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей / А.Ю. Крылов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. - №1 (35) – С. 92-95.
6. Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase lla gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab / M. Tanner [et al.] // Ann Oncol. – 2005. – Vol. 16. – P. 273–278.
7. Gravalos, C. Correlation between HER2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007 / C. Gravalos // Gastrointestinal Cancers Symposium. – Vol. 130. – P. 36.
8. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer / F. Lordick [et al.] // Eur, J, Cancer. – 2007. – Vol. 5, № 4. – P. 271.
9. Крылов А.Ю. Иммуногистохимический анализ синхронного первично-множественного рака желудка / А.Ю. Крылов // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т.10, №1. – С. 112–116.
10. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and socalled intestinal types carcinoma / P. Lauren // Acta Path. Microbiol. Scand. – 1965. – Vol. 64, № 1. – P. 31–49.

Поступила 29.04.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Крылов Ю.В. - Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро,
Крылов Е.Ю. - аспирант кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ

БАРКУН Г.К., ЛЫСЕНКО И.М., ЖУРАВЛЕВА Л.Н., КОСЕНКОВА Е.Г., БУЧКИНА Т.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра педиатрии

Резюме. Данная работа посвящена вопросам ранней диагностики и реабилитации недоношенных детей. Авторами представлены катамнестические наблюдения детей, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) по данным Витебской областной больницы. Под нашим наблюдением находились 55 новорожденных с гестационным возрастом от 27 до 34 недель, массой тела от 850 до 1500 граммов при рождении. Подчеркивается необходимость создания на государственном уровне единой стандартизированной системы диагностики и терапии.

Ключевые слова: недоношенные дети, церебральная патология, реабилитация.

Abstract. This article is dedicated to the questions of early diagnosis and rehabilitation of preterm infants. The authors have presented follow-up observations of children with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (EXLBW) according to the data of Vitebsk regional clinic. We have observed 55 newborns with gestational age 27-34 weeks and birth weight 850-1500 grams. The necessity to develop the unified standardized state system of diagnosis and treatment is emphasized in this article.

Key words: preterm infants, cerebral pathology, rehabilitation.

Период раннего детства - от рождения до трехлетнего возраста – является очень важным в жизни ребенка. Это самый интенсивный период двигательного, умственного, социально-эмоционального развития, становления слуха, зрения, речи, навыков самообслуживания. От того, насколько успешным будет развитие функций ребенка в этом возрасте, во многом зависит, как он будет адаптирован в коллективе сверстников, сможет ли он учиться в школе, приобретать профессиональные навыки [1, 2]. В то же время, это и самый ранимый период детства. На развитие ребенка значительное влияние оказывают биологические факторы риска (недоношенность, низкая масса при рождении, заболевания наследственного и врожденного характера), хронические болезни, социальное окружение, наличие или отсутствие родительского воспитания [3, 4]. Поэтому те или иные отклонения в развитии ребенка могут быть следствием неблагополучия со здоровьем и/или условиями воспитания как явного, так и скрытого, еще не выявленного [5].

Недоношенные дети, перенесшие интенсивную терапию и реанимацию в неонатальном периоде, имеют ряд особенностей развития на первом году жизни, которые

Адрес для корреспонденции: *210032, г. Витебск, ул. Мира, д.24, корп. 3, кв. 58. Моб.тел. +375 (33) 613-97-17 – Баркун Галина Константиновна.*

необходимо учитывать при планировании дальнейшей реабилитации (Федорова Л.А., 2003; Архипова Е.Ф., 2007) [3, 6, 7, 8]. Однако в настоящее время существует значительный разрыв между высокими технологиями выхаживания недоношенных детей в специализированных стационарах и последующим наблюдением и реабилитацией их в амбулаторно-поликлинической сети [9, 10]. Отсутствие преемственности, единого научно обоснованного подхода к ведению таких пациентов зачастую приводит к назначению диаметрально противоположных схем лечения и реабилитации [11, 12].

Недоношенные дети, анамнез которых отягощен перинатальной церебральной патологией, составляют основную группу риска по развитию ранней детской инвалидности, нарушению психомоторного развития, приводящему в дальнейшем к социальной дезадаптации (Барашнев Ю.И. 1999; Володин Н.Н., 2008) [13, 14, 15].

Целью данного исследования явилось изучение катамнеза детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 55 новорожденных, находившихся на лечении в педиатрическом отделении для недоношенных детей Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ) в 2009-2011 годах.

Согласно протоколам обследования, детям проводились следующие диагностические тесты:

– сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ течения периода адаптации новорожденного);

– клиническое обследование по органам и системам;

– стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, электролиты и мочевина);

– биохимический анализ крови;

– инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга);

– методы диагностики внутриутробных инфекций (метод полимеразной цепной реакции, иммуноферментный анализ крови на внутриутробные инфекции с определением концентрции IgG и IgM);

– люмбальная пункция с последующим исследованием спинномозговой жидкости (определение клеточного состава и его соотношения, реакции Панди и количества белка, концентрации глюкозы и хлоридов в спинномозговой жидкости);

– осмотр специалистами (неврологом и окулистом).

Для определения степени пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных детей использовалась классификация Levene M.J., Crespighy L. Ch. (1983), в основу которой положены ультразвуковые признаки распространенности кровоизлияния и реакции на него желудочковой системы мозга [16].

Катамнез обследованных детей был проведен в 2012-2013 гг. на основании изучения амбулаторных карт ф.112/у.

Статистический анализ результатов исследования был произведен с использованием аналитического пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находились 55 новорожденных с гестационным возрастом от 27 до 34 недель, массой тела от 850 до 1500 граммов при рождении. Антропометрические показатели детей исследуемой группы представлены в таблице 1.

Дети переводились из родильных домов г. Витебска и родильных отделений ЦРБ области на 20 – 25 (21,97±2,3) день жизни, длительность лечения варьировала от 46 до 60 (56,36±1,1) дней.

Анализ антенатального развития обследованных детей показал, что у всех ма-

Таблица 1

Антропометрические показатели детей исследуемой группы

Показатели	Срок гестации (недели)	
	27 – 31 (n=14)	31 – 34 (n=41)
Масса при рождении (г)	1155,625±40,83	1333,72±62,35
Длина при рождении (см)	36,25±0,96	40,043±0,699
Окружность головы (см)	25,375±0,38	27,39±0,319
Окружность груди (см)	23,5±0,73	25,043±0,46

терей имело место осложненное течение беременности и родов. Наиболее часто встречающейся патологией беременности были ФПН, ХГП – 19 (24,5%), острые респираторные инфекции - 16 (29%), угроза прерывания беременности - 16 (29%), гестозы – 13 (23,6%), инфекции, передающиеся половым путем – 8 (14,5%), пиелонефрит – 6 (10,9%), многоводие – 6 (10,9%). Семь детей (12,7%) были рождены с помощью технологий экстракорпорального оплодотворения, десять (18,2%) – при многоплодной беременности: 8 из двоен (14,5%), 2 из троен (3,6%).

Все дети извлечены путем планового и экстренного кесарева сечения в тяжелом состоянии. Оценка по шкале Апгар при рождении составляла на первой минуте от 2 до 8 баллов (5,5±1,4). В асфиксии родились 49 детей (89,1%). Реанимационные мероприятия проводились в соответствии с протоколами МЗРБ. На ИВЛ находилось 33 ребенка (60%), эндотрахеальное введение сурфактант проведено 19 детям (34,5%), продолжительность ИВЛ в среднем составила 14 дней (11,3± 2,9).

На основании обследования и лечения детям были выставлены следующие клинические диагнозы (табл. 2).

У 11 детей (20%) основная патология осложнилась: смешанной гидроцефалией – 6 (10,9%), формированием кист в перивентрикулярной области – 3 (5,5%), бронхолегочной дисплазией – 2 (3,6%).

Кроме основного заболевания, у 34,7% новорожденных исследуемой группы имела место сопутствующая патология: ретинопатия недоношенных I – II степени – 4 (7,2%), паховые и пупочные грыжи – 2 (3,6%), анемия недоношенных – 45 (88,2%), рахит недоношенных -28 (50,9%).

Осложнения основного заболевания и сопутствующая патология ухудшили общее

Таблица 2

Структура заболеваемости детей исследуемой группы

Диагноз (основной)	Срок гестации (недели)	
	27 – 30 (n=14)	31 – 34 (n=41)
Инфекция специфичная для перинатального периода (ИСПП)	7 (50%)	9 (22%)
Церебральное нетравматическое кровоизлияние	3 (21,4%)	12 (29,3%)
Респираторный дистресс синдром с исходом в двустороннюю пневмонию	2 (14,3%)	10 (24,4%)
Множественные врожденные пороки развития	1 (7,15)	2 (5%)
Поражение плода и новорожденного вследствие потребления алкоголя и никотина матерью		4 (9,8%)
Энцефалопатия новорожденного	1 (7,15)	3 (7,3%)
Микроцефалия		1 (2,4%)

состояние детей, оказали негативное влияние на длительность лечения и прогноз.

При оценке неврологического статуса у большинства новорожденных доминировал синдром угнетения ЦНС - 32(58,2%) и далее (в порядке убывания): синдром гипервозбудимоти – 10 (20%), гипертензионно-гидроцефальный – 7 (12,7%), судорожный синдром – 6 (10,9%). У 7,25% обследованных наблюдалось сочетание синдромов.

При проведении нейросонографии у 25 детей (49%) выявлены структурные изменения в перивентрикулярной зоне, желудочковой системе мозга и белом веществе: ВЖК I степени - у 10 (40%), ВЖК II степени – у 5 (20%), ВЖК III степени – у 6 (24%), ВЖК IV степени - у 3 (12%), перивентрикулярные кисты выявлены у 3 (12%), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) - у 2 (8 %), порэнцефалия - у 3 (12%).

У 3 (12%) из обследованных детей поражение носило двухсторонний характер, у 4 (16%) наблюдалось сочетание нарушения структуры ткани головного мозга (ПВЛ, перивентрикулярные кисты и др.) и геморрагических поражений (ВЖК) различной степени.

Таким образом, в результате проведения клинического обследования выявлено, что беременность и роды у всех матерей исследуемой группы детей протекали с осложнениями. В асфиксии родились 89,1% детей, поэтому в клинике доминировали симптомы поражения ЦНС, обусловленные как инфекционной, так и неинфекционной патологией. Осложнения основного заболевания (20%), такие как смешанная гидроцефалия, кисты в перивентрикулярной области (кистозная форма ПВЛ), бронхолегочная дисплазия, а также сопутствующая патология, ухудшили общее состояние детей и их неврологический прогноз.

Большое значение в возникновении повреждений перивентрикулярного белого вещества отводится системной воспалительной реакции, формирующейся в ответ на внутриутробно активированный синтез цитокинов у матерей с инфекционными осложнениями течения беременности [2, 16, 17].

Причины столь частой инвалидизации при массивных ВЖК включают ишемическое повреждение перивентрикулярной ткани стенками резко расширенного желудочка с развитием отека мозговой ткани, внутричерепной гипертензии; с другой стороны, длительно сохраняющаяся постгеморрагическая вентрикуломегалия пролонгирует дальнейшую ишемизацию паренхимы головного мозга [18, 19].

Средняя длительность лечения детей данной группы составила 56 койкодней. Одни сутки пребывания ребенка в отделении реанимации нашей больницы обходятся государству в 2 млн. 700 тыс. белорусских рублей; в педиатрическом отделении для недоношенных - 323 тысячи, средняя стоимость выхаживания ребенка с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) составляет 17 млн. 760 тысяч белорусских рублей.

Таким образом, выхаживание маловесных детей высокозатратно.

Учитывая доминирующее поражение ЦНС у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, высокие затраты на выхаживание, большой интерес представляет их дальнейшее физическое и нервно-психическое развитие. Нам удалось изучить катамнез 50 детей с ОНМТ и ЭНМТ, выписанных из педиатрического отделения для недоношенных детской больницы в 2009-2011 годах. Пять из обследованных детей выбыли за пределы области и республики.

При анализе амбулаторных карт ф.112/у, консультаций невролога, лабораторных и инструментальных методов исследований установлено, что у 9 из 50 детей с ОНМТ и ЭНМТ (18%) выявлены тяжелые органические поражения центральной нервной системы и органа слуха, то есть эти дети на сегодняшний день являются инвалидами. Структура инвалидности детей исследуемой группы представлена в таблице 3.

Таким образом, анализ структуры инвалидности детей исследуемой группы показал, что выход на инвалидность выше в группе детей с ЭНМТ и гестационным

возрастом 27-30 недель - 5 (41,5%). В группе с ОНМТ вышли на инвалидность 4 ребенка (10,5%).

В США и Европе детская инвалидность по выхоженным недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ составляет от 20 до 30% [4, 20, 21, 22].

Основной патологией в структуре инвалидности является ДЦП – 6 детей (12%), вследствие перенесенных в неонатальном периоде внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Полученные данные согласуются с мировой литературой, в которой описываемая частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38% до 74% [21, 22].

У одного ребенка причиной выхода на инвалидность явилась БЛД, одним из этиологических факторов которой является поражение свободными радикалами кислорода, избыточно образующимися при реоксигенации в процессе реанимации и интенсивной терапии и недостаточностью антиоксидантной системы детей о ОНМТ и ЭНМТ при рождении [23, 24].

Неблагоприятным исходом является нейросенсорная тугоухость, выявленная у одного ребенка. Причины нарушения слухового анализатора многофакторны. В первую очередь, это морфофункциональная незрелость глубоко недоношенных в сочетании с ишемическими поражениями центральной нервной системы, акустической травмой, гипербилирубинемией [25].

В трехлетнем возрасте на учете невролога, наряду с детьми-инвалидами, состоит 17 детей исследуемой группы (52%). Пять из них (10%) рождены женщинами, злоупотребляющими алкоголем, поэтому имеют задержку темпов физического, психомоторного и речевого развития, 8 детей (16%) - задержку речевого и моторного развития, 3 (6%) раннюю детскую нервность, 1 (2%) - субклинический гипотире-

Таблица 3

Структура инвалидности детей исследуемой группы

Клинический диагноз	Срок гестации (недели)	
	27 – 30 (n=12)	31 – 34 (n=38)
Детский церебральный паралич (ДЦП). Спастический тетрапарез. Эпилептическая энцефалопатия		1
ДЦП. Спастическая диплегия. Ретинопатия II степени	1	
ДЦП. Задержка темпов психомоторного развития. Содружественное сходящееся косоглазие с паралитическим компонентом. Гиперметропия слабой степени обоих глаз	1	
ДЦП. Спастический тетрапарез. Судорожный синдром	1	
ДЦП. Задержка темпов психомоторного развития. Левосторонний гемисиндром. Гидроцефальный синдром вследствие церебрального кровоизлияния. Ретинопатия II степени	1	
ДЦП. Спастическая диплегия III степени, выраженная задержка психо-речевого и двигательного развития. IV степень утраты здоровья.	1	
Бронхолегочная дисплазия. Гидроцефальный синдром. Задержка речевого развития		1
Микроцефалия		1
Двусторонняя хроническая сенсорная тугоухость IV степени, нарушение речевого развития		1

оз. У каждого третьего ребенка отмечены низкие показатели нервно-психического и физического развития. К 1 году фактической жизни показатели массы тела, длины и окружности головы находятся в категориях «низких» и «очень низких» уровней при оценке сигмальным методом. Средние параметры физических показателей в группе обследованных детей находились в пределах от -2 до -3 δ.

Не имеют отклонений в неврологическом статусе или сняты с учета невролога в возрасте до трех лет 24 ребенка (48%).

Основной контингент маловесных составили дети из района - 32 ребенка (64%). На первом году жизни областную консультативную поликлинику посетил каждый второй ребенок, неврологическую реабилитацию в стационаре на первом году жизни получили лишь 30% из них.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что 17 (34%) детей исследуемой группы после выписки из ВДОКБ в течение трех лет не получали специализированную помощь и неврологическую реабилитацию.

Согласно данным литературы, дети, рожденные с ЭНМТ, в среднем имеют более низкие оценки академической успеваемости, что обусловлено затруднениями с чтением и правильностью произношения, а также и в обучении арифметике [25]. Поэтому специалистами перинатальной медицины поднимается вопрос не только о необходимости ранней диагностики тяжелых церебральных нарушений, но и о своевременном выявлении и психолого-педагогическом сопровождении детей данной группы.

В настоящее время недоношенные дети находятся вне поля зрения психолого-медико-педагогических комиссий, так как наблюдаются в детских поликлиниках, где не предусмотрена психолого-педагогическая диагностика, а, следовательно, и коррекционная помощь.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости создания на государственном уровне единой системы ранней диагностики и коррекции церебральных нарушений у недоношенных детей.

Заключение

1. Глубокая гестационная незрелость в сочетании с интранатальной асфиксией и инфекционным компонентом определяют осложненное течение периода ранней адаптации. Развивающиеся дыхательные и гемодинамические нарушения, гипоксемия, ацидоз становятся основными факторами риска тяжелых церебральных повреждений с неблагоприятным исходом.

2. Установлена прямая связь неблагоприятного соматического и неврологического исхода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении с критическими состояниями раннего неонатального периода.

3. Основной патологией в структуре инвалидности является ДЦП (12%) в сочетании с БЛД и сенсорной тугоухостью.

4. Рост детской инвалидности по выхоженным недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ (41,5%) диктует необходимость комплексного подхода к проблеме диагностики и ранней коррекционной помощи с опорой на медико-психолого-педагогическую работу с проблемным ребенком.

Литература

1. Баранов, А.А. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование) / А.А. Баранов, В.Ю. Волгина, С.Я. Альбицкий.- М., 2001. — 188 с.
2. Федорова, Л.И. Перинатальные повреждения головного мозга у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Л.И Федорова, О.А. Власова // Материалы конференции «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного», Екатеринбург, 1999. — Екатеринбург, 1999. — С. 381-383.
3. Яцык, Г.В. Нервнопсихическое развитие глубоко недоношенных детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардирова, Е.И. Токовая // Детский доктор. - 2001. - № 3. - С. 8-12.
4. Kaija Mikkola et al. Neurodevelopmental Outcome at 5 Years of Age of a National Cohort of Extremely Low Birth Weight Infants Who Were Born in 1996-1997 // Pediatrics. December 2005. - V. 116. - P.1391-1400.
5. Зелинская, Д.И. Сестринская диагностика нарушений развития детей раннего возраста (учебное пособие) / Д.И. Зелинская, А.М. Казьмин. – М., Когито-Центр. - 2003.

6. Кулаков, В.И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. / В.И. Кулаков, Ю.И. Барашнев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
7. Архипова, Е.Ф. Логопедическая работа с детьми раннего возраста / Е.Ф. Архипова. - М.: АСТ: Астрель, 2007. - 231 с.
8. Яцык, Г. В. Алгоритмы диагностики, лечения и реабилитации перинатальной патологии маловесных детей / Г.В. Яцык - М. : Педагогика-Пресс. - 2002.- 96 с.
9. Щепин, О.Л. Современное состояние и тенденции заболеваемости населения Российской Федерации / О.Л. Щепин, Е.А. Тишук // Здравоохранение Российской Федерации. – 2001. - №1. – С. 3–10.
10. Малофеев, Н.Н. О развитии службы ранней помощи семье с проблемным ребенком в Российской Федерации / Н.Н. Малофеев, Н.А. Урядницкая // Дефектология. – 2007. - № 6. – С.60-68.
11. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 8-11.
12. Шниткова, Е.В. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Е.В. Шниткова, Е.М Бурцев, А.Е. Новиков // Журнал невропатологии и психиатрии. – 2000. - №3. – С. 57–59.
13. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. - М.: Триада-Х, 2005.
14. Барашнев, Ю.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю.И. Барашнев // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. - № 4. – С. 41–46.
15. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. – СПб «Спец. лит.» – 2006 . –Т.1. – 607 с.
16. Володин, Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин // Фарматека. - 2004. - № 1. - С. 72 – 81.
17. Володин, Н. Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики, терапии / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, С.О. Рогаткин // Рос. педиатрический журн. - 2001. - № 1. - С. 4 – 8.
18. Wood, N. S. Neurological and developmental disability after extremely preterm birth / N. S. Wood // The New England Journal of Medicine. - 2000. - Vol. 343 (6). - P. 378 - 384.
19. Barclay, L. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants Linked to Poor Outcomes CME / L. Barclay, D. Lie // Pediatrics. — 2010. — Vol. 125. — 584-591.
20. Michael, J. Increasing Prevalence of Cerebral Palsy Among Very Preterm Infants: A Population-Based Study / J. Michael // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118. — P. 1621-1626.
21. William M. Callaghan. The Contribution of Preterm Birth to infant Mortality in the United States // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118. — P. 1566-1573.
22. Глуховец, Н.И. Основные причины смерти новорожденных с экстремально низкой массой тела / Н.И. Глуховец, Н.А. Белоусова, Г.Г. Попов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2004. - № 5. - С. 61.
23. Hack, M. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 gramms / M. Hack // Archive Pediatr. Ado-lesc. Med. - 2000. - Vol. 154. - P. 725 - 731.
24. Doyle, L.W. Outcome at 14 years of extremely low birth-weight infants: a regional study / L.W. Doyle, D. Gasalaz // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. - 2001. - Vol. 85. - P. 159 -164.
25. Marlow, N. Outcome at 8 years for children with birth weights of 1250 g or less / N. Marlow, L. Roberts, R. Cooke // Arch. Dis. Child. - 1993. - Vol. 68 (3). - P. 286 - 290.

Поступила 27.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Баркун Г.К. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ»,
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии УО «ВГМУ»,
Журавлева Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ»,
Косенкова Е.Г. – ассистент кафедры педиатрии УО «ВГМУ»,
Бучкина Т.И. – студентка 5 курса лечебного факультета УО «ВГМУ».

ВИТЕБСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ

Материалы научно-практической конференции с международным участием

Основу данного номера журнала составляют материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Витебские дерматологические чтения», которая состоялась в апреле 2013 года в Витебском государственном медицинском университете. Нынешний форум был особенно знаменательным, поскольку организаторы мероприятия посвятили его 90-летию со дня рождения выдающегося белорусского дерматовенеролога, заведующего кафедрой нашего университета с 1958 по 1996 гг., профессора Леонида Ивановича Богдановича. В конференции участвовали дерматовенерологи из Беларуси, России, Украины, Таджикистана, США. Проведены три научные секции: «Воспалительные дерматозы», «Паразитарные дерматозы», «Клинические случаи из практики». Особый интерес вызвали доклады наших гостей из Москвы, Смоленска, Кирова, темы которых касались актуальных проблем, связанных с диагностикой и терапией чесотки, буллезных дерматозов и сифилиса. Свои сообщения представили ученики юбиляра – профессора В.П. Адаскевич, В.М. Козин, А.А. Чиркин. С успехом прошел телемост с институтом дерматопатологии им. Акермана (Нью-Йорк) по проблеме новых диагнозов в дерматологии, который провела выпускница Витебской дерматологической школы, доцент В.В. Козловская.

Воспалительные дерматозы являются одними из самых распространенных заболеваний, которые часто протекают торпидно и нередко резистентны к общепринятой терапии. Поскольку на коже, как наиболее видимом органе проявляются также многочисленные системные заболевания, в том числе метаболические, воспалительные и паранеопластические, дерматология связана практически со всеми медицинскими дисциплинами как в диагностическом, так и в терапевтическом плане.

Ни один другой орган человеческого тела не подвержен такому множеству разнообразных, в том числе и угрожающих жизни, заболеваний. Воспалительные болезни кожи особенно проблематичны для человека, поскольку кожа играет большую роль в межличностных отношениях. Поэтому даже те болезни кожи, которые не приводят к необратимым разрушениям и не протекают с летальным исходом, могут стать значительной проблемой для пациента.

По причине необычайно высокой распространенности болезни кожи представляют собой большую нагрузку для системы общественного здравоохранения. Положение обостряется еще и тем, что заболеваемость многими кожными болезнями, по сравнению с болезнями других органов, постоянно растет. Причиной этому являются частично факторы окружающей среды, частично демографическая ситуация и другие, еще окончательно не установленные факторы.

Наиболее серьезной проблемой в современной дерматологии, в том числе для нашей страны, является псориаз. Псориаз – воспалительное заболевание эпидермиса с очень выраженной пролиферацией и неполной дифференцировкой кератиноцитов. Примерно 10% больных страдают сопутствующим артритом, а 3-5% - тяжелым псориатическим артритом. Предрасположенность к заболеванию и его выраженность обусловлены генетически, конкордантность у однояйцевых близнецов составляет 60%. Примерно 2/3 пациентов болеют псориазом типа I с положительным семейным анамнезом, пиком проявления около 20-го года жизни, склонностью к распространенному поражению кожи и заболеванию суставов. Первое проявление псориаза типа I у 90% больных следует за стрептококковой инфекцией. Псориаз типа II проявляется после 40-го года жизни, обычно без семейного анамнеза, и является преимущественно локализованным. Как и все аутоиммунные болезни, псориаз протекает приступообразно, обычно 1-2 эпизода обострения в год с

возможностью полной ремиссии, кроме суставов.

Пациенты псориазом довольно часто устойчивы к традиционной общепринятой терапии. Врач-дерматолог обычно сталкивается с дилеммой: с одной стороны, ему все чаще приходится обращаться к методам системной терапии, а с другой стороны, он должен учитывать побочные действия на кожу новейших системных лекарств. Эти два принципиальных момента относятся, в том числе, к таким воспалительным заболеваниям, как атопический дерматит, псориаз и некоторые аутоиммунные болезни.

К новым, инновационным методам в дерматологии относится применение биологических препаратов. Биологические препараты – это медикаменты на основе природных гликопротеинов. В настоящее время применяются, в частности, противовоспалительные действующие вещества, которые блокируют фактор некроза опухоли (ФНО) или молекулы адгезии. ФНО - это цитокин, который регулирует многочисленные функции, начиная от эмбрионального развития и далее в ходе метаболизма и ангиогенеза вплоть до иммунного ответа. Свои сигналы он опосредует через ФНО-рецепторы. В высоких концентрациях ФНО может разрушать опухоли и вызвать кахексию, в то время как продолжительное действие низких концентраций, напротив, способствует росту опухоли, новообразованию сосудов и воспалению. При бактериальных инфекциях и септическом шоке ФНО имеет фундаментальное значение для развития лихорадки, последующих изменений кровообращения, а также для контроля над патогенными бактериями. Следовательно, антагонисты ФНО повышают риск тяжелого течения заболеваний при инфекциях, вызванных бактериями, микобактериями или дрожжевыми организмами; они подавляют лихорадку, озноб или боль и маскируют тем самым ранние симптомы инфекции. При воспалительных заболеваниях, в которых доминируют гранулоциты, таких как псориаз и псориатический артрит, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника, антагонисты ФНО, наоборот, имеют терапевтическую ценность. Классическим показанием являются тяжелая форма псориаза кожных покровов, ногтей или суставов при неудовлетворительном ответе на лечение фотохимиотерапией или метотрексатом. Инфликсимаб является первым и наиболее часто применяемым биологическим препаратом, который представляет собой химерное моноклональное IgG1-антитело. Препарат вводится внутривенно и оказывает наиболее быстрое и сильное действие. При дозах 3-5 мг/кг веса тела у 80% пациентов наступает улучшение индекса PASI на 75%.

ФНО - антагонисты очень эффективны при самых тяжелых формах псориаза с поражением ногтей и суставов при тщательном соблюдении баланса риска и пользы и могут, в частности, защитить от перманентного разрушения суставов и развития псориаза ногтей. При блокаде ФНО очень высока подверженность бактериальным инфекциям, вызванным даже сапрофитными микроорганизмами, а также микобактериями очень высока. Необходимо исключить туберкулез, тяжелую сердечную недостаточность и демиелинизирующее заболевание.

Такие заболевания, как псориаз или ревматоидный артрит, инициируются антиген-презентирующими клетками и лимфоцитами CD4+ TH1-TH17. При остром псориазе в коже находятся большие количества ИЛ-23 и ИЛ-17. Псориаз улучшается после деплеции Т-лимфоцитов или после отклонения лимфоцитарного баланса с TH1-/TH17-лимфоцитов в сторонуTH2-лимфоцитов в результате терапии посредством ИЛ-4. Новый подход к улучшению псориаза состоит в применении антител, которые нейтрализуют ИЛ-12/ИЛ-23p40 – общую цепь для ИЛ-12 и ИЛ-23. Устекинумаб является первым человеческим моноклональным антителом (mAb), которое связывает общую цепь ИЛ-12/ИЛ-23p40. Поскольку специфические мономеры ИЛ-12p35 и ИЛ23-p19 по отдельности не являются биологически эффективными, нет и достаточно биологически эффективных ИЛ-12 и ИЛ-23. В клинических исследованиях инъекция 90 мг mAb каждые три месяца приводила к 75%-ному улучше-

нию у 60% пациентов и к 90%-ному улучшению у 35% пациентов.

Новым достижением в дерматологии последнего времени является применение ингибиторов кальциневрина. Ингибиторы кальциневрина - это макролидные лактоны, которые обладают иммуносупрессивным действием. Наиболее известен циклоспорин А (ЦсА), который первым сделал возможной трансплантационную медицину, благодаря способности препятствовать отторжению трансплантата. Из-за размера молекулы он подходит только для системного применения. Внутри клетки макролиды образуют комплексы - ЦсА с циклофилином, такролимус и пимекролимус с макрофилином 12 (белком, связывающим FK506). Благодаря связыванию кальциневрина блокируется дефосфориляция ядерного фактора активированных Т-клеток (NT-AT) и таким образом подавляется синтез интерлейкина-2 и других цитокинов в Т–клеточных ядрах. Таким путем парализуется активация и пролиферация Т-клеток, а также секреция цитокинов. Макролиды с меньшей по размеру молекулой, такролимус и пимекролимус могут приникать в кожу и применяются как топические иммуномодуляторы. Такролимус имеется в форме мази 0,03%-ной и 0,1%-ной концентрации, пимекролимус – в форме 1%-ного крема. Такролимус и пимекролимус разрешены для наружного применения при атопическом дерматите. Однако имеются уже рандомизированные исследования по их применению при многих других воспалительных заболеваниях, таких как красный лишай слизистых оболочек, красная волчанка и гангренозная пиодермия. Циклоспорин А является единственным ингибитором кальциневрина, который разрешен для системного лечения тяжелого псориаза и устойчивого к терапии атопического дерматита. К другим возможным показаниями относятся гангренозная пиодермия, болезнь Бехчета, тяжелая системная красная волчанка или генерализованный красный плоский лишай.

В конференции участвовали не только врачи-дерматовенерологи из разных регионов нашей страны, но также студенты университета, для которых конференция стала прекрасным обучающим семинаром по дерматовенерологии и предоставила возможность услышать доклады известных ученых и преподавателей из разных стран.

Организаторы конференции надеются, что она станет традиционной, и приглашают участников на следующие «Витебские дерматологические чтения: детская дерматовенерология», которые состоятся 4 апреля 2014 года.

Заведующий кафедрой дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Председатель Белорусской общественной организации
дерматовенерологов и косметологов, профессор В.П. Адаскевич

Докладчики и гости конференции.

© МАЛЯРЧУК А.П., СОКОЛОВА Т.В., 2013

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЕРМАТОСКОПИИ ПРИ ЧЕСОТКЕ

МАЛЯРЧУК А.П., СОКОЛОВА Т.В.

Медицинский институт усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО МГУПП, г.Москва, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии

Резюме. Методом анонимного анкетирования 268 дерматологов из 44 городов РФ изучено качество лабораторной диагностики чесотки, в том числе отношение к дерматоскопии. Оценена диагностическая значимость данного метода с учетом уровня квалификации специалиста (врач, лаборант). Данные о строении чесоточных ходов дополнены при сопоставлении результатов дерматоскопии и оптической когерентной томографии. Выявлена зависимость топики чесоточных ходов от плотности потовых желез. Проведена оценка эффективности лечения чесотки четырьмя скабицидами по воздействию на возбудителя.

Ключевые слова: дерматоскопия, чесотка, чесоточный ход, диагностика, эффективность лечения

Abstract. The quality of laboratory diagnosis of scabies, and the attitude towards dermatoscopy were studied by anonymous survey method in 268 dermatologists from 44 cities of Russia. The diagnostic significance of this method with the level of qualification of an expert (doctor, laboratorian) taken into account was evaluated. The data on the structure of scabious burrows were supplemented by comparing the results of dermatoscopy and optical coherence tomography. The dependence of the localization of scabious burrows on the density of sweat glands was revealed. The assessment of treatment efficacy for scabies with four antiscabious drugs according to their effects on the tick was made.

Key words: dermatoscopy, scabies, scabious burrow, diagnosis, treatment efficacy.

Дерматоскопия является одним из объективных методов диагностики ряда дерматозов [1-7]. Дерматоскопия (греч. derma кожа + греч. skopeo рассматривать, исследовать) – неинвазивный инструментальный метод визуальной оценки поверхности кожи с использованием оптических приборов (дерматоскопов). Историческая справка об использования данного метода в медицине, его совершенствовании по мере внедрения в практику новых оптических приборов, приоритетах различных ученых в данном направлении освещены нами в ранней публикации [8].

Большинство исследований по оценке диагностической значимости дерматоскопии выполнено при онкологической патологии – меланоцитарных новообразованиях кожи [6, 9, 10], немеланоцитарных образованиях [9], базальноклеточном раке кожи [11, 12, 13], различных дерматозах [2, 14-19].

В последние годы метод дерматоскопии стали чаще применять для диагностики чесотки [3, 7, 20-25]. Так, в ОКВД г. Владимира использование дерматоскопии

Адрес для корреспонденции: *125080, Москва, Волоколамское ш., д. 11, МИУВ ФГБОУ ВПО МГУПП. Тел.: +7-916-223-67-79, e-mail: 2236779@mail.ru – Маляр-чук Александр Петрович.*

при атипично протекающих дерматозах позволило выявить чесотку в 53,2% случаев [16]. Нередко чесоточные ходы (7 больных) были представлены реактивными вариантами и поэтому не были выявлены при объективном обследовании. Чесотка выявлена также после использования скабицидов при нарушении схем терапии (3 больных), при осложнении ее дерматитом (3 больных), экземой (1 больной) и пиодермией (1 больной) на фоне атопического дерматита (1 больной) и псориаза (1 больной). Интересно отметить, что в литературе описан случай обнаружения чесоточного клеща методом видеодерматоскопии у больной с высыпаниями, локализующимися исключительно в области спины [24]. Французскими исследователями предпринята попытка оценить диагностическую значимость метода дерматоскопии в сравнении с микроскопическим исследованием соскобов кожи [7]. Обследовано 238 больных с подозрением на чесотку. В исследовании приняло участие 3 врача. Обследовалось 5 участков кожного покрова. Сначала высыпания изучали с помощью портативного дерматоскопа, затем проводили соскоб кожи и его микроскопическое исследование. Если возбудитель в препарате отсутствовал, исследование проводили повторно. Установлено, что чувствительность метода дерматоскопии составила 91%, специфичность – 86%, а стандартной микроскопии – 90% и 100%, соответственно.

Данные зарубежных авторов свидетельствуют о росте заболеваемости чесоткой [26; 27; 28]. Ежегодно в мире регистрируется около 300 млн. больных чесоткой [29], а в нашей стране этот показатель составляет всего 86 (2010) – 65 (2011) на 100000 населения [30]. Судя по объему реализации скабицидов (медифокс, спрегаль, бензилбензоат, серная мазь) в РФ можно предположить, что уровень заболеваемости может достигать 800-900 тыс. человек [31]. Поэтому данная проблема остается актуальной для российского здравоохранения. Это подтверждают данные официальной статистики, указывающие, что в отдельных региона РФ интенсивный показатель заболеваемости чесоткой очень высокий. Например, в Ненецком АО в 2010 г. он составлял 653, в Алтайском крае – 388, в Хабаровском крае – 332 [30]. Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. №715 «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» чесотка включена в их число [32].

В соответствии с Приказом МЗ РФ №162 от 2003 года «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка» диагноз чесотки необходимо подтверждать лабораторно. В разделе 7.1.3 данного приказа наряду со сбором анамнеза и жалоб, визуальным исследованием требуется выполнение дерматоскопии (осмотр кожи под увеличением) с последующим соскобом высыпаний и микроскопией полученного материала для выявления чесоточного клеща [33]. Результат лабораторной диагностики считается положительным, если в препарате обнаруживается хотя бы один из паразитарных элементов – половозрелые клещи (самка, самец), личинки, нимфы, яйца, опустевшие яйцевые оболочки, линечные шкурки.

Целью настоящего исследования явилось мониторирование раздела Приказа МЗ РФ № 162 от 2003 года «Диагностика чесотки» и оценка диагностической значимости данного метода. В связи с целью поставлены следующие задачи:

– изучить качество лабораторной диагностики чесотки методом анонимного анкетирования дерматовенерологов РФ;

– оценить диагностическую значимость дерматоскопии;

– определить влияние уровня квалификации специалиста (врач, лаборант) на качество диагностики чесотки с использованием дерматоскопии;

– изучить строение чесоточных ходов, сопоставить данные дерматоскопии и оптической когерентной томографии;

– оценить методом дерматоскопии

эффективность лечения чесотки различными скабицидами.

Методы

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИУВ ФГБОУ ВПО МГУПП. Проведено анонимное анкетирование 268 дерматовенерологов, проживающих в 44 городах РФ. Для этой цели разработан авторский вариант анонимного опросника. Он позволил провести мониторирование раздела «Лабораторная диагностика чесотки» Приказа № 162. Клинический раздел работы выполнен на базе ЦВКГ РВСН (г. Одинцово). Под наблюдением находилось 124 больных чесоткой в возрасте от 18 до 24 лет, все мужчины. Для дерматоскопии использовали бинокулярный микроскоп МБС-10, цифровой микроскоп «Webbers digital microscope f-2cn» с увеличением 50-200 крат, цифровую фотокамеру «Canon digital ixus 960 is» с разрешением 12,1 мп. Для улучшения визуализации чесоточных ходов применен метод масляной витропрессии с минеральным маслом, адаптированный авторами применительно к диагностике чесотки. Цифровая фотодерматоскопия использовалась для изучения на экране монитора компьютера изображения чесоточных ходов. Оптическая когерентная томография проведена на компьютеризированном оптико-когерентном визуализаторе-топографе для неинвазивного исследования внутренней структуры поверхностных тканей человека «ВОК» (регистрационное удостоверение № ФС 022а2005/2035-05 от 05 августа 2005 г). Последний раздел работы выполнен в Нижегородском НИИ кожных и венерических болезней под руководством профессора Г.А. Петровой.

Методом дерматоскопии обследовано 102 чесоточных хода, 32 фолликулярные папулы, 24 везикулы, 34 участка неизмененной кожи вблизи ходов. Методом цифровой фотодерматоскопии изучено строение 76 чесоточных ходов, методом оптической когерентной томографии – 24 чесоточных хода.

Результаты и обсуждение

Результаты мониторирования раздела «Лабораторная диагностика чесотки» Приказа МЗ № 162 от 2003 года «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка».

Несмотря на то, что оптимальным методом лабораторной диагностики чесотки считается соскоб высыпаний и микроскопия полученного материала с использованием молочной кислоты, этот метод применяют только четверть (24,5%) дерматологов, что чаще всего связано с отсутствием молочной кислоты в лечебном учреждении. Приоритет в диагностике принадлежит соскобу с использованием щелочи (50,2%), которая, как правило, всегда доступна. Около трети (30,6%) специалистов подтверждают диагноз чесотки путем извлечения клеща иглой. Прочие методы (сухой соскоб, срез патологического материала лезвием или ножницами) применяются реже (16,2%).

Существенно, что только 39,4% дерматологов ответили, что диагноз чесотки лабораторно подтверждается практически всегда. У 35,4% специалистов это наблюдается периодически, а у четверти (25,2%) – редко. Можно полагать, что качество лабораторной диагностики чесотки зависит от профессионализма специалиста, ответственного за данный раздел работы.

На рисунке 1 представлены данные по участию медицинских работников в заборе материала для диагностики чесотки. Отрадно отметить, что в большинстве случаев в этом принимают участие врач и лаборант. Значительно чаще (72,4%) врач отмечает на коже больного места возможной локализации возбудителя, а забор материала проводит лаборант. Значительно реже (12,6%) соскоб проводит врач и направляет материал в лабораторию. В первом случае при отрицательном результате лаборант имеет возможность самостоятельно сделать соскобы еще с нескольких чесоточных высыпаний до получения положительного результата, во втором, – это исключено. В то же время, достаточно

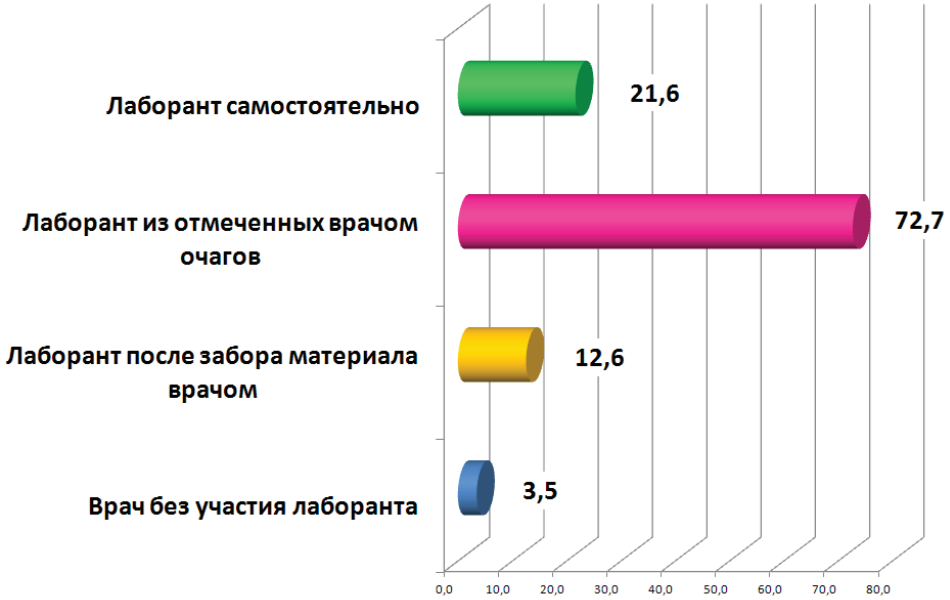


Рис. 1. Участие медицинских работников в заборе материала для диагностики чесотки (%).

часто (21,6%) лабораторную диагностику проводит лаборант без участия врача.

Только треть (32,8%) дерматологов указали, что дерматоскопия ими используется как метод диагностики чесотки, 2/3 (67,2%) его не применяют. В большинстве случаев (84%) это связано с отсутствием дерматоскопа в лечебном учреждении, реже – специалисты не владеют методикой работы с ним (11,6%), а 10,4% не считают это необходимым.

Оценка диагностической значимости метода дерматоскопии при чесотке. Нами при использовании цифровой фотодерматоскопии выявлено чесоточных ходов на 27% больше, чем при объективном осмотре без оптических приборов. Это связано с тем, что короткие ходы на начальной стадии формирования и старые полуразрушенные ходы плохо видны невооруженным глазом. Вероятность обнаружения клещей на различных стадиях развития в интактных чесоточных ходах (рис. 2) составила 97%, в фолликулярных папулах на туловище и конечностях – 21%, пузырьках на кистях – 32%. Опыт работы с большим числом пациентов показал, что при наличии разрушенных ходов и отсутствии в них самок чесоточного клеща необходимо проводить осмотр внешне неизмененной кожи вблизи хода на площади не менее 4 см^2 (рис. 3).

Влияние квалификации специалиста (врач, лаборант) на качество диагностики чесотки с использованием дерматоскопии.

Проведено сравнение результатов лабораторной диагностики чесотки, выполненной врачом и лаборантом. Для решения этой задачи обследовано 218 больных чесоткой. Установлено, что эффективность лабораторной диагностики чесотки методом дерматоскопии зависела от квалификации специалиста: врач выявлял клещей практически во всех случаях (96,8%); лаборант при исследовании материала из высыпаний, отмеченных врачом, – в 2/3 (61,2%) случаев; лаборант при самостоятельном исследовании – в 1/4 (26,2%). Это напрямую свидетельствует о том, что эффективность диагностики чесотки зависит не от выбранного метода, а, в первую очередь, от умения специалиста находить чесоточные ходы на коже.

Проводя лабораторную диагностику чесотки в стационаре, врач имеет возможность неоднократно повторять исследования до получения положительного результата. В амбулаторных условиях при большом потоке больных такой

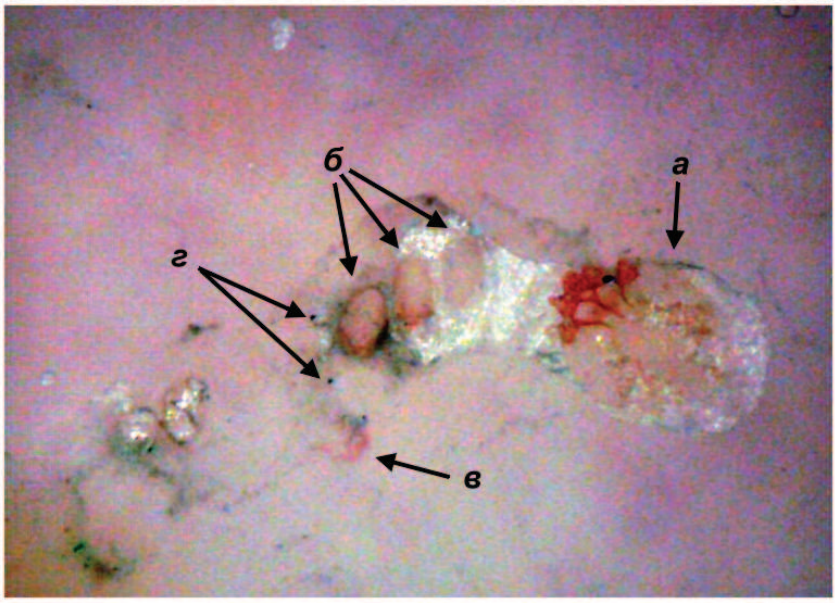


Рис. 2. Контактная иммерсионная видеодерматоскопия (ув. х200) интактного чесоточного хода на запястье: самка чесоточного клеща (а), яйца (б), личинка (в), экскременты (г).

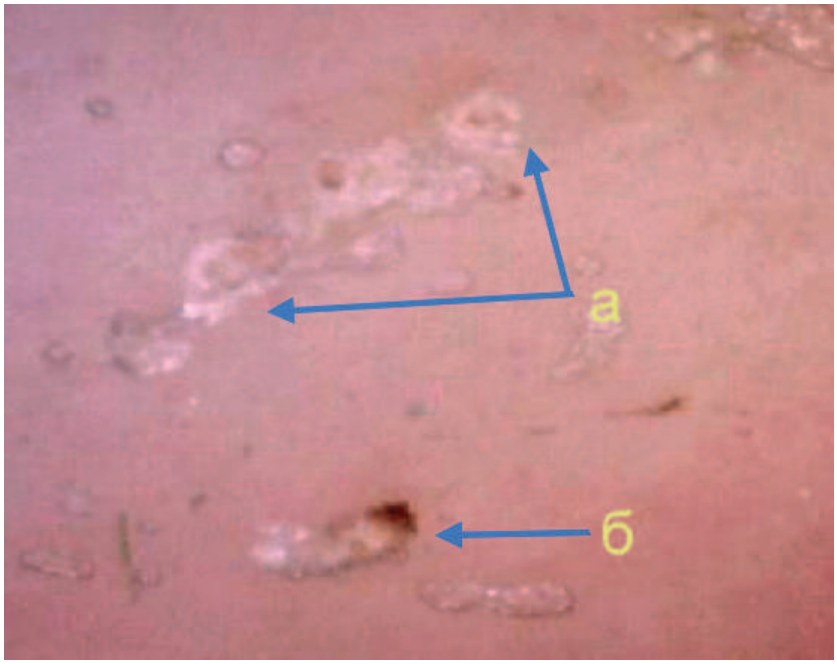


Рис. 3. Чесоточные клещи, обнаруженные во внешне неизмененной коже вблизи разрушенных чесоточных ходов (цифровая фотодерматоскопия, ув. х100): а – полуразрушенный ход, б – самка чесоточного клеща.

подход невозможен. В этом случае врачу целесообразно отметить на коже больного несколько мест, оптимальных для забора материала (рис. 4), а лаборанту – проводить исследование в присутствии пациента до получения положительного результата.

Изучение строения чесоточных ходов методом цифровой фотодерматоскопии.

Использование метода фотодерматоскопии для диагностики чесотки позволило обнаружить, что часть самок находится в чесоточных ходах, заполненных жидкостью, а часть – в сухих. Указанные ходы

Рис. 4. Чесоточные ходы на боковой поверхности пальца, отмеченные для лабораторного исследования.

отличались по нескольким признакам. Сухие ходы располагались поверхностно. В большинстве (80%) случаев в таких ходах находились самки, утратившие способность к откладке яиц (100%). В сухих ходах в большинстве случаев (89,7%) отсутствовали яйца, и не было отверстий в крыше для выхода личинок (75,9%). Иная картина наблюдалась в ходах, заполненных жидкостью. Они залегали значительно глубже. Практически все самки, извлеченные их них, были активными. В теле у 1/3 (34,1%) самок обнаружены яйца, что свидетельствует об их фертильности. Отверстия в крыше таких ходов обнаружены практически во всех (96,9%) случаях, а сами ходы были заполнены яйцами на различных стадиях эмбриогенеза. Согласно полученным нами данным, в сухих ходах находятся в основном погибшие старые особи, а в ходах, заполненных жидкостью, – жизнеспособные самки и их потомство.

Обнаружение ходов, заполненных жидкостью, и «сухих» позволило предположить, что топика чесоточных ходов на теле человека зависит от плотности потовых желез на различных участках кожного покрова [34]. Сопоставление индексов встречаемости и обилия ходов на различных участках кожного покрова с плотностью потовых желез на теле человека показало, что чесоточные ходы чаще и в большем количестве локализуются на участках кожного покрова с высокой плотностью потовых желез (от 420 до 680 на 1 см^2). Это кисти, запястья, половые органы мужчин и стопы. Более низкие индексы встречаемости и обилия чесоточных ходов отмечены на участках кожного покрова с плотностью потовых желез более 100 на см^2 (ягодицы и аксиллярная область). На участках кожного покрова с плотностью потовых желез от 80 до 100 на см^2 чесоточные ходы были единичными и встречались редко, а при менее 80 на см^2 – не обнаружены. Полученные данные свидетельствуют о сопряженности топики чесоточных ходов с плотностью потовых желез на теле человека.

Дерматоскопия использована для определения числа чесоточных ходов (критерии – единичные и множественные) у больных с различными дерматозами, основными симптомами которых являются сухость или влажность кожных покровов. Обнаружено, что чесотка, протекающая на фоне дерматозов, сопровождающихся выраженной сухостью кожного покрова (атопический дерматит и вульгарный их-

тиоз), характеризуется единичными чесоточными ходами. При дерматозах, сопровождающихся гиперфункцией потовых желез (гипергидроз, дисгидротическая экзема и эпидермофития стоп), чесоточные ходы были множественными. Единичные чесоточные ходы наблюдали и у лиц старческого возраста в связи с выраженной инволюцией потовых желез.

Сопоставление данных о строении чесоточных ходов при их изучении методами оптической когерентной томографии (ОКТ) и фотодерматоскопии.

Применение метода ОКТ для изучения морфологии чесоточных ходов непосредственно на больном позволило получить интересные данные [35]. Обследовано 8 больных чесоткой в возрасте 18-25 лет (4 мужчины и 4 женщины), получено 24 ОКТ-изображения поперечных срезов чесоточных ходов. Диагноз чесотки во всех случаях был подтвержден лабораторно. Исследовали типичные чесоточные ходы на боковой поверхности пальцев и внутренней поверхности запястья, характеризующиеся однотипными ОКТ-признаками. Анализ ОКТ-изображений чесоточных ходов позволил установить, что поперечный срез чесоточного хода визуализируется в виде слабоинтенсивного сигнала округло-овальной формы в пределах основной части рогового слоя и верхних отделов Мальпигиевого слоя эпидермиса. Верхняя граница, отражающая форму крыши хода, во всех случаях была менее выпуклой по сравнению с нижней. Нижняя граница, характеризующая дно хода, в большинстве случаев представляла собой часть овала или даже круга. В просвете чесоточных ходов, были зарегистрированы зоны 3 типов. Первый из них располагался поверхностно и содержал, скорее всего, фекалии и опустевшие яйцевые оболочки. Второй – был ОКТ-эквивалентом яиц. Включения третьего типа соответствовали самке чесоточного клеща в ходе. Все полученные изображения чесоточных ходов были разделены на 2 группы, характеризующиеся принципиальными отличиями. В первой группе просвет чесоточного хода визуализировался в пределах в Мальпигиевого и рогового слоев эпидермиса. Имелись ОКТ-признаки значительного давления клеща на окружающие ткани, отека эпидермиса и небольшого серозного воспаления в подлежащей дерме, выраженного акантоза. Ходы 2 группы располагались поверхностно, в основном в роговом слое эпидермиса, у них была более выраженная овальная, а в ряде случаев щелевидная форма. ОКТ-признаки воспаления и уплотнения тканей в окружности ходов не выявлены. Отсутствовали включения, соответствующие яйцам клеща. Полученные данные подтверждают результаты дерматоскопии чесоточных ходов. Первая группа ходов соответствовала ходам, заполненным жидкостью, вторая группа – «сухим».

Оценка эффективности лечения чесотки различными скабицидами проведена с использованием дерматоскопии. Общеизвестно, что эффективность лечения чесотки должна оцениваться не только по динамике клинических проявлений заболевания, но и по воздействию на возбудителя. Дерматоскопия по сравнению с традиционными методами извлечения клеща (иглой или соскобом) является более щадящим методом и позволяет непосредственно на больном оценить жизнеспособность клещей. Жизнеспособность самок и функциональное состояние чесоточного хода после лечения определялись путем фотодерматоскопии. сравнивая снимки, выполненные через равные промежутки времени (24-48-72 часа). Если самка погибала, то длина и форма хода с течением времени не изменялись. После лечения самок извлекали из чесоточных ходов под контролем дерматоскопа, что исключало возможность их повреждения. Гибель чесоточного клеща определяли по таким признакам как отсутствие движения и деформация тела.

Лечение больных чесоткой осуществлялось в стационаре под постоянным наблюдением медицинского персонала, использованы качественные противочесоточные препараты. Диагноз во всех слу-

чаях подтвержден лабораторно по обнаружению возбудителя. Изоляция больных исключала реинвазию. За 5 лет в стационаре госпиталя РВСН пролечено 104 больных. Оценка эффективности терапии представлена в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что эффективность лечения чесотки по утвержденным схемам в целом составила 89,4%, причем препараты по эффективности достоверно не различались (p>0,05). Использование серной мази было эффективно во всех случаях (100%). Однако контактный аллергический дерматит зарегистрирован у трети пациентов, исключительно при использовании 33% мази. При достаточно высокой эффективности (82,1%) 20% мази бензилбензоата у 10,7% больных регистрировали длительный постскабиозный зуд. Причиной зуда были живые самки клещей. Все они оказались неоплодотворенными, о чем свидетельствовало строение генитального клапана. При дерматоскопии ходов установлено, что в них отсутствовали яйца и отверстия в крыше для выхода личинок. У 7,2% больных лечение было неэффективным. При этом сохранялись клинические проявления чесотки (ходы, везикулы, папулы). Из ходов, имеющих отверстия в крыше, были извлечены живые фертильные самки. При лечении медифоксом эффективность составила 80,7%, постскабиозный зуд зарегистрирован у 11,5% больных, а неэффективность терапии – у 7,8%. При эффективности спрегаля 96,5% постскабиозный зуд наблюдали только у 1 (3,5%) больного, случаи неэффективности не зарегистрированы.

Обсуждение полученных результатов.

Применение метода дерматоскопии для диагностики чесотки регламентировано Приказом МЗ РФ №162 от 24.04.2003 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Чесотка»». Однако в дерматологических учреждениях РФ его использует только треть специалистов, обосновывая это в большинстве случаев (84%) отсутствием дерматоскопов. Использование дерматоскопии позволяет объективизировать результаты клинического обследования больного, документировать положительные результаты исследования и даже передавать их через цифровые линии связи. Использование дерматоскопии повышает процент выявления чесоточных ходов на 27%. При этом врач с достаточной долей вероятности обнаруживает ходы, в которых имеются паразитарные элементы. Их соскоб и последующая микроскопия препарата позволяют практически во всех случаях обнаружить

Таблица 1

Оценка эффективности лечения чесотки скабицидами, разрешенными для применения в России

Применяемые скабициды	Выздоровление		Постскабиозный зуд		Сохранение клинических проявлений чесотки		Медикаментозные осложнения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20 и 33% серная мазь (n=21)	21	100,0	0	0	0	0	8	38,1
20% мазь бензилбензоата (n=28)	23	82,1	3	10,7	2	7,2	0	0
Медифокс (n=26)	21	80,7	3	11,5	2	7,8	0	0
Спрегаль (n=29)	28	96,5	1	3,4	0	0	0	0
Итого (n=104)	93	89,4	7	6,7	4	3,8	8	7,7

возбудителя. При дерматоскопии удается обнаружить редкие разновидности чесоточных ходов, их реактивные варианты, осуществлять динамическое наблюдение за формированием хода, оценивая эффективность скабицидов. При наличии разрушенных ходов и отсутствии самок чесоточного клеща в них положительный результат при дерматоскопии может быть получен при осмотре внешне неизмененной кожи вблизи хода на площади не менее 4 $см^2$. Опыт использования дерматоскопии при массовых осмотрах позволил заключить, что она недостаточно эффективна для выявления возбудителя в фолликулярных папулах и везикулах. Поэтому при чесотке без ходов лучше проводить соскоб папул и везикул с использованием молочной кислоты и последующей микроскопией препарата. Метод дерматоскопии доступен для широкого использования в практике, неинвазивен и не требует длительного обучения. Неоценима роль данного метода при проведении научных исследований при чесотке.

Литература

1. Дубенский, В. В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики / В. В. Дубенский, Вл. В. Дубенский // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2008. – № 6. – С. 22–40.
2. Дерматоскопия в дифференциальной диагностике дерматозов: обзор литературы и клинические иллюстрации / О.Л. Иванов [и др.] // Рос. журн. кожн и венер. болезней. – 2009. – № 4. – С. 20–23.
3. Малярчук, А.П. Диагностика чесотки методом дерматоскопии / А.П. Малярчук, А.В. Аксенов, Н.И. Асалина // Актуалн. вопр. дерматологии и сифилидологии. – СПб., 1994. – С. 33–34.
4. Потекаев, Н.Н. Дерматоскопия в клинической практике / Н. Н. Потекаев. – М.: МДВ, 2010. – 144 с.
5. Сергеев, А.Ю. Дерматоскопия: становление и развитие в России и за рубежом / А. Ю. Сергеев, В. Ю. Сергеев // Клин. дерматология и венерология. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
6. Дерматоскопия (эпилюминесцентная поверхностная микроскопия): in vivo диагностика меланомы кожи (обзор литературы) / Д. В. Соколов [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2008. – № 5 (29). – С. 67–67.
7. A. Dupuy [et al.] Accuracy of standard dermoscopy for diagnosing scabies // J Am Acad Dermatol. – 2007. – Vol. 56, №1. – P. 53–62.
8. Дерматоскопия при чесотке / А. П. Малярчук [и др.] // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. – 2011. – № 6. – С. 23–28.
9. Древаль Д. А. Значение дерматоскопии в диагностике новообразований кожи / Д. А. Древаль, Т. Г. Ермакова, А. А. Стрельников // Тезисы науч. работ 2 Всерос. конгр. дерматовенерологов. – М., 2007. – С.53.
10. Дерматоскопия как неинвазивный метод визуальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи. Диспластический невус и FAMMM синдром / Е. А. Шугинина [и др.] // Тезисы 2 Форума Нац. альянса дерматологов и косметологов. – М., 2009. – С. 22.
11. Диагностические возможности дерматоскопии в дерматологии / А. С. Малышев [и др.] // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. – 2009. №10(II). – С. 35–37.
12. Побилат А. Е. Сочетанное применение акридинового оранжевого и препарата «Аласенс» для флюоресцентной диагностики базальноклеточного рака кожи / А. Е. Побилат, В.И. Прохоренков, С. Г. Кузьмин // Актуал. вопр. дерматологии и урогенит. Патологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2009. – С. 39–41.
13. Bower, C. P. Basal cell carcinoma follow-up practices by dermatologists: a national survey / C. P. Bower, J. T. Lear, D. A. de Berker // Br J Dermatol. – 2001. – Vol. 145, N 6. – P. 949–956.
14. Триходерматоскопия в диагностике болезней волос и их терапия / Ю. С. Бутов [и др.] // Тезисы науч. работ 3 Всерос. конгр. дерматовенерологов. – М., 2009. – С. 32–33.
15. Халдин, А. А. Бальнеотерапия в комплексном лечении и реабилитации больных псориазом и атопическим дерматитом / А.А. Халдин, Д. В. Баскакова // Тезисы науч. работ второго Всерос. конгр. дерматовенерологов. – М., 2007. – С. 105.
16. Яковенко, Г.Т. Опыт применения дерматоскопии при атипичных формах хронических дерматозов по данным ОКВД г. Владимира / Г.Т. Яковенко, Е.Ю. Аликебедова // Тезисы 2 Форума Нац. альянса дерматологов и косметологов. – Уфа, 2009. – С. 81.
17. Cunliffe, W. Surface microscope for clinical and laboratory use / W. Cunliffe, R.A. Forster, M. A. Williams // Br J Dermatol. – 1974. – Vol. 90. – P. 619–622.
18. Ehring, F. Geschichte und Moglichkeiten einer Histologie an der lebenhen / F. Ehring // Haut Hautarzt. – 1958. – Vol. 9. – P. 1–4.
19. Knoth, W. Differentialdiagnostische Untersuchungen mit dem Dermatoskop bei

ausgewahlten Erkankungen / W. Knoth, D. Boepple, W.H. Lang // Hau-tarzt. – 1979. – Vol. 30. – P. 7–11.
20. Малярчук, А.П. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики чесотки : дис. .. канд. мед. наук / А. П. Малярчук. – М., 2010. – 27 с.
21. Минос, С. Дерматоскопическая диагностика чесотки / С. Минос, А. В. Замятина, Г. И. Суколин // Вестн. последиплом. мед. образования. – 2004. – № 3/4. – С. 52.
22. Соколова, Т. В. Совершенствование визуальной диагностики чесотки / Т. В. Соколова, А. П. Малярчук, Ю.В. Лопатина // Вестн. последиплом. мед. образования. – 2008. – № 3-4. – С. 100–101.
23. Соколова, Т. В. Опыт использования фотодерматоскопии для прижизненного изучения чесоточных ходов / Т. В. Соколова, А. П. Малярчук, Ю.В. Лопатина // Здравоохранение и развитие фарминдустрии : междисциплинар. диалог : сб. науч. материалов мед. Форума. – Пятигорск, 2010. – С. 92–94.
24. Scabies: should we always perform dermatoscopy? / S. Betti [et al.] // G Ital Dermatol Venereol. – 2009. – Vol. 144, N 3. – P. 313–315.
25. Hicks, M. I. Scabies / M. I. Hicks, D. M. Elston // Dermatol Ther. – 2009. – Vol. 22, N 4. – P. 279–292.
26. Pannell, R. S. The incidence of molluscum contagiosum, scabies and lichen planus / R. S. Pannell, D. M. Fleming, K. W. Cross // Epidermiol Infect. – 2005. – Vol. 133, N 6. – P. 985–981.
27. Hafner C. Skabies / C. Hafner // Der Hautarzt. – 2009. – Vol. 2. – P. 145–159.
28. Lassa, S. Epidemiology of scabies prevalence in the U. K. from general practice records / S. Lassa, M.J. Campbell, C. E. Bennett // British Journal of Dermatology. – 2011. – Vol. 164. – P. 1329–33.
29. Chosidow, O. Scabies / O. Chosidow // The new England Journal of Medicin. – 2006. – Vol. 354, № 16. – P. 1718–27.
30. Заболеваемость, ресурсы и деятельность дермато-венерологических учреждений (2009 - 2010 гг.) : стат. материалы. – М., 2011.
31. Соколова, Т. В. Чесотка с позиции практического врача / Т. В. Соколова // Врач. – 2006. – № 2. – С. 69–73.
32. Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих : Постановление Правительства Рос. Федерации от 01 декабря 2004 г. – № 715.
33. Об утверждении отраслевого стандарта : протокол ведения больных. Чесотка : Приказ МЗ РФ. – № 162 от 24.04.2003 г.
34. Соколова, Т. В. Факторы, обуславливающие топику чесоточных ходов на теле человека / Т. В. Соколова, А.П. Малярчук, Ю. В. Лопатина // Здравоохранение и развитие фарминдустрии : междисциплинар. диалог : сб. науч. материалов мед. Форума. – Пятигорск, 2010. – С. 94–96.
35. Морфологические особенности чесоточных ходов по данным оптической когерентной томографии / Т. В. Соколова [и др.] // Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2010. – № 4. – С. 36–42.

Поступила 05.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Малярчук А.П. - к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО МГУПП, г.Москва,
Соколова Т.В. - д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО МГУПП, г.Москва.

© БЕЛЯВСКАЯ А.А., ТОРШИНА И.Е., 2013

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЯ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

БЕЛЯВСКАЯ А.А., ТОРШИНА И.Е.

Смоленская государственная медицинская академия, г.Смоленск,
кафедра кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии

Резюме. Изменения ногтей диагностируются у 15-50% пациентов с псориазом и могут быть единственным признаком, предшествуя кожным проявлениям.

В исследование были включены 2 группы лиц: 1. Больные различными формами псориаза (возраст от 18 до 40 лет (21 человек); 2. Контрольная группа практически здоровых доноров с I-II фототипом кожи по классификации Фитцпатрика (17 человек) и студентов факультета иностранных учащихся медакадемии с IV-V фототипом кожи по классификации Фитцпатрика (20 человек).

В результате хемилюминесценции (ХЛ) ногтей установлены статистически значимые ($p \leq 0,5$) различия в активации перекисных процессов в ногтевых пластинках в 1 и 2 группах исследуемых: у больных псориазом коэффициент Н выше, чем у здоровых лиц. Внутри контрольной группы коэффициент Н достоверно ниже у лиц I-II фототипа кожи, где Н=S/Ф макс (высота медленной вспышки – Ф макс.; светосумма – S).

Метод ХЛ является объективным, неинвазивным и позволяет оценить тяжесть и прогноз заболевания даже при отсутствии видимых проявлений псориатической болезни.

Ключевые слова: псориаз, хемилюминесценция, степени тяжести, прогноз течения.

Abstract. Nail changes are diagnosed in 15-50% of patients with psoriasis and may be the only sign preceding skin manifestations of this disease.

Two groups of individuals were included in the research: 1) patients aged 18-40 with different forms of psoriasis (21 persons); 2) the control group composed of practically healthy donors with I-II phototype of the skin according to Fitzpatrick's classification (17 subjects) and overseas students trained at the medical academy with IV-V phototype of the skin according to Fitzpatrick's classification (20 subjects).

As a result of chemiluminescence (CL) of nails statistically significant ($p \leq 0,5$) differences were found in the activation of free radical oxidation processes in nail plates of persons from the 1st and the second research groups: in psoriatic patients coefficient H was higher than that in healthy individuals. In the control group coefficient H was reliably lower in persons with I-II phototype of the skin.

Chemiluminescence method is objective and noninvasive and enables the assessment of the severity and prognosis of the disease even if the manifestations of psoriasis are invisible.

Key words: psoriasis, chemiluminescence, severity, prognosis.

Псориатическая болезнь представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, которое характеризуется различными клиническими вариантами течения и степенью тяжести [1, 2]. С другой стороны, целый ряд исследователей рассматривают псориаз как липоидоз кожи или холестериновую болезнь в связи с выявляемыми нарушениями обмена липидов, наблюдаемых при этом дерматозе.

Установлено, что у больных псориазом повышено содержание триглицеридов крови, имеются изменения в спектре липо-

Адрес для корреспонденции: *214029, г. Смоленск, ул.Крупской, 28, Смоленская государственная медицинская академия, кафедра кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии. E-mail: irina-torsina@ya.ru – Торшина Ирина Евгеньевна.*

протеидов с тенденцией к атерогенности, а также выявлены изменения липидного состава цитоплазматических мембран эритроцитов и кератиноцитов. Многочисленные окислительно-восстановительные реакции в организме больного псориазом на фоне измененного липидного спектра сопровождаются активным образованием различных видов свободных радикалов. Доказательством связи свободно-радикального окисления (СРО) с хемилюминесценцией (ХЛ) служит параллелизм между накоплением метаболитов, продуктов СРО, перекисного окисления и интенсивностью сверхслабого свечения. Интегральным показателем состояния СРО в биологических жидкостях может служить общая антиокислительная активность.

В основе изменения процессов СРО лежат не грубые соматические нарушения, а весьма тонкие обменные сдвиги. Они предшествуют появлению выраженных клинических признаков повреждения. Изменение СРО сказывается на общей реактивности организма, сопротивляемости его патогенным воздействиям и определяет формирование предпатологических сдвигов. ХЛ биологических жидкостей (кровь, моча, слезная жидкость, слюна) позволяет оценить ранние, еще компенсированные в определенной мере изменения в организме, выявить преморбидное состояние псориатической болезни.

ХЛ биологических жидкостей выступает как неспецифический скрининговый тест, отражающий изменения гомеостаза. Есть все основания считать, что изменение интенсивности сверхслабого свечения биологических жидкостей может служить достаточно веским диагностическим признаком, позволяющим судить о состоянии СРО у лиц с хронической интоксикацией, в том числе, и эндогенной, как у больных псориатической болезнью.

Наиболее информативны хемилюминесцентные методы, позволяющие непосредственно контролировать кинетику окисления. Исследование ХЛ биологического материала — клеток, внутриклеточных структур, органов, тканей, крови, ротовой и слезной жидкости, мочи и других — приобретает в последние годы информационное и диагностическое значение.

Изменения ногтей диагностируются у 15-50% пациентов, страдающих псориазом, и могут быть единственным признаком заболевания, предшествуя кожным проявлениям [1, 2].

При псориазе наблюдается широкий спектр поражения ногтевых пластинок в виде точечных вдавлений (симптом «наперстка»), онихомадезиса, онихолизиса, трахионихии, подногтевого гиперкератоза, койлонихии, подногтевых геморрагий, изменения цвета поверхности в виде белых пятен (симптом «масляного пятна») и окружающих ноготь тканей с развитием псориатической паронихии. Учитывая доказанность изменений в интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) на доклиническом этапе развития различных патологических процессов, изучение СРО в дериватах кожи (ногтевых пластинках) может стать объективным методом оценки степени тяжести и прогноза течения псориаза [1, 2, 3].

Цель исследования – разработка объективного, неинвазивного, количественного экспресс-метода диагностики псориаза с использованием ХЛ анализа экстрактов ногтевых пластин.

Методы

В исследование включены 2 группы лиц:

1. Больные различными формами псориаза в возрасте от 18 до 40 лет (21 человек);

2. Контрольная группа из числа практически здоровых доноров с I-II фототипом кожи по классификации Фитцпатрика (17 человек) и студентов факультета иностранных учащихся медакадемии с IV-V фототипом кожи по классификации Фитцпатрика (20 человек).

Материалом для исследования послужили свободные дистальные участки ногтевых пластинок кистей (3-5 мм).

Методика исследования. Полученный материал (свободные дистальные ногтевые

пластинки кистей) измельчали, кипятили на водяной бане в течение 10 минут в присутствии 5 мл дистиллированной воды и 1 мл 95% этилового спирта [4]. Образовавшийся раствор фильтровали, в количестве 200 мкл помещали в кювету хемилюминесцентной установки с добавлением 200 мкл фосфатного буфера (20мМ KH_2PO_4, 10 мМ KClpH 7,4). Для инициации ХЛ вводили 50 мкл $FeSO_4$ *7H_2O, на 7 цикле вводили 100 мкл 3% H_2O_2 [4, 5].

Регистрировали ХЛ в течение 20 циклов и рассчитывали высоту медленной вспышки – Ф макс, что отражает максимально возможную интенсивность перекисного окисления после введения H_2O_2; светосумму – S (оценка числа новых цепей разветвления); tg угла подъема и спада (скорость окисления) [4, 5]. Расчет коэффициента Н по формуле Н=S/Ф макс.

Результаты и обсуждение

Оценка ХЛ установила достоверные, статистически значимые (p≤0,5) различия активации перекисных процессов в производных кожи (ногтевых пластинках) между обследуемыми 1 (больные псориазом) и 2 (здоровые лица) групп (рис. 1).

У больных псориазом среднеарифметический коэффициент Н составил 4,49 отн.ед., значение которого оказалось достоверно выше, чем у здоровых лиц - среднеарифметическое значение анализируемого показателя составило в этой группе - 4,27 отн.ед.

Однако были получены различия при анализе коэффициента Н внутри контрольной группы. Как оказалось, коэффициент Н в сравнении с группой больных псориазом у лиц с I-II фототипами кожи (здоровые доноры) был достоверно ниже и составил 4,14 отн.ед.

С другой стороны, при сравнении среднеарифметических значений коэффициента Н группы больных псориазом и лиц IV-Vфототипами кожи (среднеарифметический показатель коэффициента Н составил 4,40 отн.ед) не обнаружил статистически значимых различий.

Между группами сравнения здоровых лиц с I-II и IV-V фототипами кожи были установлены статистически значимые различия в среднеарифметических

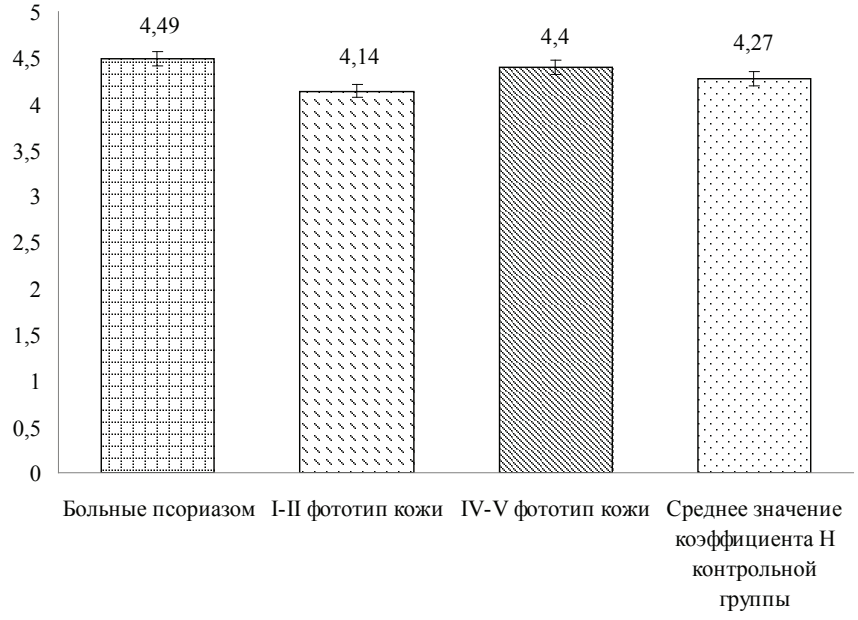


Рис. 1. Среднеарифметические значения коэффициента Н (относительные единицы, отн.ед.).

значениях показателей коэффициента Н ($p \leq 0,5$).

Анализ результатов хемилюминесценции в контрольной группе у лиц с IV-V фототипами кожи, приближающихся к аналогичным показателям у пациентов, страдающих псориазом, может быть обусловлен целым рядом факторов (национальные особенности питания студентов иностранного факультета, адаптационный стресс, новые климатические условия и др.), что требует дальнейшего изучения.

Полученные нами результаты в изучении хемилюминесценции свидетельствуют о высоком уровне перекисного окисления липидов у больных псориазом даже в отсутствии активных проявлений заболевания в сравнении с группой здоровых доноров.

Заключение

ХЛ является простым, неинвазивным, экономичным экспресс-методом, позволяющим оценить интенсивность процессов СРО в ногтевых пластинках с экстраполяцией результатов анализа на установление как степени тяжести, так и прогнозирования течения псориатической болезни при отсутствии у пациента в момент обследования активных клинических проявлений хронического дерматоза.

Литература

1. Суколина, О. Г. Оценка тяжести поражения ногтей при псориазе с использованием NAPSI / О. Г. Суколина // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2007. – № 5. – С. 83–85.
2. Textbook of Dermatology / Eds. R. H. Champion, J. L. Burton, F.J.G.Ebling. – Oxford, 1992. – 162 с.
3. Ганченкова, Г.П. Хемилюминесцентный метод оценки состояния здоровья детей / Г.П. Ганченкова, С.А. Кантюков, Л.В. Кривожихина // Физиол. человека. – 2001. – № 6. – С. 104.
4. Способ определения активности ПОЛ в костной ткани : пат. №2350956 / Г.Н. Федоров, С.Д. Леонов.
5. Регистрация хемилюминесценции составных частей сыворотки крови в присутствии двухвалентного железа / Ю. М. Лопухин [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и клин. медины. – 1982. – № 2. – С. 61–63.

Поступила 04.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Белявская А.А. - соискатель кафедры кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии Смоленской государственной медицинской академии, г.Смоленск,
Торшина И.Е. - зав. кафедрой кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии Смоленской государственной медицинской академии, г. Смоленск.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

ОЧАГОВАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ МОНОЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ

КОЗИН В.М.*, КЛИШО С.С., ЮНЕС И.В.**, КОЗИНА Ю.В.*, АЛТУХОВА Н.Г.*, НАКИШБНДИ Р.***

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**
*УЗ «Витебская областная детская клиническая больница»***

Резюме. Учитывая редкую встречаемость врожденной аплазии кожи в практике, авторы приводят описание этого заболевания у двух монозиготных близнецов. После родоразрешения путем кесарева сечения в 35 недель у каждого из двух новорожденных однояйцевых близнецов женского пола на волосистой части головы в лобно-теменно-затылочной области выявлены обширные язвенно-гнойно-некротические дефекты неправильной формы, с отсутствием эпидермиса, дермы, волос, размером 6х5см у первого плода из двойни и 7х6 см у второго плода из двойни.

При обследовании у них установлена патология со стороны сердечно-сосудистой системы (первый плод из двойни – врожденный порок сердца, мышечный дефект межжелудочковой перегородки, функционирующее овальное окно; второй плод из двойни – открытый артериальный проток, функционирующее овальное окно, добавочная хорда левого желудочка), признаки менингоэнцефалита и гипоксически-ишемического поражения головного мозга у обоих близнецов; у I плода из двойни выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз, а у II плода из двойни – незавершенный генез сетчатки.

Проводится лечение, направленное на ликвидацию менингоэнцефалита, предупреждение сепсиса, улучшение мозгового кровообращения, обменных процессов и заживление дефекта кожи на волосистой части головы.

Ключевые слова: аплазия кожи волосистой части головы, случай из практики, лечение.

Abstract. Considering rare occurrence of congenital aplasia of the skin in practice, the authors provide the description of this disease in two monozygotic twins.

After delivery by cesarian section in 35 weeks in each out of two newborn monozygotic female twins on the scalp in the frontoparietooccipital area extensive ulceropyonecrotic defects of irregular form with the absence of epidermis, dermis, hair have been revealed. Their size makes up 6x5 cm in the first fetus and 7x6 cm in the second fetus of the twins.

On examination cardiovascular system pathology has been found in them (the first fetus has congenital heart disease, muscular defect of the interventricular septum, functioning oval window; the second fetus out of the twins has open arterial canal, functioning oval window, an additional chorda of the left ventricle); both twins have the signs of meningoencephalitis and hypoxic-ischemic damage of the brain; angiopathy of the retina of both eyes has been revealed in the first fetus out of the twins, and in the second – incomplete genesis of the retina.

The treatment aimed at eradication of meningoencephalitis, prevention of sepsis, improvement of cerebral circulation as well as metabolic processes, and healing of the defect of the scalp is being given to them.

Key words: aplasia of the scalp, case from practice, treatment.

Аплазия кожи (врожденный ограниченный дефект кожи) возникает, вероятно, в результате первичного нарушения дифференцировки клеток на ранних этапах эмбриогенеза [1].

Аплазию кожи нижних конечностей впервые описал M. Cordon (1767), волосистой части головы W. Campbell (1826) [4].

Согласно определению П.Г. Хёгер [5], аплазия кожи представляет собой минимальную форму дефекта нервной трубки. В некоторых случаях сочетается с тяжелыми

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. E-mail: vokvd@ vitebsk.by – Козин Владимир Михайлович.*

эмбриональными пороками (омфалоцеле, гастросхизисом, расщелиной позвоночника). Описаны аутосомно-доминантный и аутосомно-рециссивный типы наследования. В отдельных случаях идентифицированы хромосомные аномалии. Нередко отмечаются невоидные пороки (невус сальных желез, пламенеющий невус, эпидермальный невус). В отдельных случаях выявлены экзогенные факторы: сосудистые (аплазия кожи при «бумажном плоде») и эмбриотоксические причины (прием тимазола или метимазола во время беременности), а также внутриматочные и родовые травмы или механические причины: адгезия амниотической мембраны [5], внутриутробное сдавление черепа прилегающими костями таза матери [6].

I. Frieden (1986) предложила классификацию врожденных аплазий кожи (ВАК), разделив их на 9 групп: ВАК волосистой части головы без аномалий или исключительно с изолированными аномалиями – I группа, ВАК, сочетающиеся с рядом других пороков и аномалий в составе синдромов развития – VIII групп [5]. Например, аплазия кожи волосистой части головы является одним из проявлений синдрома Йохансона-Близзара, включающего такие аномалии, как аплазия крыльев носа, микроцефалию и задержку умственного развития, отсутствие зачатков постоянных зубов, глухоту, карликовый рост, дефицит внешнесекреторной функции поджелудочной железы, первичный гипотиреоз, который приводит к истончению, разряжению волос на голове и их гипопигментации [2].

Упоминается частота случаев аплазии кожи в мексиканском лечебном учреждении, составлявшая 1,1 на 1000 новорожденных [3]; по другим данным ВАК обнаруживали с частотой 1:5000 [5].

Патоморфологически аплазия кожи может ограничиваться только отсутствием ее придатков. Эпидермис обычно полностью отсутствует, а если есть дерма, то она лишена полноценных эластических волокон и содержит компактный коллаген. Дефект может захватывать подкожную жировую клетчатку, череп, твердую мозговую оболочку и иногда подлежащий участок мозга с образованием дорсального энцефалоцеле.

Аплазия кожи варьирует по глубине и локализации, проявления имеют характер от косметических дефектов до деформаций, угрожающих жизни пациента или существенно нарушающих последующее качество его жизни.

Аплазия кожи в момент рождения представляет собой четко ограниченный очаг язво-подобного вида с красным дном. В большей части случаев очаг располагается на волосистой части головы, по краю теменной области. Очаги обычно небольшие, округлые, но могут быть полосовидные или иметь неправильные очертания. Их диаметр составляет 1-4 см, редко более. На конечностях и туловище отмечается тенденция к симметричности очагов. Конечности бывают поражены приблизительно в 25% наблюдений, чаще в области коленей. Поражение кожи туловища отмечают в 12% наблюдений, при этом участки аплазии могут быть в сочетании с очагами другой локализации [2].

Дефекты кожи могут быстро заживать с образованием атрофического или келоидного рубца. Рецидивирующее образование в очагах корок может замедлять их заживление на месяцы или годы. Даже обширные поверхностные аплазии кожи заживают, но с видимыми белыми участками – пленками, иногда рубцово-измененными. Смертность у 20% детей с аплазией кожи волосистой части головы связана с менингитом, кровотечениями, эрозиями сагиттального синуса и дыхательной недостаточностью. Аплазия кожи может сочетаться с аномалией вен, обусловливающей высокий риск возникновения кровотечения. В редких случаях атрофия подлежащих участков мозга может приводить к спастическому параличу и задержке умственного развития [2, 5].

В некоторых случаях участки аплазии в момент рождения имеют вид пузырей, которые вскоре вскрываются. Пузыри сочетаются с очагами аплазии в виде раневой поверхности и напоминают буллезный эпидермолиз. Аплазия кожи отличается от буллезного эпидермолиза тем, что пузыри

в очагах дефектов после рождения не рецидивируют [2].

Диагноз устанавливают на основании существующего с рождения резко ограниченного дефекта кожи. Дифференциальную диагностику при рождении проводят с родовой травмой, пиогенными процессами, врожденным буллезным эпидермолизом; необходимо исключить энцефалоцеле, менингоцеле. В процессе подрастания ребенка очаги ВАК на волосистой части головы могут напоминать изменения, связанные с дерматофитией, очаговой алопецией, невусом Ядассона, рубцовыми изменениями в результате перенесенных внутриутробных герпетических и бактериальных инфекций. Прогноз зависит от локализации аплазии, глубины и степени поражения подлежащих тканей и органов.

Лечение аплазий кожи на волосистой части головы направлено на предупреждение вторичной инфекции, возникновение менингоэнцефалита и заживление эрозивно-язвенного дефекта, выявление и коррекцию других врожденных пороков. Зона аплазии при заживлении имеет вид косметического безволосого мембранозного дефекта белого цвета.

Цель работы: учитывая редкую встречаемость врожденной аплазии кожи в практике, приводим описание наблюдаемого нами клинического случая данного заболевания у двух однояйцевых близнецов-девочек.

Методы

В реанимационное отделение УЗ «Витебская детская областная клиническая больница» из ЦРБ Витебской области 02.01.2013 г. поступили однояйцевые близнецы женского пола в состоянии средней тяжести. Девочки родились от 2-й беременности, протекавшей на фоне патологической прибавки в весе, водянки беременных и проведения преждевременных родов в 35 недель путем операции кесарева сечения. Девочки: I плод – 1840 граммов, длиной 44 см (головное предлежание), II плод – 2600 граммов, длиной 47 см (поперечное положение в матке).

Первая беременность в 2011 году была не развивающаяся и на сроке 9-10 недель закончилась её искусственным прерыванием. Со слов матери, наследственность не отягощена. Употребление наркотических веществ, алкоголя и курение отрицает. Во время беременности по назначению акушера-гинеколога женщина принимала аевит, йодомарин, курантил, фолиевую кислоту.

При поступлении намечен план обследования детей: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ, УЗИ головного мозга, сердца, органов брюшной полости, компьютерная томография головного мозга, осмотр специалистами (хирургом, нейрохирургом, генетиком, неврологом, кардиологом, окулистом, комбустиологом).

Результаты и обсуждение

I плод: состояние при поступлении средней тяжести. Кожные покровы чистые, розовые. Достаточно активна, мышечный тонус снижен. Голова: кости по ходу сагиттального шва мягкие, податливые; здесь же выявляется неправильной формы язвенный очаг размером 5х6 см, ярко-бордового цвета без волосяного покрова с контурирующими границами большого родничка, сагиттального шва и участками лейкоцитарного экссудата (рис. 1а). В легких – везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 176 в мин., нежный систолический шум. Живот мягкий, безболезненный. Печень определяется на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Ребенок осмотрен специалистами, обследован. Динамика общего анализа крови (2.01.2013 - 25.02. 2013) приведена в таблице 1.

Общий анализ мочи контролировали многократно – патологии не выявлено. Биохимический анализ крови в пределах референтных значений.

На 13 день жизни в общем анализе крови I ребенка (табл. 1) выявлены при-

а б

Рис. 1. Язвенный дефект (аплазия) кожи волосистой части головы у I плода после рождения (а) и через 2 месяца (б).

Таблица 1

Динамика общего анализа крови у I плода с врожденной аплазией кожи волосистой части головы

Дата	Эритр.	Hb	Ц.п.	Лейк.	Эозин.	Пал.	Сегм.	Лимф.	Мон.	СОЭ
2.01.13	$5x10^{12}$	159	0,95	20,9	1	2	57	37	3	4
5.01.13	$4,4x10^{12}$	146	1,0	16,1	-	-	54	44	2	8
14.01.13	$4x10^{12}$	141	1,0	17,64	5	-	46	43	6	32
21.01.13	$3x10^{12}$	106	1,0	14,27	1	-	34	57	8	14
28.01.13	$2,44x10^{12}$	83	1,0	20,43	3	2	43	39	13	13
30.01.13	$4,94x10^{12}$	155	0,94	13,36	2	-	50	43	2	11
15.02.13	$4,8x10^{12}$	143	0,89	13,4	1	-	36	61	5	2
25.02.13	$4,5x10^{12}$	139	0,92	17,1	1	-	27	65	7	10

знаки воспалительных изменений (СОЭ 32 мм/ч). Для исключения менингоэнцефалита произведена спинномозговая пункция: цитоз – 51 клетка (N – 20/3): сегм. 10 клеток, лимф. – 34; мон. – 7; белок – 1,01г/л; реакция Панди ++. Результаты исследования СМЖ на фоне применения с первого дня жизни антибактериальной терапии свидетельствовали о наличии у ребенка вторичного менингоэнцефалита, что требовало усиления антибактериальной терапии.

Кроме того, уже в первые дни после рождения I ребенка диагностирована фето-фетальная трансфузия (анемия): гемоглобин при рождении составлял 159 г/л (табл.1) с последующим его снижением (при норме у недоношенных первых суток жизни не ниже 160 г/л). Соответственно проводилась терапия по коррекции анемии – на 27 день жизни переливание одногруппной эритроцитарной массы, а затем назначение с целью стимуляции эритропоэза – эпобиокрина (эритропоэтин) по 200 МЕ/кг через день подкожно с последующей коррекцией дозы до поддерживающей 60 МЕ/кг подкожно через день через месяц от начала назначения лечебной дозы данного препарата.

Состояние девочки оставалось стабильным. Хорошо усваивала энтеральную нагрузку, набирала вес. В неврологическом статусе без особенностей. Со стороны легких везикулярное дыхание.

В течение 2-х месяцев наблюдается положительная динамика со стороны аплазии кожи: участки отторгающегося гнойного экссудата эпителизируются (рис. 1б).

II плод: состояние средней тяжести. Кожные покровы чистые, ярко-красные. Активна. Мышечный тонус несколько снижен. Голова: по ходу сагиттального шва дефект кожи в лобно-теменно-затылочной области язвенного характера, размером 6х7 см, покрытого некротической пленкой с отсутствием роста волос (рис. 2а). В легких везикулярное дыхание. Сердце: частота сердечных сокращений 158 в мин., систолический шум средней интенсивности вдоль левого края грудины. Живот мягкий, безболезненный. Печень определяется на 1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

На 10 день жизни у девочки отмечено повышение температуры до 38,5°С; которое периодически отмечалось в течение 3-х суток. Произведена спинномозговая пункция и анализ СМЖ (14.01.13): цитоз – 137/3 (сегм. 8; лимф. 106; мон. 23); белок –1,5 г/л; реакция Панди++. Результаты обследования свидетельствовали о наличии у II ребенка вторичного менингоэнцефалита.

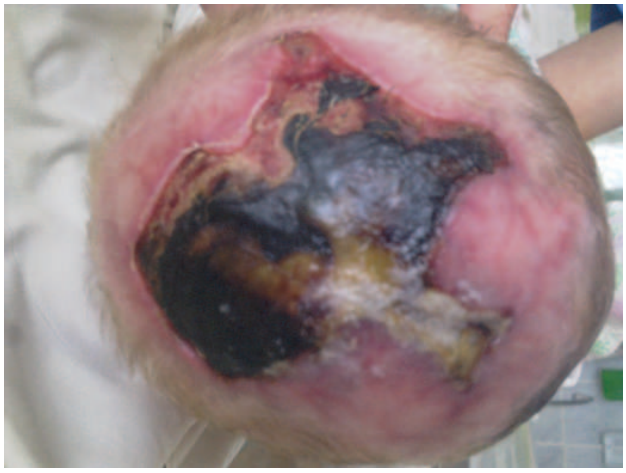
Динамика общего анализа крови представлена в таблице 2.

Ярко-красный цвет кожного покрова, повышенное количество эритроцитов ($6,7x10^{12}$) и высокое содержание гемоглобина (224 г/л) свидетельствовали о наличии у ребенка полицетемии (анализ от 2.01. 2013).

Общий анализ мочи, биохимический анализ крови без особенностей.

Повторный анализ СМЖ (от 29.01.13, цитоз – 24/3: сегм. 7; лимф. 13; мон. 4; белок – 1,26 г/л; р. Панди ++) практически

а



б

Рис. 2. Очаг язвенно-некротической аплазии на волосистой части головы у II плода после рождения (а) и через 2 месяца (б).

Таблица 2

Динамика общего анализа крови у II плода с врожденной аплазией кожи волосистой части головы

Дата	Эритр.	Hb	Ц.п.	Лейк.	Эозин.	Пал.	Сегм.	Лимф.	Мон.	СОЭ
2.01.13	$6,7x10^{12}$	224	1,0	23,1	1	1	60	37	2	2
8.01.13	$5,9x10^{12}$	200	1,0	33,8	1	2	43	45	9	1
15.01.13	$5,1x10^{12}$	188	1,0	23,7	4	2	42	43	9	1
21.01.13	$5,0x10^{12}$	176	1,0	16,9	1	-	40	53	6	2
6.02.13	$4,2x10^{12}$	142	1,0	21,5	1	-	31	58	10	11
18.02.13	$4,0x10^{12}$	125	0,93	18,8	4	-	25	61	10	15
25.02.13	$3,91x10^{12}$	121	0,92	18,9	2	2	26	55	15	13
4.03.13	$3,7x10^{12}$	113	0,91	15,8	1	-	41	49	8	10

мало отличался от показателей у здоровых новорожденных.

На фоне активной антибактериальной терапии состояние улучшилось, стало стабильным. Энтеральную нагрузку удерживает, вес набирает. Неврологически – без особенностей. Однако 13.02.2013 г. с поверхности очага появилась кровоточивость, которую удалось ликвидировать применением салфеток с тромбином и сетки тахокомб.

St. localis от 5.03.2013 г.: площадь очага воспаления и некроза стала меньше, по периферии участка некроза – грануляции и наползание дермы (рис. 2б).

Сравнительные данные обследования 2-х монозиготных плодов представлены в таблице 3.

Клинический диагноз I плода.

Множественные врожденные пороки развития (МВПР): обширная язвенная врожденная аплазия кожи волосистой части головы. ВПС (врожденный порок сердца): мышечный дефект межжелудочковой перегородки, функционирующее овальное окно.

Осложнения: вторичный менингоэнцефалит.

Сопутствующий диагноз. Фето-фетальная трансфузия: анемия. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Недоношенность 35 нед., I плод из двойни.

Клинический диагноз II плода.

Множественные врожденные пороки развития (МВПР): обширная язвенная

Таблица 3

Параметры обследования монозиготных близнецов-девочек с врожденной аплазией кожи волосистой части головы

Параметры	I плод из двойни	II плод из двойни
Вес, граммы	1840	2600
Локализация поражения	Лобно-теменно-затылочная область	Лобно-теменно-затылочная область
Размер очага поражения, см	6 х 5	7 х 6
ЭКГ	Ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 176 в минуту.	Ритм синусовый, вертикальное положение ЭОС, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение в узле реполяризации желудочков, ЧСС 158 в минуту.
УЗИ сердца	Врожденный порок сердца: мышечный дефект межжелудочковой перегородки. Функционирующее овальное окно	Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток. Незначительный стеноз легочной артерии. Функционирующее овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка.
УЗИ головного мозга	Признаки незрелости головного мозга	Патологии нет
КТ головного мозга	Признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга	Признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга
Кариотип	46XX	46XX
Орган зрения	Ангиопатия сетчатки обоих глаз	Незавершенный васкулогенез сетчатки обоих глаз

врожденная аплазия кожи волосистой части головы. ВПС (врожденный порок сердца): открытый артериальный проток, незначительный стеноз легочной артерии, функционирующее овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка.

Осложнения: вторичный менингоэнцефалит, кровотечение из эрозированной поверхности очага аплазии кожи головы.

Сопутствующий диагноз. Фето-фетальная трансфузия: полицетемия. Незавершенный васкулогенез сетчатки обоих глаз. Недоношенность 35 нед., II плод из двойни.

Проведенное лечение новорожденным близнецам указано в таблице 4.

Заключение

1. У монозиготных близнецов с головным предлежанием и поперечным положением плода, родившихся путем кесарева сечения в 35 недель, на волосистой части головы в лобно-теменно-затылочной области выявлены обширные очаги аплазии кожи в виде язвенных и гнойно-некротических дефектов неправильной формы, с отсутствием эпидермиса, дермы, волос, размером 6 х 5см у первого плода из двойни и 7 х 6 см у второго плода из двойни, без повреждения костей черепа, мозговых оболочек и деструкции крупных сосудов. При исследовании спинно-мозговой жидкости установлено наличие менингоэнцефалита, в большей мере выраженного у II плода.

2. На фоне значительных дефектов кожи волосистой части головы была выявлена различная патология: у первого плода из двойни – врожденный порок сердца, мышечный дефект межжелудочковой перегородки, функционирующее овальное окно, анемия легкой степени; у второго плода из двойни – открытый артериальный проток, функционирующее овальное окно, добавочная хорда левого желудочка; со стороны центральной нервной системы у обоих близнецов – признаки снижения плотности перивентрикулярного, субкортикального вещества обоих полушарий головного мозга (признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга); со стороны органа зрения: у I плода из двойни выявлена ангиопатия, а у II плода – незавершенный васкулогенез сетчатки.

Таблица 4

Лечение монозиготных близнецов с врожденной аплазией кожи волосистой части головы

Лечение	I плод	II плод
Антибактериальная терапия	Амклав 25 мг/кг 2 раза в сут., внутривенно 9 дней. Амикацин 15 мг/кг/сут., внутривенно 9 дней. Цефтриаксон 100 мг/кг/сут., внутривенно 21 день. Тейкопланин 16 мг/кг в 1-е сут., затем 8 мг/кг/сут. внутривенно 10 дней. Ванкомицин 22 мг/кг/сут., внутривенно 10 дней. Зивокс 30 мг/кг/сут. внутривенно 10 дней. Ципрофлоксацин 10 мг/кг/сут., внутривенно 7 дней. Фромилид 15 мг/кг/сут. per os	
Другие препараты	Пирацетам 20% – по 1 мл в/в 10 дней. Эпобиокрин по указанной выше схеме п/к 1,5 мес. Фолиевая кислота per os – 1 мес. Вит.Е 10% per os – 1 мес. Ноофен per os – 1 мес.	Пирацетам 20% – по 1 мл в/в 10 дней. Актовегин 40 мг в/в 10 дней. Ноофен per os – 1 мес. Вит.Е 10% per os – 1 мес. Свечи виферон – по одной свече per rectum 2 раза в день –7 дней
Средства для наружного лечения	Мази банеоцин, сильводерм, солкосерил	

3. Лечебные мероприятия направлены на купирование менингоэнцефалита и предупреждение развития сепсиса, заживление раневого дефекта путем проведения системной антибактериальной терапии препаратами из разных групп (амикацин, цефтриаксон, ванкомицин, зивокс и др.), наружными препаратами антибактериального и регенеративного действия (мази банеоцин, сильводерм, солкосерил), средствами, улучшающими кровообращение и обменные процессы (пирацетам, фолиевая кислота, витамин Е), уменьшения явлений анемии у I плода (эритроцитарная масса, эпобиокрин).

4. Прогрессирование менингоэнцефалита у близнецов удалось купировать применением массивной системной антибактериальной терапии и применением топических антибактериальных средств. Начавшееся необильное пверхностное кровотечение в очаге у II плода удалось остановить применением салфеток с тромбином и сетки тахокомб. Антибактериальная терапия продолжается в течение 2-х месяцев. Дети активны и прибавляют в весе.

5. Для решения вопроса о генетической природе выявленных врожденных дефектов кожи волосистой части головы необходимо проведение более расширенных исследований в данном направлении. У родившихся монозиготных близнецов с аплазией кожи волосистой части головы выявлен нормальный кариотип 46XX, поэтому можно предполагать участие в развитии этих дефектов сосудисто-трофических нарушений, вызванных механическим давлением на скальп в результате патологического расположения плодов в матке (поперечное и головное) на 33-35 неделе беременности.

6. Данный тип врожденной аплазии кожи по классификации I. Frieden соответствует I группе врожденных аплазий кожи с поражением волосистой части головы и изолированными аномалиями со стороны сердца.

7. При благоприятном исходе и выполнении обширных дефектов на волосистой части головы аналогом кожи или рубцовой тканью в последующем возможно применение методов пластической хирургии.

Литература

1. Pers, M. Congenital absence of skin: pathogenesis and relation to ring-constriction / M. Pers // Acta Chirurgica Scandinavia, 1963; P.126, 388.
2. Рук, А. Болезни волос и волосистой части головы: Пер. с англ./ А. Рук, Р. Даубер // – М.: Медицина, 1985. – 508с, ил.
3. Balsa, R.E. Aplasia cutis congenital / Balsa R.E. Retruccelli M.C., de Nichilo M.A. // Dermatologia (Mexico), 1974; P.18, 5.
4. Клиническая дерматовенерология: в 2 т. [под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова], – 2009.- Т.2 – 928 с.
5. Хёгер, П.Г. Детская дерматология [Под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова]. Перевод с нем. В.П. Адаскевича / – 2013. – 648 с.
6. Дифференциальная диагностика кожных болезней (руководство для врачей) [Под ред. проф. А.А. Студницина], – М.: Медицина, 1983. – С.340.

Поступила 05.04.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Козин В.М. - д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Клишо С.С. - зав. педиатрическим отделением для недоношенных детей УЗ «Витебская областная детская клиническая больница»,
Юнес И.В. - зам. главного врача по лечебной работе УЗ «Витебская областная детская клиническая больница»,
Козина Ю.В. - к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Алтухова Н.Г. - врач-интерн дерматовенеролог УО «ВГМУ»,
Накишбнди Райед - клинический ординатор кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».

© КОЗИНА Ю.В., 2013

ПСОРИАЗ, СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА: ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

КОЗИНА Ю.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии

Резюме. Обнаружены доказательства, указывающие на то, что изменения системы гемостаза выражены в большей степени у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза, чем у пациентов, страдающих более тяжелым непрерывно рецидивирующим течением псориаза. Изменения системы гемостаза при частых обострениях псориаза проявляются главным образом снижением уровня протеина С и увеличением содержания фибриногена в плазме крови. При непрерывно рецидивирующем течении псориаза достигается новый уровень баланса («стабильности») между системами гемостаза, антигемостаза и фибринолиза. Применение низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) наиболее эффективно (PASI-75) у 56% пациентов с частыми рецидивами псориаза и у 67% лиц с торпидным псориазом в возрасте 18-30 лет.

Выявленные новые данные об особенностях нарушений системы гемостаза, подтвержденные клиническими исследованиями, являются основанием для использования в практике врача-дерматовенеролога низкомолекулярного гепарина при лечении пациентов с часто рецидивирующим псориазом и у молодых лиц при торпидном течении заболевания.

Ключевые слова: псориаз, система гемостаза, низкомолекулярный гепарин.

Abstract. There is evidence indicating that the changes of hemostasis system are marked to a greater extent in patients with frequently recurring psoriasis than in those who suffer from severe constantly recurring psoriasis. The changes of hemostasis system in case of frequent psoriasis exacerbations manifest themselves mainly in the reduction of protein C level and the increase of fibrinogen concentration in blood plasma. The new balance level («stability») between the systems of hemostasis, antihemostasis and fibrinolysis is achieved in constantly recurring psoriasis. The use of low molecular heparin (sodium dalteparin) is the most effective (PASI-75) method in 56% of patients with frequent relapses of psoriasis and in 67% of individuals aged 18-30 with torpid psoriasis.

The newly detected data on the peculiarities of hemostasis system disturbances confirmed by clinical studies are the ground for the use of low molecular heparin in dermatovenereologist's practice for the treatment of patients with frequently recurring psoriasis and young persons with torpid course of the disease.

Key words: psoriasis, hemostasis system, low molecular heparin.

Сведения о состоянии первичного и вторичного звеньев гемостаза при псориазе достаточно разнообразны, однако порой противоречивые.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. Раб.тел.: 8 (0212) 37-28-02, e-mail: vokvd@vitebsk.by – Козина Юлия Владимировна.*

Обнаружение повышенных уровней маркеров воспаления поддерживает идею, что псориаз – это системная воспалительная болезнь [18, 5]. Это предположение подтверждается выявлением активированных тромбоцитов [14] с увеличенным объемом и их гиперагрегацией (спонтанной и индуцированной), повышенным образованием продуктов эстерификации арахидоновой кислоты, Р-селектина [19]. С другой стороны, не было найдено существенных

отличий от здоровых лиц по количеству тромбоцитов и их циркулирующих агрегатов в периферической крови, общего антитромбина плазмы и фибринолитической активности. Эти данные предполагают, что гемостатический дисбаланс при псориазе поддерживается, в основном, фенотипически, повышенной активностью тромбоцитов [14, 19].

Увеличение вязкости крови у пациентов с псориазом указывает на активное участие коагуляционных механизмов гемостаза в патогенезе заболевания [9]. Поддерживается гипотеза, что эндотелиальное воспаление вследствие активации коагуляционного пути и эндотелиальная дисфункция, возникающая при псориазе, могут служить основой для дальнейших клинических исследований в этом направлении, которые смогут внести новые сведения в патогенез болезни [18].

Имеется несколько публикаций о связи псориаза и коагулопатии [18, 20]. В них сообщается, что уровни фибринопептида А и фибринопептида повышаются, а уровни протеина С, плазминогена и антиплазмина снижаются при псориазе по сравнению с лицами контрольной группы. Авторы приходят к выводу, что эти изменения являются следствием вторичной субклинической коагулопатии потребления. Появление в периферической крови молодых тромбоцитов увеличенного объема (MPV) также подтверждает явление коагулопатии потребления. Некоторые авторы обнаружили у пациентов с псориазом увеличение уровней общего гомоцистеина, фибриногена, фибронектина, растворимых межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена тип-1), антител к окисленным липидам низкой плотности, снижение концентрации витамина В12 и фолиевой кислоты. Изменения этих параметров могут играть роль в формировании атеротромботических осложнений при псориазе, усиливая механизмы воспаления и коагуляции [18, 20].

Обнаружено также, что состояние коагулопатии при псориазе может сопровождаться сниженным уровнем АТ-III и гомоцистеинемией, стабильным уровнем протеина С и протеина S. Показано, что уже у молодых пациентов (с учетом «критериев исключения») выявляется склонность к нарушению гемостатических и коагуляционных механизмов [18]. Хотя исследования гетерогенных небольших групп пациентов, в т.ч. с коронарной болезнью, страдающих различной длительностью псориаза, не позволили выявить какие-либо отклонения в системе гемостаза [18].

Гиперкоагуляционный статус при псориазе может развиваться в ответ на системное воспаление. Предполагается, что пациенты молодого возраста, особенно с недостаточным ответом на лечение и другими факторами предрасположенности к тромбозу, а также нуждающиеся в продолжительном лечении в стационаре должны быть тщательно мониторированы с целью предотвращения тромбоза, кардиоваскулярной болезни и их осложнений [18].

При исследовании частоты обострений распространенного псориаза у пациентов с PASI>20 баллов на показатели гемостаза (спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда) было обнаружено, что больные с частыми обострениями (более 1-го раза в год) и непрерывно рецидивирующим течением псориаза имеют более выраженные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, чем с однократным рецидивом за год и менее частыми эпизодами. Причем у пациентов с «дебютом» заболевания, со «стажем» псориаза более 15 лет, наследственной отягощенностью, I и II типами этого дерматоза отмечены однотипные изменения исследованных показателей [12]. По мнению автора, нарушения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза могут быть одной из причин, предрасполагающих к развитию висцеральной патологии при псориазе, и требуют адекватных методов коррекции с учетом формы и стадии заболевания, распространенности кожного процесса. После курса традиционной терапии выявлена нормализация

агрегационной функции тромбоцитов и состояния эндотелия, однако по-прежнему сохранялись высокие значения гиперагрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном.

Изучение реологических свойств крови у больных торпидно протекающим вульгарным распространенным псориазом показало, что они почти полностью совпадают с таковым и у пациентов с экссудативным псориазом, отличаясь меньшей степенью увеличения вязкости крови при сниженном содержании фибриногена [1]. В этом исследовании системы гемостаза у большинства пациентов с вульгарным распространенным псориазом обнаружена склонность к гипокоагуляции на фоне гипофункции противосвертывающей системы и сниженного фибринолиза. В частности, выявлено снижение протромбинового индекса, тромбинового времени, активности фибринстабилизирующего фактора, свободного гепарина, спонтанного фибринолиза; у половины обследованных с этой формой псориаза обнаружено усиление спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов.

Реокорригирующая терапия (реополиглюкин, гепарин, трентал, солкосерил, курантил, аутотрансфузии УФ-облученной крови) улучшала гемостатические и гемореологические свойства крови. Обнаружена тенденция к восстановлению сниженных уровней фибриногена и антитромбина III на фоне повышения эффективности лечения пациентов с различными по тяжести и формам псориаза [1]. Положительные сдвиги гемореологических и гемостатических показателей в результате реокорригирующей терапии сохранялись в течение 4-6 месяцев, что позволило автору рекомендовать проведение повторных курсов подобной терапии через 4-5 месяцев для поддержания стабильности текучих свойств крови и функционирования системы гемостаза.

Обнаруженные у больных торпидно протекающими формами псориаза нарушения реологических свойств крови и системы гемостаза являются патогенетическими факторами, утяжеляющими течение псориаза и его торпидность к терапии. Инфузионная реокоррекция этих нарушений, улучшая текучие свойства крови, заметно повышает эффективность традиционного лечения [13].

Степень выраженности реологических и гемостатических нарушений в большей степени выражена у больных с длительным сроком болезни, тяжелыми проявлениям псориаза, имеющих очаги хронической инфекции, получавших ранее глюкокортикоидную или цитостатическую терапию, с вредными привычками, у лиц с псориатическим артритом и высокой степенью активности воспалительного процесса в суставах [1]. Одним из эффективных средств воздействия на патогенетические звенья псориаза является антикоагулянт прямого действия – гепарин [4, 13].

Стандартный нефракционированный гепарин (НФГ) – смесь полисахаридов (гексасахаридные цепи, чередующиеся с остатками гликозаминогликана и уроновой кислоты) с молекулярной массой от 4,0 до 30,0 кДа (средняя молекулярная масса 12,0 кДа), который получают из легких крупного рогатого скота. Гепарин у человека в значительных количествах содержится в печени и легких. Синтезируется в межгранулярной цитоплазме тучных клеток и выделяется ими в виде гранул или их агломератов, которые могут поглощаться и лизироваться макрофагами и фибробластами. При накоплении гепарина эндотелиальные клетки выделяют липопротеидлипазу, которая осветляет хилезную плазму. В плазме крови взрослого человека содержится 0,5-1,8 мкг/мл гепариноподобного вещества. Гепарин вместе со своим кофактором – антитромбином III инактивирует последовательно большинство сериновых протеиназ свертывающей системы. Период полураспада нефракционированного гепарина (100 ЕД/кг) при внутривенном введении – не менее 1ч, он снижается на фоне тромботических осложнений [7, 8].

Кроме участия в инактивации сериновых протеиназ свертывающей системы,

НФГ активирует липидный, углеводный, белковый обмен; оказывает гипогликемическое действие; обладает сосудорасширяющим и противовоспалительным действием; снижает артериальное давление; улучшает микроциркуляцию; регулирует трофическую функцию соединительной ткани; тормозит кооперацию Т- и В-лимфоцитов, миграцию Т-эффекторных лимфоцитов к очагам локализации антигенов; снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО-α и IL-4); обладает антигистаминным и антимитотическим эффектом; стимулирует ангиогенез, способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата в клетках [3, 4, 7].

При псориазе НФГ использовали вначале как средство, способное нормализовать дисбаланс липидов, а также для коррекции нарушенных функций печени, нормализации активности гистаминазы и уроканиназы сыворотки пациентов, применяя препарат по 2500 ЕД через день подкожно, затем повышая по 1250 ЕД до 12000-15000 ЕД, через день, всего – 10-15 инъекций [11].

Оптимальная терапевтическая эффективность гепарина (НФГ) достигается у пациентов с торпидными формами псориаза в виде 4-х подкожных инъекций до 20 тыс. ЕД/сут. (его период полураспада около 1 ч) в течение 10 дней, затем переходят на его введение по 5000 ЕД 2 раза в сутки в течение 10-12 дней [4]. Лечение НФГ проводят также внутримышечными или подкожными инъекциями до 10-20 тыс. ЕД/сут. несколькими циклами по 7-10 дней с перерывами 3-10 дней [11]. Такая методика применения НФГ достаточно сложна для выполнения, т.к. регламентирована сроками лечения пациентов в стационаре.

Сообщается, что гепаринизация крови эффективна при лечении пациентов с торпидными формами псориаза, которым противопоказано назначение цитостатиков, циклоспорина, ПУВА-терапии [13].

Нежелательным эффектом, вызываемым нефракционированным гепарином, является увеличение вероятности развития гипокоагуляции, появления геморрагий, случаев тромбоза, вызванных его ингибирующим действием на факторы VIII, IX, XI, XII, а также высокая вероятность развития «гепарининдуцированной» тромбоцитопении [7, 15]. Поэтому при введении НФГ требуется регулярный клинико-гемостазиологический контроль за допустимым диапазоном гипокоагуляционных изменений для предотвращения геморрагических осложнений и кровоизлияний [7].

В последние годы широко применяются для лечения тромботических осложнений и тромбофилий фракционированные или низкомолекулярные гепарины (НМГ) [6, 7, 16, 17]. НМГ выделяют из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи путем частичной ферментативной или химической деполимеризации и последующего хроматографического разделения полученного НФГ. Молекулярная масса НМГ составляет 2-7 кДа (в среднем 4-5 кДа). С уменьшением размера молекулы НМГ способность его ингибировать фактор Ха резко возрастает, а способность угнетать фактор IIа (тромбин) и проявлять гипокоагуляционные свойства существенно снижается [7].

Способность нефракционированного гепарина ингибировать активный фактор Стюарта-Прауэра – Ха (анти-Ха), входящего в состав протромбиназного комплекса, и его влияние на превращение протромбина в тромбин – фактора IIа (анти-IIа) выражено соотношением 1:1, в отличие от низкомолекулярных фракций гепаринов, для которых это соотношение изменяется от 2:1 (далтепарин натрия) до 4:1 (ревипарин натрия) [7, 8].

НМГ более однородный, чем НФГ, обладает более высокой удельной антикоагулянтной активностью. Период полураспада НМГ вдвое дольше, чем стандартного гепарина, и не зависит от дозы введенного препарата. НМГ в меньшей мере, чем НФГ, связываются с белками плазмы крови (в том числе и с белками острофазного ответа), а также с тромбоцитами, эндотелиоцитами и моноцитами, что определяет его более высокую биологическую доступность [7, 21, 22]. Поэтому

выраженность антикоагулянтрого действия НМГ является более предсказуемой, по сравнению НФГ. Более высокая клиническая эффективность НМГ обусловлена также достаточно продолжительным действием НМГ (до 12 ч) [21, 22].

При подкожном введении биодоступность НМГ в 3-4 раза выше, чем НФГ. Перечисленные свойства позволяют вводить расчетную (с учетом массы тела) дозу НМГ подкожно 1-2 раза в день без дополнительного лабораторного контроля. НМГ метаболизируется в печени, а 60% препарата в неизмененном виде выводится почками. Фармакокинетические параметры НМГ не зависят от величины введенной дозы. После подкожной инъекции биодоступность НМГ составляет 90% (НФГ – 30%), а период полувыведения – 3-4 ч. [23]. После внутривенного болюсного введения биодоступность НМГ равна 90%, период полувыведения – больше 2 часов [7, 8].

Антитромботическое действие НМГ обусловлено, главным образом, способностью создавать комплексные соединения с АТ III. Конформационное изменение структуры глюкозаминогликана, потенцируемое отрицательным зарядом его молекулы, способно ингибировать активность факторов Xa и IIa. Гипокоагуляционный эффект при введении НФГ зависит от ингибирования факторов VIII, IX, XI, XII. Протеин С, активированный тромбином в присутствии тромбомодулина и протеина S, ингибируя образование активных факторов VIIIa и Va, потенцирует антитромботический эффект гепарина, в том числе его низкомолекулярной фракции. Ингибитор тканевого фактора, высвобождаемый эндотелиальными клетками и тромбоцитами под влиянием прямых антикоагулянтов, потенцирует антикоагулянтный эффект препаратов гепарина [8, 21, 22].

После первого подкожного введения 2500 МЕ далтепарина натрия с целью профилактики тромботических осложнений взрослому пациенту контроль АЧТВ не требуется. При отсутствии аллергической реакции или иных проявлений, связанных с непереносимостью препарата, следующее подкожное введение далтепарина натрия обычно выполняют через 12 или 24 ч. Его режим введения в суммарной дозе 50 МЕ/кг/сут. (2500 МЕ подкожно 2 раза в сутки через 12 часов) не требует специального контроля свертывания крови. В случае необходимости суммарная доза препарата может повышаться до 100 МЕ/кг/сут. (5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки через 12 часов). Оба режима введения НМГ применяются для профилактики тромботических осложнений в зависимости от выделенных групп риска. Специальный лабораторный контроль при отсутствии осложнений не проводят [7, 8].

Опубликованы результаты клинической эффективности при торпидных формах псориаза комбинированного препарата «Сулодексид», содержащего естественную смесь быстро движущейся гепариноподобной фракции и дерматан сульфата, получаемую путем экстракции из слизистой оболочки тонкой кишки животных. Препарат обладает антитромботическим, фибринолитическим и ангиопротекторным действием [2]. Следует отметить, что сулодексид применяли в сочетании с инъекциями метотрексата (10-25 мг внутримышечно 1 раз в неделю) и общей традиционной терапией. Сулодексид назначали по 600 ЕД внутримышечно ежедневно (15 таких введений), затем по 250 ЕД/сут. внутрь ежедневно 1 месяц на фоне химиотерапии метотрексатом [10], что не позволяет судить о моноэффективности препарата при тяжелых формах псориаза.

Таким образом, способность предотвращать тромбофилические состояния с минимальным риском кровоизлияния и безопасностью для пациента – наиболее важные качества, отличающие низкомолекулярные гепарины от нефракционированных. НМГ дают меньшее количество геморрагических осложнений. При длительном использовании НМГ развитие остеопороза или «гепарининдуцированной тромбоцитопении» встречается значительно реже, чем после назначения нефракционированного гепарина. Кроме

того, возможность подкожного введения НМГ 1 или 2 раза в сутки, в отличие от применения НФГ 4-2 раза/сут., является важным моментом с позиции комплаентности для пациента.

Цель настоящего пилотного исследования – изучение терапевтической эффективности низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) у взрослых пациентов с торпидно протекающим (часто и непрерывно рецидивирующим) распространенным обыкновенным псориазом, которые ранее неоднократно лечились в условиях дерматологического стационара общепринятыми «традиционными» средствами и методами.

Методы

В клинических исследованиях приняли участие 130 пациентов с распространенным обыкновенным папулезно-бляшечным (75,3% чел.) и крупно-бляшечным (24,7% чел.) псориазом в активной стадии, мужского (72,6% чел.) и женского (27,4% чел.) пола от 18 до 60 лет, страдавших этим дерматозом 5-10 и более лет (85,9% чел.). В клиническом исследовании приняли участие пациенты с тяжелым течением псориаза – средний PASI у них составил 23,2±0,2 балла (от 18,3 до 36,1 балла).

Распространенным часто рецидивирующим обыкновенным псориазом страдали 82 чел. и непрерывно рецидивирующим – 48 чел. Традиционное лечение в стационаре у пациентов в последние 1-3 года вызывало частичные ремиссии на период от 1-го до 4-х месяцев.

В структуре сопутствующей патологии у пациентов с псориазом, принявших участие в клиническом исследовании, преобладали частые обострения заболеваний верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (25,3%), психоэмоциональные расстройства и стресс (18,4%); семейная отягощенность по псориазу выявлена у 10,2% пациентов.

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений псориаза и эффективности испытанных методов терапии – курса инъекций низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия), а также традиционной терапии применяли шкалу PASI (Psoriasis Area and Severity Index), рассчитываемую в баллах. PASI<10 баллов означает легкое течение псориаза, PASI от 10 до 20 баллов – среднетяжелое, PASI>20 баллов – как тяжелое течение дерматоза. При тяжелом течении псориаза эффективность терапевтических мероприятий, приводящих к уменьшению PASI до 8 и менее баллов, обозначали как «значительное улучшение» [5]. В соответствии с международными рекомендациями [5] в настоящих клинических исследованиях использовали показатель процентного изменения уровня PASI после лечения, обозначаемый как PASI-ответ 50, 75, 90, что соответствует «улучшению», «значительному улучшению» или клинической ремиссии (разрешению кожного процесса на 50, 75 или 90%). Приемлемой целью эффективности терапии признается уровень PASI-ответа=75% [5]. Среднесрочные результаты терапевтической эффективности проведенных методов терапии оценивали через 6 месяцев.

Состояние системы гемостаза оценивали по расширенной «Рабочей программе», включающей показатели основных ее звеньев: коагуляционного (АЧТВ, ПТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген), антикоагулянтного (АТIII, протеин С), фибринолиза (РФМК, Д-димеры, СЭЛ) и тромбоцитарного (количество тромбоцитов в капиллярной крови и время ее свертывания) в соответствии с общепринятыми современными методиками их определения [8]. Исследовали также общий анализ крови и мочи, основные биохимические показатели венозной крови.

Статистическую обработку выполняли с помощью аналитического пакета SPSS 17 и STATISTICA 8. В связи со смещенными типами у пациентов распределения всех изучаемых признаков использовали только непараметрические методы анализа: критерий Уилкоксона, тест Манна-Уитни, метод дисперсионного анализа, критерий Levene.

Результаты и обсуждение

Выраженность повышения коагуляционного потенциала крови у пациентов с распространенным обыкновенным псориазом в стадии обострения оказалась существенно зависящей от особенностей клинического течения заболевания. Наиболее выраженные изменения состояния системы гемостаза выявлены у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза: укорочение активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), повышение концентрации фибриногена, снижение уровня протеина С, повышение растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК), замедление спонтанного эуглобулинового лизиса (СЭЛ), снижение уровня D-димеров. У пациентов с непрерывно рецидивирующим течением псориаза изменения системы гемостаза были выражены в меньшей степени, чем у пациентов с часто рецидивирующим течением. У них определялось только укорочение АЧТВ, повышение концентрации фибриногена и РФМК. Вероятно, при непрерывно рецидивирующем течении заболевания возникает новый уровень баланса («стабильности») между системами гемостаза, антигемостаза и фибринолиза [22].

При различном характере течения псориаза значения тромбинового, протромбинового времени и уровня антитромбина III не отличались существенно от значений доноров.

Применение дисперсионного анализа для оценки характера изменений системы гемостаза позволило выявить, что в группе пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза снижение уровня протеина С (доноры 113,6±2,5%, пациенты 80,4±5,7%, $p<0,037$) и увеличение содержания фибриногена (доноры 2,6±0,1г/л, пациенты 3,4±0,11г/л, $p<0,046$) в плазме крови являются наиболее значимыми изменениями в системе гемостаза. Это свидетельствует о важности повышения коагуляционного и снижении противовоспалительного потенциала крови в патогенезе псориаза, особенно при его часто рецидивирующем течении.

Традиционная терапия пациентов с частыми рецидивами распространенного обыкновенного псориаза, находившихся на стационарном лечении, оказывала только частичный клинический эффект (PASI-ответ<50%), не снижала вариабельный гиперкоагуляционный потенциал крови, что сочеталось с наступлением обострений заболевания у большей части пациентов в течение 2-4 месяцев после курса лечения. Эти данные указывают на целесообразность осуществления коррекции системы гемостаза у лиц, страдающих псориазом, с применением лекарственных средств, в частности профилактических антитромбофилических доз одного из низкомолекулярных гепаринов – далтепарина натрия.

Применение курса подкожных инъекций далтепарина натрия по 2500 МЕ/сут. в течение 7-10 дней на фоне традиционного лечения распространенного обыкновенного торпидного псориаза продолжительностью 19,5±0,2 дней приводило к положительному клиническому результату, который был наиболее выражен у взрослых пациентов с его часто рецидивирующим течением. Значения PASI в баллах уменьшились у них с 25,1±0,5 до 6,9±1,1 ($p<0,001$). PASI-ответ 75 был достигнут у 55,5% пациентов этой группы, а у остальных лиц – PASI-ответ 50. В течение контрольного периода наблюдения после лечения в течение 6 месяцев у большей части этих пациентов (72,2%) рецидивов заболевания не отмечено, что свидетельствует о патогенетически обоснованном назначении далтепарина натрия у пациентов с часто рецидивирующими формами распространенного обыкновенного псориаза.

При непрерывно рецидивирующем псориазе курсовое применение далтепарина натрия (по 2500 МЕ/сут. до №10) способствовало переходу заболевания из тяжелого течения в среднетяжелое. Значения PASI уменьшились у пациентов этой группы с 27,3±0,8 до 13,4±1,6 баллов ($p<0,001$) по окончании курса лечения. PASI-ответ 75 был достигнут у 13,3% пациентов, PASI 50 отмечен у 33,3% лиц, а у 53,4% пациен-

тов PASI-ответ соответствовал некоторому клиническому улучшению (PASI< 50). Состояние относительной ремиссии до 4-6 месяцев наблюдалось у 53,2% пациентов.

PASI-ответ 75 был более выраженным у пациентов молодого возраста (18-30 лет) в общей их группе с торпидным течением псориаза; PASI-ответ 75 достигался у 66,6% лиц, т.е. у большей части пациентов этой возрастной группы наблюдался переход заболевания из активной стадии в регрессирующую. В группе пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза, получавшей только традиционную терапию, PASI-ответ (32,3±3,6%) был достоверно ниже (p=0,001), чем в испытуемой, где применяли далтепарин натрия.

Анкетирование пациентов (их ответы в баллах) показало, что курс терапии с применением далтепарина натрия достоверно уменьшает чувство зуда, жжения, боли, чувствительности, раздражающее действие воды и кровоточивость кожи в очагах поражения (p<0,05) и, следовательно, способствует улучшению их «качества жизни».

По результатам исследования АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриногена и РФМК в выборке пациентов, которым проводили курс далтепаринотерапии, большая выраженность протромботического статуса выявлялась у лиц с часто рецидивирующим течением псориаза (снижение АЧТВ, увеличение ПТИ, РФМК) в отличие от пациентов с непрерывно рецидивирующим течением заболевания (повышение значений ПТИ).

Курс инъекций далтепарина натрия уменьшал протромботический потенциал у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза, способствуя снижению концентрации фибриногена и растворимых фибринмономерных комплексов в плазме крови пациентов. Применение далтепарина натрия у пациентов с часто- и непрерывно рецидивирующим течением псориаза не влияло на количество тромбоцитов и время свертывания капиллярной крови, не сопровождалось появлением геморрагических сыпей на коже и кровоточивостью слизистых.

Заключение

Полученные данные о развитии у пациентов с обыкновенным псориазом признаков вариабельного субклинического гиперкоагуляционного статуса подтверждены эффективностью назначения курса низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) по 2500 МЕ/сут. ежедневно до 10 инъекций взрослым пациентам разного возраста с часто рецидивирующим течением распространенного псориаза (PASI 25,1±0,5 баллов), а также пациентам 18-30 лет с часто и непрерывно рецидивирующим течением заболевания. Метод терапии распространенного псориаза с применением далтепарина натрия в приведенных дозах существенно улучшал клинические и среднесрочные результаты традиционного лечения данных групп пациентов. У пациентов с более тяжелым (средний PASI 27,3±0,8 баллов), непрерывно рецидивирующим течением псориаза необходимо, на наш взгляд, клиническое исследование эффективности более высоких доз далтепарина натрия –5000 – 10000 МЕ/сут.

Литература

1. Абрамкина, М.М. Нарушения реологических свойств крови и системы гемостаза у больных с торпидно протекающими формами псориаза и пути их коррекции: автореф. … дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / М.М. Абрамкина; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – Ленинград, 1990. – 19 с.
2. Бурбелло, А.Т. Современные лекарственные средства. – М.: ОЛМА, 2006. – 896 с.
3. Быков, В.Л. Дендритные антигенпредставляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях / В. Л. Быков // Арх. пат. – 1997. – Т. 59. – Вып. 2. – С. 71-75.
4. Вербенко, Е.В. Эффективность гепарина в комплексном лечении больных псориазом / Е.В. Вербенко // Пролиферативные заболевания кожи / под ред. Б. А. Беренбейна. – М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 1988. – С. 66-70.
5. Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита / Г. Воцель // Дерматолог. – 2010. – Т. 1, № 01. – С.47-56.
6. Генетические аспекты тромбофилий / И.П. Данилов [и др.] // Мед. новости. – 2010. – № 9. – С. 18-20.

7. Дмитриев, В.В. Антитромботическая терапия: фрагмин / В.В. Дмитриев // Мед. новости. – 2002. – № 8. – С. 39-45.
8. Дмитриев, В.В. Практическая коагулология / В.В. Дмитриев. – Мн.: Бел. наука, 2004. – 544 с.
9. Евстафьев, В.В. Нарушение системы гемостаза у больных псориазом по данным электрокоагулографических исследований / В.В. Евстафьев, В.А. Лосева, М. М. Левин // Вестн. дерматол. – 1984. – № 5. – С. 59-62.
10. Загртдинова, Р.М. Сосудистые нарушения у больных псориазом, возможности их коррекции / Р.М. Загртдинова // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2006. – № 3. – С. 19-23.
11. Псориатический артрит (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / С.Г. Милевская [и др.]. – Казань, 1997. – 83 с.
12. Усова, С. А. Клинико-патогенетическая оценка нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при различных формах псориаза: автореф. … дис. канд. мед. наук: 14.00.16; 14.00.11 / С.А. Усова. – Омск, 2004. – С.17.
13. Шилов, В.Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение) / В. Н. Шилов. – М.: Издатель В. Н. Шилов, 2001. – 304 с.
14. Berretini, M. Platelet activation in psoriasis. / M. Berretini [et al.] // Thromb. Haemost. – 1985. – Vol. 53. – P. 195-197.
15. Dalen, J.E. American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung, and BloodInstitute National Conference on Antithrombotic Therapy / J.E. Dalen, J. Hirsh // Arch. Inter. Med. – 1986. – Vol. 146. – P. 462-472.
16. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice / R.W. Colman [et al.]. – Lippincott Williams and Wilkins, 2006. – 1689 p.
17. Heparin and low - molecular – weight heparin: mechanisms of actions, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety / J. Hirsh [et al.] // Chest. – 2001. – Vol.119. – Suppl. – P. 645-945.
18. Inflammation and Hypercoagulable State in Adult Psoriatic Men / O. Karabudak [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88. – P. 337-340.
19. Kasperska-Zajac, A. Platelet function in cutaneous diseases / A. Kasperska-Zajac, Z. Brzoza, B. Rogala // Platelets. – 2008. – Vol. 19, N 5. – P. 317-321.
20. Marongiu, F. Abnormalitis of blood coagulation and fibrinolisis in psoriasis. / F. Marongiu [et al.] // Dermatol. – 1994. – Vol. 189. – P. 32-37.
21. Weitz, S.J. Low-molecular-weight heparins / S.J. Weitz // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 688-692.
22. Wintrobe's Clinical Hematology / Ed. J. P. Greer [et al.] – 12 th ed. – Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – 2496 p.

Поступила 20.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Козина Ю.В. - к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».

© ЯНКОВСКАЯ Н.Н., 2013

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ

ЯНКОВСКАЯ Н.Н.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии

Резюме. Целью работы было оценить значение липидного профиля крови у пациентов с псориазом для повышения эффективности терапии.

Методы исследования: клинические, биохимические, статистические.

Правильная диагностика типа нарушений липидного обмена при первичных и вторичных ГЛП необходима для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов. С помощью рутинных методов, доступных для любой лаборатории, можно определить степень нарушений липидтранспортной системы у пациентов с псориазом и наметить пути профилактики и лечения соответствующих изменений.

Полученные результаты могут использоваться в разработке методов лечения пациентов с псориазом.

Ключевые слова: липидный профиль, гиперлипопротеинемия, псориаз.

Abstract. The aim of this study was to assess the significance of blood lipid profile in patients with psoriasis for the increase of their treatment efficacy.

Clinical, biochemical and statistical methods were used.

Correct diagnosing of the lipid exchange disturbances type in primary and secondare HLP is needed to administer the proper treatment and to prognosticate the outcomes. Routine methods available at any laboratory enable the assessment of the degree of lipid transport system disturbances in patients suffering from psoriasis as well as planning the ways of prevention and treatment of respective changes.

The results obtained may be used in the development of methods for treatment of psoriatic patients.

Key words: lipid profile, hyperlipoproteinemia, psoriasis.

Вторичные гиперлипопротеинемии (ГЛП) являются частым метаболическим синдромом при многих заболеваниях (работы школ Е.И.Чазова, Г.И.Сидоренко, А.Н.Климова, В.Н.Гурина, А.А.Чиркина, Н.Ю.Коневаловой и многих других). При вторичных ГЛП нет строго специфичных для определенной нозологии нарушений липидного спектра крови. Степень выраженности ГЛП определяется тяжестью патологического процесса и, с другой стороны, диапазоном метаболической адаптации организма больного. ГЛП не всегда следует расценивать как патологический признак, так как в начале заболевания изменения липидного состава крови часто носят адаптивный характер.

Известно, что при псориазе отмечаются изменения липидного обмена: гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия. Причины нарушения липидного обмена при псориазе недостаточно ясны. Связь между уровнем холестерина (ХС) и распространенностью процесса подтверждает

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. Моб.тел.: +375 (33) 324-54-72 – Янковская Наталья Николаевна.*

мнение о зависимости между уровнем ХС в сыворотке крови и накоплением его в коже.

Правильная диагностика типа нарушений липидного обмена при первичных и вторичных ГЛП необходима для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов.

Лабораторные показатели, характеризующие транспорт холестерина, являются одной из основных составляющих диагностической информации как по объему объективных данных, так и по значимости в распознавании гиперлипопротеинемий, мониторинге и оценке эффективности лечебных мероприятий. Стремительное развитие средств вычислительной техники дает принципиально новые возможности и перспективы в получении информации, формировании и обработке баз данных. Это позволяет увеличить эффективность использования ресурсов лаборатории за счет исключения необоснованных назначений и дублирования исследований [1, 2].

Предлагаемый комплекс методов исследования отражает новый подход к диагностике развития вторичных гиперлипопротеинемий различного генеза, что позволит осуществить своевременные меры профилактики.

Методы

У обследуемых утром натощак брали кровь из вены. Для получения сыворотки собранную кровь помещали на 10 мин. в холодильник для образования сгустка. Форменные элементы удаляли центрифугированием при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 4°С. Полученную сыворотку хранили до обработки в морозильной камере -20°С. Обработку сыворотки осуществляли в течение 3-4 недель с момента забора крови. Уровень холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП) рассчитывали математически. Уровень ОХС, ТГ и холестерина основных классов липопротеинов выражали в ммоль/л, количество белкового и липидного компонента липопротеинов – в г/л.

Содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина высокой плотности (ХС-ЛПВП) крови определяли с помощью полуавтоматического фотометра фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша) с использованием диагностических наборов этой же фирмы.

Белки основных классов липопротеинов определяли спектрофотометрически при 275 и 295 нм.

Липиды определяли с помощью наборов фирмы «Лахема».

Используя формулу Фридвальда, находим уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности: ХС-ЛПОНП=ТГ/2,2.

Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности: ХС-ЛПНП=ОХС – (ХС-ЛПВП+ХС-ЛПОНП) [1, 3].

Результаты и обсуждение

Определение степени риска развития гиперлипопротеинемии проводили, используя метод логистического моделирования у пациентов с псориазом [1, 4].

Граничные условия, коэффициенты логистической регрессии представлены в таблице.

Специфичность модели 95%, чувствительность – 87%, процент правильного прогноза – 91%.

При выполнении условия (указаны в столбце «показатель»), число из столбца «коэффициент» последовательно суммируется с константой. Если условие не выполняется, то вклад показателя в риск развития ГЛП равен нулю. По графику полученной суммы S находим риск развития гиперлипопротеинемии p. Коэффициент более 0,5 указывает на высокий риск развития гиперлипопротеинемии.

Для более точного расчета риска развития гиперлипопротеинемии p применяется формула:

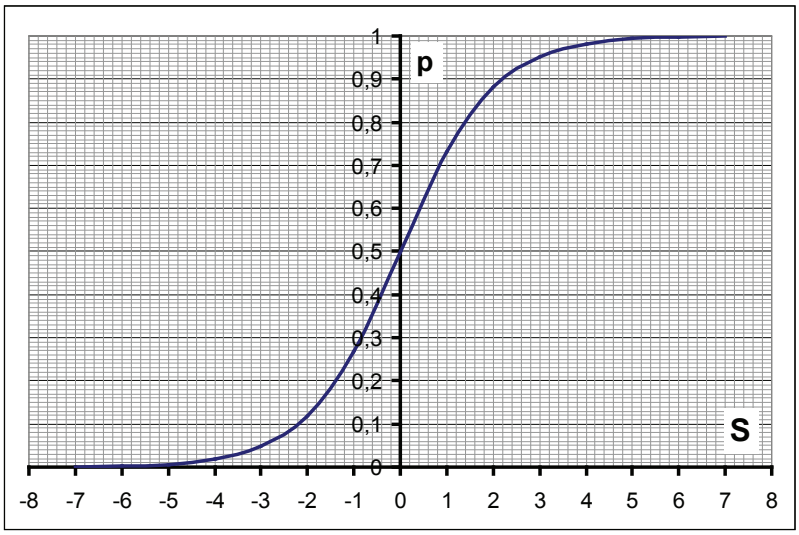
$$p=\frac{e^s}{1+e^s},$$

для чего в рабочем листе Excel, например, в ячейку A1 вводится полученная

Таблица

Параметры логистической регрессии для пациентов с псориазом (χ^2 (9)=54,479 p<0,001)

Показатель	Коэффициент
Константа	– 6,95
Белки ЛПНП+ЛПОНП >1,93 г/л	2,70
Отношение липиды/белки ЛПВП <0,66	2,59
Триацилглицерины > 1,47 ммоль/л	2,32
Белки ЛПВП >2,22 г/л	1,65
Отношение липиды/белки ЛПНП+ЛПОНП <1,05	1,47
Липиды ЛПНП+ЛПОНП <2,08 г/л	1,16
ОХС >4,82 ммоль/л	0,76
ХС-ЛПВП <1,4 ммоль/л	0,70
ХС-ЛПНП >2,74 ммоль/л	0,11



сумма S, а в ячейку B1 водится формула: =EXP(A1)/(1+ EXP(A1)).

Пример вычисления индивидуального риска развития гиперлипопротеинемии у пациентоа с псориазом.

Пациент:

белки ЛПНП+ЛПОНП 2,56 г/л;

отношение липиды/белки ЛПВП 0,48;

триацилглицерины 1,32 ммоль/л;

белки ЛПВП 1,98 г/л;

отношение липиды / белки ЛПНП + ЛПОНП = 0,41;

липиды ЛПНП+ЛПОНП 1,04 г/л;

ОХС = 4,80 ммоль/л;

ХС-ЛПВП = 1,20 ммоль/л;

ХС-ЛПНП = 2,99 ммоль/л.

Анализируем: выполняются все условия таблицы, кроме 3 и 7, следовательно, соответствующие им коэффициенты не берутся в расчет суммы:

S =-6,95 + 2,7 + 2,59 + ~~2,32~~ + 1,65 +
+ 1,47 + 1,16 + ~~0,76~~ + 0,70 + 0,11 = 3,32.

По графику для S=3,32 находим p=0,97 – индивидуальный риск развития гиперлипопротеинемии у пациента с псориазом.

Заключение

С помощью рутинных методов, доступных для любой лаборатории, можно

определить степень нарушений липидтранспортной системы у пациентов с псориазом и наметить пути профилактики и лечения соответствующих изменений.

Литература

1. Коневалова, Н.Ю. Реактивность липидтранспортной системы и методы ее изучения // Материалы работы респ. пленума и семинара специалистов клин. лаб. диагностики, Минск, 9–11 нояб. 1994 г. / МЗ Беларуси. – Минск, 1996. – С. 14-25.
2. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов : учеб. пособие / В. В. Долгов, В. Н. Титов, М. Г. Творогова. – 1999. – 56 с.
3. Антонов, М. П. Метод определения количества и состава пребета и бета липопротеидов в сыворотке крови / М. П. Антонов, А. П. Тофило, К. И. Богданова // Лаб. дело. – 1986. – Д.11344.
4. Боровиков, В. П. Statistica 5.0 / В. П. Боровиков. – М. : Комп. пресс, 1999. – 581 с.

Поступила 05.06.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Янковская Н.Н. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ПСОРИАЗЕ

АДАМЕНКО Г.П., ТИХОН Т.В., СКРЕБЛО Е.И., ГОЛОВКО Е.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом ФПК и ПК

Резюме. В статье представлены результаты изучения уровня про- и противовоспалительных цитокинов при псориазе и связи цитокинов с активностью дерматологического патологического процесса. Установлено, что дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов системного и местного генеза может принимать участие в развитии патологических изменений при псориазе. Повышение содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 обеспечивает их участие в различных вариантах воспалительных реакций кожи. Дефицит ФНО как фактора клеточного апоптоза, может обеспечить ингибицию физиологического апоптоза клеток эпидермиса кожи.

Ключевые слова: псориаз, цитокины.

Abstract. In the article the results of studying the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in psoriasis and the relationship of cytokines and the activity of dermatological pathological process are presented. It has been determined, that disbalance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines of systemic and local genesis can take part in the development of pathological changes in psoriasis. The increase in the content of interleukin - 6 and interleukin - 8 provides for their involvement in various options of inflammatory skin reactions. The deficiency of tumor necrosis factor as the cell apoptosis factor can provide for physiological apoptosis inhibition of skin epidermis cells.

Key words: psoriasis, cytokines.

Достижения в области иммунологии и молекулярной биологии свидетельствуют о важной роли иммунной активации и системного воспаления в патогенезе и течении заболеваний человека. Согласно этим концептуальным представлениям активация компонентов иммунной системы и развитие иммуновоспалительных процессов являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза его исхода, но и самостоятельными, независимыми факторами риска его развития и рецидивирующего течения. Существуют убеждения, что такая реакция иммунной системы и системного воспаления во многом обусловлена активацией и дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов.

Псориаз является одним из наиболее распространенных и достаточно тяжело протекающих дерматозов, что составляет не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [2, 3].

Изучению роли и значения иммунной системы при псориазе уделяется значительное внимание. Установлен дисбаланс регуляторных и эффекторных иммунокомпетентных клеток как в периферической крови, так и в участках измененной и нормальной кожи больных псориазом. Выявлены изменения различных компонентов гуморального звена иммунной системы.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом ФПК и ПК. Моб.тел.: +375 (29) 816-99-27 – Адаменко Геннадий Петрович.*

С тех пор, как было показано участие цитокинового звена иммунной системы в обеспечении развития регуляторных и гуморальных иммунопатологических процессов, возник вопрос о роли этих медиаторов в патогенезе заболеваний человека. В последнее время активно изучалась роль цитокинов при заболеваниях с воспалительным (инфекционным и неинфекционным) патогенетическим компонентом развития и течения. Это позволило сформировать два класса цитокинов с про- и противовоспалительной активностью [8]. Дальнейшие исследования показали, что активность цитокинов распространяется не только на иммунокомпетентные клетки, клетки воспаления, но и на другие клетки различных органов и тканей организма [5, 11, 12]. Установлена определенная корреляционная связь между про- и противовоспалительными цитокинами не только по времени их активности, но и по способности оказывать нейтрализующее действие друг на друга [8, 10].

Целью данного исследования явилось изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов при псориазе и связи цитокинов с активностью дерматологического патологического процесса.

Методы

Под наблюдением находилось 57 больных с распространенным псориазом и 20 здоровых лиц (контрольная группа). Диагноз заболевания выставлялся на основании клинического, дерматологического и лабораторного исследования пациентов. Дерматологический статус при обострении проявлялся характерными псориатическими поражениями эпидермиса и явлениями воспаления кожи. В большинстве случаев дерматологические изменения имели сливной характер течения и наблюдались на кожных покровах рук, спины, груди и живота. В стадии клинической ремиссии заболевания, после рационального местного и общего лечения, выраженность изменений на коже угасала, отмечалась ограниченность их размеров и наблюдалось обратное развитие, отсутствовало появление новых псориатических поражений кожи.

Уровень цитокинов в сыворотке крови обследуемых определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на хемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Simens Diagnostics США) с применением соответствующих аналитических наборов (тест-систем).

Количество лейкоцитов, процентное и абсолютное содержание различных морфологических популяций этих клеток в периферической крови определяли в стандартном общем анализе крови, окраску мазков крови производили по методу Поппенгейма.

Внутрилабораторную оценку качества лабораторных исследований проводили по критериям воспроизводимости и коэффициенту корреляции.

Обработка полученных результатов была проведена с помощью пакета статистических программ SPSS 115, результаты представлены как среднее значение (M) ± стандартная ошибка (m). Для определения статистической значимости использовали критерий Стьюдента, различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования установлено, что у здоровых людей (контрольная группа) значения изученных цитокинов находились в пределах измерений нормальных показателей, представленных в инструкциях фирмы-изготовителя тест-систем. После проведения внутрилабораторного контроля качества этих исследований, значения коэффициента вариации колебались от 7,5 до 12,5%, что указывает на достоверность аналитического этапа лабораторного исследования.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что у больных псориазом в стадии обострения заболевания показатели уровня изученных цитокинов характеризовались разнонаправленным проявлением. Наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение содержания в крови фактора некроза опухоли

(ФНО). В то время как со стороны интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) выявлено резкое повышение уровня в сыворотке крови. Между тем содержание противовоспалительного цитокина – интерлейкина-10 (ИЛ-10) не подвергалось значимым изменениям по сравнению с данными, полученными в контрольной группе (табл. 1).

Следующим этапом исследования явилось изучение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови тех же больных после лечения, в стадии клинической ремиссии заболевания. Полученные результаты представлены в таблице 1. Из представленных данных видно, что уровень ФНО несколько повышен по сравнению с содержанием этого цитокина в сыворотке крови обследованных пациентов в стадии обострения заболевания (до лечения). Однако такое увеличение ФНО не достигло значений, полученных в контрольной группе.

Со стороны других противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) наблюдается достоверное ($p<0,05$) снижение по сравнению с данными во время обострения заболевания (до лечения). Тем не менее содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 оставалось высоким ($p<0,05$) относительно значений полученных в контрольной группе.

У пациентов в стадии клинической ремиссии заболевания (после лечения) установлено достоверное ($p<0,05$) увеличение ИЛ-10 по отношению к данным у больных псориазом до лечения и у обследуемых контрольной группы.

Несколько иные результаты уровней про- и противовоспалительных цитокинов были получены при более детальном анализе содержания лимфоцитов в периферической крови (до лечения) у больных псориазом в стадии обострения заболевания (табл. 2).

Оказалось, что у пациентов с содержанием лимфоцитов в периферической крови от 40,8% до 56,7% (группа 1) уровень ИЛ-6 был более высоким по сравнению с содержанием этого цитокина у больных с лимфоцитами от 18,7% до 26,8% в периферической крови (группа 2). Противоположная картина наблюдалась в отношении ИЛ-8. Его содержание меньшим было у пациентов группы 1 и значительно увеличивалось в группе 2.

Не обнаружено значительных колебаний в содержании ФНО и ИЛ-10 в группах 1 и 2 у обследуемых пациентов. Здесь также необходимо отметить, что в стадии клинической ремиссии заболевания (после лечения) количество лимфоцитов в периферической крови значительным колебаниям не подвергалось и варьировало от 23,6 до 27,3%.

Результаты настоящих исследований свидетельствуют об участии цитокинового звена иммунной системы в патологических изменениях в коже при псориазе, что было обнаружено и при других заболеваниях [1, 10].

Основным итогом наших исследований являются данные, свидетельствующие о важной и неоднозначной роли про- и

Таблица 1

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных псориазом

Показатель (пг/мл)	Больные псориазом		Контрольная группа
	До лечения	После лечения	
Фактор некроза опухоли (ФНО)	0,13±0,06*	2,3±0,7*	7,37±1,51
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	34,5±3,1*	23,3±1,7*	8,7±1,2
Интерлейкин 8 (ИЛ-8)	32,1±2,6*	22,3±2,0*	10,0±2,31
Интерлейкин 10 (ИЛ-10)	10,7±1,6	27,0±3,1*	12,1±1.3

Примечание: * - различие достоверно ($p<0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы.

Таблица 2

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов у больных псориазом с различными уровнями лимфоцитов в периферической крови

Показатель (пг/мл)	Обследуемые	
	Группа 1	Группа 2
Фактор некроза опухоли (ФНО)	0,15±0,04	0,16±0,07
Интерлейкин 6 (ИЛ-6)	52,5±3,7*	29,2±2,4
Интерлейкин 8 (ИЛ-8)	28,4±2,3*	63,4±4,2
Интерлейкин 10 (ИЛ-10)	12,6±1,3	10,9±1,7

Примечание: группа 1 – больные псориазом с содержанием лимфоцитов в периферической крови от 40,8% до 56,7%; группа 2 – больные псориазом с содержанием лимфоцитов в периферической крови от 18,7% до 26,8%; * - различие достоверно ($p<0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы.

противовоспалительных цитокинов в клиническом течении дерматологических изменений при псориазе. Прежде всего, показана сопряженность между выраженностью дерматологических изменений в стадии обострения псориаза со значительным повышением уровня ИЛ-6 и ИЛ-8. Это можно рассматривать с нескольких позиций. Во-первых, участие этих медиаторов в иммуновоспалительном процессе в коже при псориазе, что показано при других заболеваниях [3]. Во-вторых, высокое содержание ИЛ-6 позволяет принять во внимание его участие в механизмах пролиферативного воспаления в коже. В-третьих, увеличение ИЛ-6 и ИЛ-8, по-видимому, является отражением универсального механизма, направленного на ограничение иммуновоспалительной реакции в пределах кожи.

Исходя из биологических свойств ИЛ-8 (продукция на ранних стадиях экссудативно-деструктивного воспаления и обеспечение мобилизации нейтрофильных лейкоцитов в очаг тканевого воспаления) можно расценивать его повышение при псориазе как фактор хемотактической воспалительной инфильтрации в коже.

Изложенные позиции также поддерживаются особенностями повышения содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных псориазом в стадии клинического обострения, в зависимости от содержания лимфоцитов в периферической крови (табл. 2). Сохранение повышенного содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 крови больных псориазом в стадии клинической ремиссии заболевания является аргументом в пользу значимой роли этих цитокинов как факторов, обеспечивающих пролонгирование патофизиологических процессов пролиферации, и различных вариантов иммуновоспалительных реакций.

Важным результатом работы представляются данные о снижении уровня ФНО в сыворотке крови больных псориазом. С учетом важности этого цитокина в механизмах апоптоза клетки можно сделать ряд интересных заключений о роли апоптоза при псориазе.

Считается, что патологический апоптоз является одним из биологических процессов, характерных для эпидермиса кожи. Поэтому можно предполагать участие ФНО в механизмах реализации этого цитологического феномена и при псориазе. Дефицит этого медиатора сопряжен с нарушением физиологического апоптоза эпидермиса и его гиперпролиферацией и гиперплазией. С другой стороны, можно полагать, что при псориазе в крови повышается содержание растворимой формы лиганд ФНО, что приводит к образованию комплекса между лигандом и ФНО и последующему снижению ФНО.

Изучение динамики уровня ИЛ-10 в различные стадии клинического течения псориаза выявило его противовоспалительный характер действия, что обнаруживается и при других заболеваниях [3].

Заключение

Таким образом, можно предполагать, что развитие патологических изменений при псориазе определяется не только наличием очагов нарушенной дифференцировки эпидермиса, экссудативно-деструктивного и пролиферативного воспаления, а комплексом и других дополнительных факторов. Не исключено, что дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов системного и местного генеза может принимать участие в такой патологии. С одной стороны, дефицит ФНО как фактора клеточного апоптоза может обеспечить ингибицию физиологического апоптоза клеток эпидермиса кожи. В то время как повышение содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 обеспечивает их участие в различных вариантах воспалительных реакций кожи. Это может послужить основанием для использования цитокинов (рекомбинантного ФНО - Альнорина) или их ингибиторов в качестве терапевтических средств при лечении псориаза.

Сохранение повышенного содержания ИЛ-6 и ИЛ-8 крови больных псориазом в стадии клинической ремиссии заболевания является аргументом в пользу значимой роли этих цитокинов как факторов, обеспечивающих пролонгирование патофизиологических процессов пролиферации, и различных вариантов иммуновоспалительных реакций.

Литература

1. Иммунные механизмы псориаза: новые стратегии биологической терапии / А.А. Кубанова [и др.] // Весн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35–47.
2. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции / Ю.С. Бутов [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 10–13.
3. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания / Н.И. Ильина / Рос. аллергол. журн. – 2010. – № 2. – С. 54-57.
4. Нарушения липидного обмена при псориатической болезни / Е.В. Фалько, Б.С. Хышиктуев // Дальневост. мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 118–122.
5. Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами / Т. В. Копытова [и др.] // Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врач. косметологии. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 10–13.
6. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псориазом на фоне иммуномодулирующей терапии / В. А. Охлопков [и др.] // Весн. дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 33–39.
7. Продукция цитокинов в сыворотке крови и моче пациентов псориазом / Бельтюкова А.С. [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 364–365.
8. Псориаз: коморбидности и комедикации / Н. Кочергин [и др.] // Врач. – 2009. – № 5. – С. 15–20.
9. Системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты как индикаторы активности пролиферации кератиноцитов при псориазе / Р. А. Грашин [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 1. – С. 18–24.
10. Современные представления об участии кожи в иммунных процессах / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Весн. дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39–46.
11. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в коже больных псориазом / А.С. Бельтюкова [и др.] // Мед. иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4-5. – С. 337–346.
12. Expression of genes of chemokines and their receptors in patients with psoriasis / A.S. Beltyukova, K.A. Sysoev // Сб. науч. тр. 8th John Humphrey Advanced Summer Programme in Immunology. – Moscow, 2007. – P. 8.

Поступила 05.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Адаменко Г.П. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»,
Тихон Т.В. – старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»,
Скребло Е.И. - старший преподаватель, зав. курсом ФПК и ПК кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»,
Головко Е.С. - старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».

© ТЕТЮЕВ А.М., КУЛИНЧИК Н.И., 2013

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ОЦЕНКИ ПСИХОГЕННО ВОЗНИКШИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОТЕРПЕВШИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ)

ТЕТЮЕВ А.М.*, КУЛИНЧИК Н.И.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**
*Управление по Могилевской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз***

Резюме. Проблема оценки степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства у потерпевших является одной из наименее изученных областей судебно-медицинской экспертизы живых лиц. Согласно современному состоянию науки, считается допустимой квалификация психических расстройств у потерпевших в качестве легких или менее тяжких телесных повреждений с учетом длительности расстройства здоровья или процента стойкой утраты трудоспособности. Авторами статьи предложен аналитический обзор правовых принципов, методологии и порядка производства подобных экспертиз. Отмечено, что использование заключений подобного рода комплексных судебных медико-психиатрических экспертиз имеет большое значение для органов правосудия, способствуя более полной правовой квалификации действий обвиняемых, установлению их виновности и ущерба, нанесенного потерпевшему. В настоящее время назрела необходимость разработать нормативные положения Государственной службы медицинских судебных экспертиз, позволяющие квалифицировать психогенно возникшие в посткриминальном периоде психические расстройства у потерпевших в качестве телесных повреждений.

Ключевые слова: телесное повреждение, психическое расстройство, судебно-медицинская экспертиза.

Abstract. The problem of assessing the severity of injuries in the form of mental disorder in the victims is one of the least studied areas related to forensic medical examination of persons alive. According to the present state of science it is considered acceptable to qualify mental disorders of the victims as mild or less grievous injuries depending on the duration of health disorder or percentage of permanent disability. The authors of this article propose an analytical review of the legal principles, methodology and procedures of conducting such examinations. It is noted that the use of the conclusions of such complex forensic medical psychiatric examinations is important for the justice authorities promoting more comprehensive legal qualification of the accused persons' actions, the establishment of their guilt, and the damage inflicted on the victim. Currently, there is a need to elaborate the regulations of the State service of forensic medical examinations enabling the qualification of mental disorders psychogenically developed at the postcriminal period as bodily injuries of the victim.

Key words: bodily injury, mental disorder, forensic medical examination.

Оценка степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства является одним из наименее изученных разделов судебно-медицинской экспертизы характера и степени тяжести телесных повреждений как в Республике Беларусь, так и в странах постсоветского пространства.

Цель данного обзора – проанализировать современное состояние вопроса оценки степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства и представить результаты со-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра судебной медицины. Тел.моб.: +375 (29) 368-18-01, e-mail: atetyuev@gmail.com – Тетюев Андрей Михайлович.*

временных исследований по данному вопросу.

«Душевная болезнь» как уголовно-процессуальное явление

Анализ литературных данных показывает, что в целом на протяжении XX столетия, вплоть до начала 90-х годов, «душевная болезнь», с одной стороны признавалась как уголовно-процесессуальное явление, а с другой стороны, подход к использованию данного понятия был излишне однобоким и, по словам Ю.Л. Метелицы, создавалось стойкое впечатление, что «из-за неопределенности понятия было налицо стремление юристов максимально сузить круг относящихся сюда психических расстройств», в качестве которых могли выступать лишь травматическое слабоумие (деменция) и травматическая эпилепсия [1].

В работах конца XIX – начала XX века данная проблема обычно обозначалась как «причинение душевной болезни» и рассматривалась либо в качестве самостоятельного раздела в руководствах по судебной психиатрии (Krafft-Ebing, 1895), либо (и чаще всего) органично и естественно вписывалась в судебно-медицинскую проблематику, дополняя разделы судебной медицины, посвященные определению тяжести телесных повреждений (E. Hofman 1891, 1933). Следует особо подчеркнуть, что действовавшее в тот период уголовное законодательство в странах с романо-германской системой права уже содержало специальные нормы, предусматривающие ответственность за «причинение повреждения в умственных способностях» (Россия), или «причинение умственного расстройства» (Германия). При этом круг психических расстройств, которые могут явиться следствием телесных повреждений, законодательно определен не был [1, 2].

С конца 70-х годов XX века в проблеме оценки степени тяжести телесных повреждений, повлекших психические расстройства, одним из центральных вопросов стал вопрос о трактовке понятия «душевная болезнь» применительно к статье о тяжких телесных повреждениях. Это было обусловлено тем, что действовавшими в то время «Правилами судебно-медицинского определения степени тяжести телесных повреждений» (Приказ №1208 от 11.12.1978 МЗ СССР) «душевная болезнь» была введена в качестве самостоятельного квалифицирующего признака тяжких повреждений. При этом следует особо подчеркнуть, что, несмотря на неопределенность содержания этого понятия во все времена, каких-либо более или менее конкретных нормативно закрепленных его определений не было и нет вплоть до настоящего времени. В этой связи представляет интерес определение, данное в «Курсе советского уголовного права» (1971), где под «душевной болезнью» подразумевалось «расстройство психических способностей человека в форме травматического слабоумия, травматической эпилепсии и других серьезных заболеваний». Приведенное определение не было чем-то новым, а, наоборот, так же, как и в начале века, тяготело к трактовке «душевной болезни» как исключительно травматически обусловленного поражения психики.

Психическое расстройство как квалифицирующий признак степени тяжести телесного повреждения

Согласно действующему законодательству, любое психическое расстройство (психическая болезнь – в трактовке ст. 147 УК Республики Беларусь), независимо от его глубины и продолжительности, должно квалифицироваться как «тяжкое телесное повреждение», т.к. в тех статьях Уголовного кодекса, где говорится о телесных повреждениях меньшей тяжести (ст.ст. 149, 153), психическое расстройство не фигурирует [3, 4]. Между тем, это противоречит данным современной психиатрии и Международной классификации психических расстройств (МКБ-10), где под психическим расстройством понимается любое по глубине поражение и продолжительности болезненное состояние психики — от наиболее тяжелых до самых незначительных, от хронических до кратковременных забо-

леваний [5]. Дифференцированная оценка последствий преступления против психического здоровья потерпевшего имеет большое значение для органов правосудия, способствуя правовой квалификации действий обвиняемых, установлению их виновности и ущерба, нанесенного потерпевшему. Хотя «психическое расстройство» и не является квалифицирующим признаком «легких» и «менее тяжких» телесных повреждений, однако начиная с середины 80-х годов XX века и до настоящего времени стабильно существует практика квалификации отдельных видов психических расстройств как «легких» и «менее тяжких» телесных повреждений. Данная практика официально поддерживается на территории постсоветского пространства и «прописывается» в руководствах по судебной психиатрии как принцип действия. Так, еще в «Руководстве по судебной психиатрии» под редакцией академика АМН СССР Г.В. Морозова (1988) отмечено, что «у потерпевших… нередко развиваются реактивные состояния. При этом проводится комплексная судебно-медицинская и судебно-психиатрическая экспертиза. Судебные психиатры отвечают на вопрос о связи психического расстройства у потерпевшего с психической травмой и о прогнозе болезненного состояния. При оценке степени тяжести повреждения судебные медики должны (выделено авторами) использовать категории, предусмотренные Уголовным Кодексом (легкие, менее тяжкие, тяжкие телесные повреждения)…» [6].

Согласно действующим в нашей стране нормативным актам по производству медицинских судебных экспертиз, диагностику психического расстройства, установление причинно-следственной связи его с имевшим место внешним воздействием осуществляет судебно-психиатрическая (психолого-психиатрическая, психолого-сексолого-психиатрическая) экспертиза, а определение степени тяжести телесных повреждений, вызванных диагностированным психическим расстройством, – комплексная судебная медико-психиатрическая экспертиза.

Современные методологические принципы определения степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства

Согласно мнению большинства российских исследователей, в настоящее время наиболее оптимальными для определения степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства являются основные методологические принципы оценки, разработанные Ю.Л. Метелицей, в основе которых лежит единство медицинского и юридического критериев [1, 7]. При этом медицинский критерий представляет собой широкий круг психических расстройств, описанных в МКБ-10, имеющих прямую причинно-следственную связь с совершенным в отношении потерпевшего правонарушением.

Останавливаясь на вопросе о причинно-следственной связи, необходимо отметить, что она является обязательной составляющей при установлении степени тяжести любого телесного повреждения в форме психического расстройства. Именно поэтому, как отмечает А.А. Ткаченко, в случае диагностирования у потерпевшего психического расстройства особое значение приобретает его этиология [2, 8]. При этом автор разделяет все психические расстройства на 3 группы. К первой группе он относит психические расстройства, которые по механизму своего возникновения не могут вызываться действиями человека (врожденное или старческое слабоумие), ко второй группе – психические расстройства, причины которых неизвестны (шизофрения), к третьей – те психические расстройства, которые могут быть вызваны действиями человека [2]. В качестве квалифицирующих признаков рекомендуется использовать степень опасности психического расстройства для самого потерпевшего или для окружающих, исходы и последствия причиненного психического расстройства, а так же его продолжительность [9].

По мнению Н.Б. Морозовой, заключение о степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства

(в российском варианте – «вред здоровью») следует выносить с учетом ретроспективной, презентальной и прогностической оценок психического состояния потерпевших при достаточных объективных данных об их психическом состоянии до криминальной ситуации на основе изучения динамики психического расстройства и с привлечением при необходимости специалистов смежных специальностей [10].

Т.П. Печерникова, Т.А. Смирнова, Н.В. Бутылина и др. (2006) предлагают использовать следующий алгоритм определения степени тяжести «вреда здоровью» [9]. На первом этапе необходимо определить наличие у потерпевшего психического расстройства, его нозологическую принадлежность, стойкость или обратимость психопатологических проявлений. На втором этапе необходимо проанализировать факторы, влияющие на возникновение и развитие диагностированного психического расстройства. На этом этапе авторы рекомендуют исследовать также особенности криминальной ситуации как психотравмирующей, характер физических повреждений у потерпевшего, его психическое и общее состояние до совершенных против него преступных действий, индивидуально-психологические и возрастные особенности личности. В этой связи авторы ссылаются на проведенные ранее исследования (C.S. Fullerton et al, 1994), в которых убедительно доказано, что в возникновении и течении посттравматических стрессовых состояний большую роль играют «предикторы персональной уязвимости» — возрастные, индивидуально-психологические личностные особенности, состояние физического и психического здоровья до психотравмы, а также выраженность облигатного повреждающего фактора (интоксикация, физическая травма и т.д.). На третьем этапе необходимо установить связь между возникшим психическим расстройством и фактором, повлекшим его. При этом авторы обращают внимание на необходимость внимательного анализа и избежание ошибок на этом этапе, т. к. заболевание могло начаться раньше причиненного повреждения или после него (под воздействием аналогичных, но не связанных с настоящим уголовным делом факторов), а также на выявление случаев, когда повреждение могло способствовать лишь очередному обострению хронического психического расстройства либо утяжелению его течения. На четвертом этапе происходит собственно оценка степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства («вреда здоровью») в соответствии с его квалифицирующим признаком [9]. Для этого вначале решается вопрос о возможности использования признака опасности для жизни, наличие которого является основанием для вывода о тяжких телесных повреждениях. Критерий опасности для жизни наиболее целесообразно применять в тех случаях, когда психические нарушения выступают не единственным признаком последствий полученных повреждений, а сочетаются с повреждениями внутренних органов травматического, токсического генеза. При этом, утверждают авторы, у потерпевших в таких случаях на ранних этапах последствий травмы могут выявляться глубокие и стойкие нарушения сознания с развитием ступорозных и коматозных состояний, что свидетельствует о наличии признаков, опасных для жизни. Критерий опасности для жизни рекомендуется использовать и при острой реакции на стресс у потерпевших с возникновением суицидоопасных состояний с аутоагрессивными действиями, т. к. порой указанные состояния могут сопровождаться тяжелыми травматическими повреждениями, а иногда и смертью потерпевшего. В случаях возникновения у потерпевших в результате совершения в отношении них криминальных действий хронических психических расстройств дифицитарного или психотического уровня с галлюцинаторно-параноидным, маниакальным, депрессивным, паранойяльным синдромами, пароксизмальными состояниями в виде эпилептиформных припадков, а также деменции или стойких, необратимых изменений личности, такие состояния должны квалифицироваться как тяжкие телесные повреждения по исходу и послед-

ствиям. При оценке непродолжительных психических расстройств психотического уровня (психогенных психозов) рекомендуется в первую очередь учитывать наличие в клинической картине заболевания фактов «неправильного» и «неадекватного» поведения в рамках этих расстройств, которые могут нередко обусловить опасность подэкспертного для себя или окружающих. В таких случаях целесообразно, несмотря на обратимый характер психопатологической симптоматики и относительно непродолжительный период расстройства здоровья (чаще менее 3-х недель) с последующим восстановлением трудоспособности, квалифицировать их по критерию опасности для жизни как тяжкие телесные повреждения. Временные психические расстройства психотического характера без явных признаков «беспомощного состояния» либо «угрожающего поведения», а также психические расстройства непсихотического уровня, относящиеся к категории «Реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации» длительностью более 3-х недель должны быть оценены по признаку длительности расстройства здоровья как менее тяжкие телесные повреждения. Временные психические расстройства непсихотического уровня длительностью менее 3 недель следует расценивать как легкие телесные повреждения. При психических расстройствах как последствиях криминальной ситуации у малолетних и несовершеннолетних потерпевших необходимо направить экспертное исследование на выявление непосредственно психического расстройства и возможных психосексуальных нарушений [11].

При всех психических расстройствах для определения степени тяжести телесных повреждений в форме психического расстройства требуется достаточно внимательное исследование личности потерпевшего, анализ его медицинской документации и уровня социального функционирования как до криминальной ситуации, так и после, что в ряде случаев предполагает назначение повторного освидетельствования «по выходу из болезненного состояния», что не противоречит существующим нормативным актам и давно используется при производстве судебно-медицинских экспертиз живых лиц на предмет определения степени тяжести телесных повреждений [12].

Нами были проанализированы случаи проведения комплексных медико-психиатрических экспертиз у потерпевших на территории Могилевской области в период с 2004 года по 2011 год. За указанный период времени в Управлении по Могилевской области ГС МСЭ было проведено 365 судебно-психиатрических (в том числе и комплексных) экспертиз потерпевших. Из них в 55 случаях был поставлен вопрос о наличии у потерпевшего психического расстройства, возникшего в результате совершенного против него противоправного действия. При этом в 47 случаях ответ на вопрос был положительным. В 17 случаях был поставлен вопрос о степени тяжести телесных повреждений с необходимостью оценки в качестве последних психогенновозникшие психические расстройства. Однако, как показывает практика, количество лиц, направляемых на подобного рода экспертизу, ничтожно мало по сравнению с реальным количеством лиц, признанных потерпевшими от агрессивных (в том числе и сексуальных) преступных действий, которые являются мощнейшей психотравмирующей ситуацией и практически в каждом случае в большей или меньшей степени отражаются на психическом функционировании человека. Данное обстоятельство свидетельствует о недостаточном значении, которое придается психическому здоровью ранее психически здорового потерпевшего в условиях судебно-следственного разбирательства.

Кроме того, как видно из «постановлений…» о назначении экспертиз на предмет установления психического расстройства как последствия ситуации правонарушения, практически половина из них обосновывалась фактами «учетности» в психиатрических учреждениях и наличием «травмы головы» еще до криминальной ситуации, «малолетним возрастом» подэкспертного, что не имеет ничего общего с установлением психического расстройства как квалифицирующего признака телесных повреждений.

Таким образом, как показывает проведенный анализ литературных данных, касающихся предмета квалификации психического расстройства с точки зрения степени тяжести телесных повреждений, эта проблема к настоящему времени уже не является «неопределенной» либо «теоретически не отработанной». И хотя она требует «дальнейших исследований», но уже не только применительно к расширению «теоретических знаний», но, в первую очередь к максимальному адаптированию для практического использования. Подводя итог, считаем целесообразным разработать нормативные положения Государственной службы медицинских судебных экспертиз, позволяющие квалифицировать психогенно возникшие в посткриминальном периоде психические расстройства у потерпевших в качестве телесных повреждений, что исходит из современных научных знаний, отвечает потребностям органов предварительного следствия и суда, а также поддерживает принцип максимальной защиты прав потерпевших.

Литература

1. Метелица, Ю.Л. Судебно-психиатрическая экспертиза потерпевших / Ю.Л. Метелица. – М.: Юридическая литература, 1990. – 208 с.
2. Ткаченко, А.А. Судебная психиатрия. Консультирование адвокатов / А.А. Ткаченко. – М.: Логос, 2004. – 384 с.
3. Уголовный кодекс Республики Беларусь: принят Палатой представителей 2 июня 1999 г.; одобр. Советом Респ. 24 июня 1999 г.: текст Кодекса по состоянию на 13 июля 2012 г. // Консультант Плюс: Беларусь. Технология Проф [Электронный ресурс] / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2012.
4. Уголовно-процессуальный кодекс Республики Беларусь: принят Палатой представителей 24 июня 1999 г.; одобр. Советом Респ. 30 июня 1999 г.: текст Кодекса по состоянию на 13 июля 2012 г. // Консультант Плюс: Беларусь. Технология Проф [Электронный ресурс] / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2012.
5. Международная классификация болезней: МКБ – 10: Глава 5. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. - СПб, 1994.
6. Судебная психиатрия: Руководство для врачей / под. ред. академика Г.В. Морозова. - М.: Медицина, 1988. – 400 с.
7. Светлаков, А.В. Психические расстройства как квалифицирующий признак тяжкого вреда здоровью / А.В. Светлаков, А.А. Андрусенко: материалы 14-го съезда психиатров России, 15-18 нояб. 2005 г. – М., 2005. - С. 316-317.
8. Ткаченко, А.А. Правовые и методические основы «Заключения судебно-психиатрического эксперта (комиссии судебно-психиатрических экспертов)» / А.А. Ткаченко // Пособие для врачей. – М., 2006. – 64 с.
9. Печерникова, Т.П. Жертвы агрессивных преступлений: психическое расстройство как следствие насилия (психопатологический, психологический и судебно-психиатрический аспекты) / Т.П. Печерникова, Т.А. Смирнова, Н.В Бутылина // Агрессия и психические расстройства / Под. ред. академика РАМН Т.Б. Дмитриевой, проф. Б.В. Шостаковича. - М.:ГНЦС и СП, 2006. – Т.1. – С. 351-370.
10. Морозова, Н.Б. Психические расстройства у несовершеннолетних потерпевших – жертв сексуального насилия (клиника, возрастные особенности, судебно-психиатрическое значение): Автореф. дис... докт. мед. наук: 14.00.18 / Н.Б. Морозова. – М., 1999. – 48 с.
11. Шаихова, Б.З. Судебно-психиатрическая экспертиза малолетних потерпевших: автореф. дис… канд. мед. наук: 14.00.18 / Б.З. Шаихова. – М., 1993. – 25 с.
12. Кудрявцев, И.А. Комплексная судебная психолого-психиатрическая экспертиза / И.А.Кудрявцев. – М., 1999. – 495 с.
13. Агрессия и психические расстройства / под. ред. академика РАМН Т.Б. Дмитриевой, проф. Б.В. Шостаковича.- М.: ГНЦС и СП им. В.П. Сербского, 2006. — Т.2. – 196 с.

Поступила 11.02.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Тетюев А.М. - к.м.н., доцент кафедры судебной медицины УО «ВГМУ»,
Кулинчик Н.И. – начальник Управления по Могилевской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

КОРРЕЛЯТЫ СУИЦИДАЛЬНЫХ ПОПЫТОК

ДУКОРСКИЙ В.В.*, БАЛАШОВ А.Д.*, ТЕТЮЕВ А.М.**

*Управление по Могилевской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз**
*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»***

Резюме. Исследованы социальные и психопатологические корреляты парасуицидов, совершенных в Гомельской области в 2009-2010 гг. Проведено сплошное психиатрическое исследование 443 лиц, совершивших суицидальные попытки и госпитализированных Гомельскую областную клиническую психиатрическую больницу. Проанализировано 443 попытки самоубийства (244 мужчин и 199 женщин). К группе риска совершения суицидальной попытки относятся мужчины и женщины в возрасте 18-29 лет. Семейный конфликт является основным триггером парасуицида как для мужчин, так и для женщин. Острая и хроническая алкогольная интоксикация является коррелятом преимущественно мужского парасуицида. Полученные данные могут быть полезными при разработке и реализации стратегии профилактики суицидального поведения. Важными аспектами стратегии профилактики суицидального поведения представляется совершенствование психотерапевтической помощи населению, а также мероприятия, направленные на снижение уровня потребления алкоголя.

Ключевые слова: парасуицид, социальные и психопатологические корреляты, Гомельская область.

Abstract. Social and psychopathological correlates of parasuicides committed in Gomel region in 2009–2010 were investigated. The overall psychiatric study of 443 persons who had attempted suicide and had been admitted to the Gomel regional clinical psychiatric hospital was conducted. The analysis of 443 suicidal attempts (244 men and 199 women) was made. Men and women aged 18-29 years were considered as a group running the risk of suicide commitment. Family conflict is the main trigger of parasuicide for both men and women. Acute and chronic alcohol intoxication is a correlate of predominantly male parasuicide. The obtained data can be useful in the development and implementation of strategies for the prevention of suicidal behaviour. The improvement of the psychotherapeutic service as well as measures aimed at the decrease of alcohol consumption level seem to be the important aspects of the preventive strategy of suicidal behaviour.

Key words: parasuicide, social and psychopathological correlates, Gomel region.

Феномен суицидальной попытки (парасуицида) является актуальной проблемой суицидологии. Парасуицид определяется как нефатальная суицидальная попытка вне зависимости от интенций человека, предпринявшего ее [1, 2]. Согласно данному определению, парасуицид включает незавершенный по каким-то причинам суицид, а также суицидальные попытки, носящие по своей природе манипуляционный характер. Парасуицид является наиболее значительным фактором риска завершенного суицида, поскольку во многих случаях суициду предшествует серия суицидальных попыток [3, 4]. В то же время из-за недостатка национальных и международных статистических данных о суицидальных попытках наши знания о масштабах этой проблемы остаются фрагментарными. В середине 1980-х годов Европейским реги-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра судебной медицины. Тел.моб.: +375 (29) 368-18-01, e-mail: atetyuev@gmail.com – Тетюев Андрей Михайлович.*

ональным бюро ВОЗ было инициировано многоцентровое исследование парасуицидов. Согласно результатам исследования, в котором участвовало 16 центров из 13 стран, уровень парасуицидов среди мужчин колеблется от 61 до 414 на 100 тысяч населения, в то время как среди женщин этот показатель варьирует от 95 до 595 на 100 тысяч населения [5].

В рамках Европейского многоцентрового исследования была предпринята попытка установить социальные и личностные характеристики, которые являются предикторами суицидального поведения. Оказалось, что уровень парасуицидов положительно коррелирует с уровнем разводов [6]. Вместе с тем не было обнаружено какой-либо связи между уровнем парасуицидов и такими социально-эпидемиологическими характеристиками, как уровень безработицы, уровень доходов на душу населения, уровень общей смертности, уровень преступности, уровень потребления алкоголя на душу населения. Тем не менее, в одном из исследований было показано, что уровень парасуицидов отрицательно коррелирует с социально-экономическим статусом [3]. Другими важными коррелятами парасуицида являются безработица и психические расстройства, в особенности депрессия [4, 7, 8] и алкогольная зависимость [9]. В среднем, около 50% лиц, совершивших парасуицид, пытались покончить жизнь самоубийством ранее [2].

Несмотря на чрезвычайную актуальность проблемы, в отечественной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные изучению социально-эпидемиологических коррелятов парасуицида [10, 11]. В частности, мониторинг суицидальной активности в г. Минске показал, что среди парасуицидентов преобладают женщины (58,4% в 2005 г. и 53% в 2006 г.) в возрасте 20-39 лет (63% в 2005 г. и 64,4% в 2006 г.). Основным способом парасуицида является медикаментозное отравление (33,8% от числа совершенных парасуицидов в 2005 г. и 30% – в 2006 г.) [11].

Актуальной задачей современных белорусских исследований в области суицидологии является изучение социально-эпидемиологических коррелятов парасуицида среди населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС и проживающего на радиоактивно заряженной территории. На основании анализа клинико-эпидемиологических и психометрических данных отечественными исследователями была показана тесная связь между стрессогенными условиями проживания и ухудшением состояния здоровья населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории [12]. Причем стресс и фрустрация, вызванные проблемами психосоциального характера, являются более патогенными факторами, нежели собственно фактор радиационного загрязнения. Экстремальные условия проживания в условиях хронического стресса истощают адаптационные ресурсы населения, что приводит к росту распространенности нервно-психической (неврозы, аффективные расстройства, алкоголизм) и психосоматической патологии, а также к нарушению социального функционирования, проявляющегося затруднением межличностной коммуникации и асоциальному поведению. Характерно, что неблагоприятные психосоциальные факторы, в том числе и фактор субъективного восприятия радиационной опасности, оказывают свое патогенное влияние даже спустя много лет после аварии [12]. Учитывая то, что высокий уровень стресса и фрустрации может повышать суицидогенный потенциал, представляется актуальным изучение особенностей суицидального поведения среди населения, проживающего на загрязненных территориях.

Целью настоящего исследования была оценка социально-эпидемиологических и психопатологических характеристик лиц, совершивших суицидальные попытки в Гомельской области, и разработка путей профилактики парасуицидального поведения.

В задачи исследования входило: 1) изучить социально-эпидемиологические и психопатологические характеристики лиц,

совершивших суицид и парасуицид; 2) наметить пути профилактики суицидального поведения лиц.

Методы

Проведено сплошное психиатрическое исследование лиц, совершивших суицидальные попытки и госпитализированных в УЗ «Гомельская областная клиническая психиатрическая больница». Данные были взяты из медицинских карт стационарного больного за период с января 2009 по июль 2010 года. Изучению подлежали такие сведения о пациенте, как пол, возраст, место жительства, способ совершения суицидальной попытки, кратность, диагноз, который был установлен парасуициденту, мотив совершения суицидальной попытки, наличие либо отсутствие алкогольного опьянения и др. Всего в исследование было включено 443 попытки самоубийства (244 мужчин и 199 женщин). Следует учитывать, что направлялся на стационарное обследование только контингент лиц, который по субъективным причинам был отобран и направлен для обследования и лечения врачами соматических отделений, районными психиатрами, персоналом скорой медицинской помощи, так как какие-либо нормативные документы, которые бы регулировали настоящий вопрос, отсутствуют. Психиатрической бригадой (чаще из дома) в психбольницу было доставлено 58,19% мужчин и 60,8% женщин, из реанимационных отделений 4,09% мужчин и 7,03% женщин, из соматических отделений 37,70% мужчин и 32,1% женщин.

Исследование было про-ретроспективным когортным сравнительным. Основными методами исследования явились клинико-психопатологический, клинико-катамнестический и клинико-статистический. Различия в частотном распределении внутри признака между группами оценивали с помощью критерия Пирсона χ^2. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Среди совершивших покушение на самоубийство и проходивших в дальнейшем лечение в стационаре преобладали мужчины (χ^2=32,41; p<0,01) (соотношение мужчин и женщин 1,2:1). Преобладание мужчин среди парасуицидентов диссонирует с устоявшимися представлениями о том, что суицидальные попытки чаще совершают женщины [4].

Большинство попыток совершения суицида (57,56%) приходится на возраст 18–39 лет, причем около трети (35,44%) от всех парасуицидентов были в возрасте 18–29 лет. Распределение попыток самоубийства по возрасту среди мужчин и женщин характеризуется следующим образом: максимальное количество парасуицидов обоих полов приходится на возраст 18–29 лет (39,34% среди мужчин и 30,65% среди женщин). Следует отметить, что в возрастной группе 12–17 лет было больше женщин, чем мужчин (χ^2=21,18; p<0,05). В возрасте 50–59 лет также преобладали женщины (χ^2=27,13; p<0,01). Мужчины чаще женщин совершали суицидальные попытки в возрасте 30–39 лет (χ^2=17,54; p<0,01).

Большинство парасуицидентов являлись городскими жителями (χ^2=43,31; p<0,001). Это противоречит литературным данными, согласно которым уровень суицидальной активности выше среди сельского населения [4]. По всей видимости, это несоответствие объясняется тем, что в данном исследовании представлены не все лица, совершившие суицидальную попытку, а только те, кто проходил стационарное лечение в областном центре.

Более трети (38,52% мужчин и 35,18% женщин) совершивших покушение на собственную жизнь официально нигде не работали. Далее по многочисленности среди мужчин следовали рабочие (32,38%), а среди женщин – учащиеся и студенты (15,07%). Высокий удельный вес безработных среди парасуицидентов подтверждает литературные данные относительно того, что безработица является социальным коррелятом суицидального поведения [13].

Большинство парасуицидентов имели среднее и средне-специальное образование (χ^2=40,91; p<0,001) (72,86% женщин и 81,15% мужчин). Относительно небольшой удельный вес лиц с высшим образованием среди парасуицидентов может косвенно указывать на протективную роль образования в плане риска совершения попытки самоубийства.

По семейному положению парасуициденты разделились следующим образом: холостых мужчин было больше, чем незамужних женщин (χ^2=13,14; p<0,05). Состоящих в официальном браке женщин было больше, чем мужчин (χ^2=17,77; p<0,05). Примерно одинаковое количество (p>0,05) мужчин (8,61%) и женщин (7,54%) проживали в полном одиночестве (различия статистически незначимы; χ^2=7,03; p<0,2). В целом, отсутствие семьи и одиночество явились факторами, способствовавшими совершению суицидальной попытки (преобладание этой группы над группой замужних носит статистически достоверный характер (χ^2=29,63; p<0,01)).

Как у мужчин (29,92%), так и у женщин (25,13%) основной причиной совершения парасуицида была ссора с сожителем (табл. 1). Семейный конфликт явился мотивом покушения на самоубийство у 17,21% мужчин и 21,1% женщин. Следует отметить, что 17,38% парасуицидентов руководствовались в своих действиях галлюцинаторно-бредовыми переживаниями. По нашему мнению, эти случаи скорее следует отнести не к самоубийствам, а к несчастным случаям, поскольку эти лица вряд ли правильно понимали значение своих действий и могли руководить ими. Хотя данная точна зрения может являться предметом дискуссий, так как исходя из определения самоубийства, тяжесть психопатологических расстройств не исключает возможности намеренного ухода из жизни, в том числе и под влиянием психотических переживаний.

Острая и хроническая алкогольная интоксикация является основным поведенчески модифицируемым фактором, ассоциирующимся с суицидальной активностью [14,15]. Во время совершения суицидальной попытки большинство мужчин (57,79%) и значительная часть женщин (34,17%) находились в состоянии алко-

Таблица 1

Причины парасуицидальных попыток мужчин и женщин

Причина	Мужчины	Женщины	Уровень значимости различий
Ссора с сожителем	29,92%	25,13%	p>0,05
Семейная ссора	17,21%	21,1%	p>0,05
Депрессивные переживания	7,79%	13,57%	p<0,05
Обманы восприятия	9,43%	9,04%	p>0,05
Бредовые идеи	6,15%	10,55%	p>0,05
Тяжелое заболевание	2,46%	2,01%	p>0,05
Конфликт на работе	2,05%	1%	p>0,05
Одиночество	1,64%	1%	p>0,05
Материальное неблагополучие	0,82%	0,5%	p>0,05
Причину не раскрыли	17,21%	13,06%	p>0,05
Конфликт с милицией	2,88%	-	p<0,001
Потеря близкого человека	1,23%	1,51%	p>0,05
Ссора с друзьями	1,23%	1%	p>0,05
Конфликт с медперсоналом	-	0,5%	p>0,05

гольного опьянения (различия достоверны с группой без алкогольного опьянения (χ^2=19,08; p<0,01)). Диагноз «синдром зависимости от алкоголя» до совершения парасуицида был выставлен 47,95% мужчин и 24,1% женщинам.

С целью совершения суицидальной попытки мужчины чаще используют острые предметы (χ^2=16,21; p<0,01), в то время как женщины предпочитают использовать медикаменты (χ^2=27,11; p<0,01) (табл. 2). Чаще всего с целью самоотравления использовались нейролептики – 27,7% (43,48% из них клозапин). Далее следуют: антидепрессанты – 20,46% (88,23% из них амитриптилин), кабамазепин – 13,26%, снотворные – 6,04%, транквилизаторы – 4,83%, β-блокаторы – 4,83%, сердечные-сосудистые средства – 4,83%. Удельный вес отравлений препаратами других групп составил 18,05%.

Психиатрический диагноз чаще выставлялся женщинам (87,94%), чем мужчинам (71,72%) (χ^2=11,23; p<0,05). Распределение по диагнозам парасуицидентов было следующим: в рубрике F0 (Органические психические расстройства) было примерно одинаково (p>0,05) мужчин (8,19%) и женщин (11,05%); в рубрике F1 (Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ (исключая случаи зависимости от психоактивных веществ, которые считались отдельно) преобладали мужчины (11,06%, женщин 6,53%; p<0,05); в рубрике F2 (Шизофрения, шизотипическое и бредовые расстройства) было больше женщин (19,59%), чем мужчин (9,84%) (p<0,001), причем чаще всего (9,71% женщин и 8,57% мужчин) устанавливался диагноз «Параноидная шизофрения»); в рубрике F3 (Аффективные расстройства) преобладали (p<0,001) женщины – 8,54%, над мужчинами – 3,28%; в рубрике F4 (Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства) преобладали женщины (23,99%; мужчин 13,71% (p<0,001), причем у 21,71% женщин и у 13,14% мужчин был выставлен диагноз «Адаптационные расстройства»); в рубрике F6 (Расстройства зрелой личности и поведения у взрослых) преобладали мужчины (29,13%; женщин 10,86%; p<0,001); у 21,71% мужчин и 5,14% женщин было диагностировано «эмоционально-неустойчивое расстройство личности»; в рубрике F7 (Умственная отста-

Таблица 2

Способы совершения парасуицида

Способ	Мужчины	Женщины	Уровень значимости различий
Использование острых предметов	43,03%	26,63%	p<0,001
Отравление лекарствами	16,39%	42,21%	p<0,001
Повешение	24,18%	9,04%	p<0,001
Падение с высоты	4,92%	5,53%	p>0,05
Отравление другими средствами	3,69%	6,03%	p>0,05
Утопление	1,23%	2,01%	p>0,05
Использование бытового газа	1,23%	0,5%	p>0,05
Использование огнестрельного оружия	0,41%	-	p>0,05
Самосожжение	0,41%	-	p>0,05
Сочетание способов	0,82%	2,01%	p>0,05
Способ не уточнен	3,69%	6,03%	p>0,05

лость) соотношение мужчин и женщин статистически значимо не различалось (соответственно 5,33% и 6,53%, в большинстве случаев речь идет о легкой умственной отсталости); диагноз «Поведенческие и эмоциональные расстройства, обычно начинающиеся в детском и подростковом возрасте» (рубрика F9) был выставлен 1,64% мужчин и 3,01% женщин ($p>0,05$). На учете у нарколога состояло примерно одинаковое количество мужчин (11,47%) и женщин (8,04%) (различия незначимы $\chi^2=8,37$; $p<0,3$).

Что касается наследственной отягощенности, то злоупотребляли алкоголем близкие родственники у 15,16% мужчин и у 16,08% женщин; страдали психическим заболеванием близкие родственники у 8,61% мужчин и у 9,55% женщин; покончили жизнь самоубийством родственники у 3,69% мужчин и у 4,02% женщин (различия по каждому из перечисленных признаков не носят статистически значимого характера). Ранее высказывали намерение покончить жизнь самоубийством чаще женщины, чем мужчины ($\chi^2=12,32$; $p<0,05$). Ранее совершали суицидальные попытки с одинаковой частотой как мужчины, так и женщины ($\chi^2=7,44$; $p<0,1$).

Заключение

Результаты проведенного нами исследования выявили примерно одинаковое число совершивших парасуицид среди мужчин и женщин на изучаемой территории. Данный факт важен в связи с тем, что, по литературным данным, парасуицид является преимущественно женским феноменом. К группе риска совершения суицидальной попытки на территории Гомельской области относятся мужчины и женщины в возрасте 18-29 лет. Мужчины чаще совершали попытку суицида с помощью острых предметов, в то время как женщины чаще использовали с этой целью медикаменты. Семейный конфликт являлся основным триггером парасуицида как для мужчин, так и для женщин. Острая и хроническая алкогольная интоксикация являлась коррелятом преимущественно мужского парасуицида. Полученные данные могут быть полезными при разработке и реализации национальной стратегии профилактики суицидального поведения. Важными аспектами стратегии профилактики суицидального поведения представляется совершенствование психотерапевтической помощи населению, а также мероприятия, направленные на снижение уровня потребления алкоголя.

Литература

1. Attempted suicide among young adults: progress toward a meaningful estimate of prevalence / P.J. Meehan [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 1992. – Vol. 49. – P. 41–44.
2. Welch, S.S. A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population. / S.S. Welch // Psychiatric Services. – 2001. – Vol.52. – N 3. – P. 368–375.
3. Gunnel, D.J. Epidemiology and patterns of hospital use after parasuicide in the southwest of England / D.J. Gunnel, J. Brooks, T.J. Peters // Journal of Epidemiology and Community Health. – 1996. – Vol. 50. – P. 24–29.
4. Kessler, R.C. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Study. / R.C. Kessler, G. Borges, E.E. Walters // Archives of General Psychiatry. – 1999. – Vol. 56. – P. 617–626.
5. The WHO-EURO multicentre study: risk of parasuicide and the comparability of the areas under study / U. Bille-Brahe [et al.] // Crisis. – 1996. – Vol. 17. – N1. – P. 32–42.
6. A repetition-prediction study of European parasuicide populations: a summary of the first report from part II of the WHO/EURO Multicentre Study on Parasuicide in co-operation with the EC concerted action on attempted suicide / U. Bille-Brahe [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1997. – Vol. 95. – N2. – P. 81–86.
7. Changing patterns of self-poisoning in a UK helth district. / C. Bialas [et al.] // QIM. – 1996. – Vol. 89. – N12. – P. 839–901.
8. Mental disorders and comorbidity in attempted suicide. / K. Suominen [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1996. – Vol. 94. – P. 234–240.
9. Rossow, I. Parasuicide and use of intoxicants among Norwegian adolescents. / I. Rossow, L. Wichstrom // Suicide and Life-Threatening Behavior. – 1994. – Vol. 24. – P. 174–183.
10. Клинико-эпидемиологическое исследование суицидального поведения среди жителей г.

Минска / С.Б. Позняк [и др.] – Минск, 2001. – 14 с.
11. Игумнов, С.А. Структура и динамика суицидального и парасуицидального поведения жителей г. Минска / С.А. Игумнов, С.В. Давидовский // Психотерапия и клиническая психология. – 2008. – №4. – С. 11.
12. Бронский, В.И. Приспособительные психофизиологические механизмы и психосоматическое здоровье критических групп населения на радиоактивно загрязненных территориях / В.И. Бронский – Гомель, 1999. С. 182.
13. Platt, S. Long-term trends in parasuicide and unemployment in Edinburgh, 1968–87. / S. Platt, N. Kreitman // Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology. – 1990. – Vol. 25. – P. 56–61.
14. Разводовский, Ю.Е. Алкоголь и суициды: популяционный уровень взаимосвязи. / Ю.Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2004. N. 2. – 48–52.
15. Разводовский, Ю.Е. Острая алкогольная интоксикация как фактор риска суицида. / Ю.Е. Разводовский, В.В. Дукорский // Психиатрия. – 2008. – №2. – С. 16–19.

Поступила 01.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Дукорский В.В. - заведующий Костюковичским отделением судебно-психиатрических экспертиз,
Балашов А.Д. - заведующий отделом амбулаторных судебно-психиатрических экспертиз Управления по Могилевской области ГС МСЭ,
Тетюев А.М. - к.м.н., доцент кафедры судебной медицины УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С КАТИАЗИНОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

ИВАХНЕНКО Е.Л.*, СТРИЛЕЦ О.П.*, СТРЕЛЬНИКОВ Л.С.*, КУСТОВА С.П.**

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков, Украина***

Резюме. В данной статье отражены результаты исследования структурно-механических свойств и дисперсности масляной фазы разрабатываемого мягкого лекарственного средства с катиазином для стимуляции сперматогенеза. Доказано, что мазь эмульсионного типа «масло/вода» обладает термической и коллоидной стабильностью. Частицы масляной фазы имеют преимущественно размер от 3 до 4 мкм в диаметре. Также были изучены реологические свойства представленной эмульсионной системы в диапазоне температур от 10 до 50°С, что соответствует возможным границам использования и хранения, и при скоростях сдвига в диапазоне от 1,002 до 150,000 $с^{-1}$. Согласно полученным кривым показатели динамической вязкости снижаются при увеличении температуры до 30°С, что может свидетельствовать об уменьшении затрачиваемых усилий при нанесении готового препарата на кожу, температура которой составляет 34°С. Показано, что эффективная концентрация действующего вещества составляет 0,5%. Разработана технология производства мягкой лекарственной формы с катиазином. Составлена технологическая схема производства мази с катиазином согласно требованиям GMP.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма, технология, эмульсия, сперматогенез, вязкость, дисперсность.

Abstract. This article reflects the results of the study of structural and mechanical properties and the dispersity of the oil phase of the developed soft drug with katiazinum for the stimulation of spermatogenesis. The ointment of «oil/water» emulsion type proved to have thermal and colloidal stability. The particles of oil phase are predominantly from 3 to 4 microns in diameter. The rheological properties of the presented emulsion system have also been studied in the temperature range from 10 to 50°C, this corresponding to the possible bounds of use and storage, and at shear rates in the range from 1,002 to 150,000 s^{-1}. According to the plotted curves the dynamic viscosity decreases with increasing temperature up to 30°C, that can testify to the reduction of efforts on the application of the ready-made preparation to the skin the temperature of which is 34°C. It has also been shown that the effective concentration of the active substance makes up 0,5%. The technology to produce soft medicinal form with katiazinum has been developed. The technological scheme of the production of this ointment with katiazinum according to GMP requirements has been devised.

Key words: soft medicinal form, technology, emulsion, spermatogenesis, viscosity, dispersity.

На сегодняшний день в медицинской практике все больше внимания уделяется проблеме сохранения репродуктивного здоровья нации, в том числе мужчин, поскольку, по данным статистики, доля этого фактора в бесплодии семейных пар составляет от 30 до 50%. С одной стороны, сложность этиологии и несовершенство знаний причин возникновения нарушений сперматогенеза приводят порой к неадекватному и длительному симптоматическому лечению, с другой –

Адрес для корреспонденции: *Украина, 61002, г. Харьков, ул. Мельникова, 12, Национальный фармацевтический университет, кафедра биотехнологии. E-mail: biotech_ukrfa@mail.ru, тел. раб.: +380 57 706 47 87 – Ивахненко Елена Леонидовна.*

основное направление в медикаментозной терапии – применение препаратов гормональной природы может привести к побочным эффектам: гинекомастии, стимуляции очагов рака простаты, нарушению уровня половых гормонов и, как следствие, полной потере фертильности [1-5]. В связи с этим разработка новых лекарственных средств негормональной природы для коррекции сперматогенеза является актуальной задачей фармации.

На кафедре биотехнологии Национального фармацевтического университета (г. Харьков, Украина) совместно с ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины» (г. Харьков, Украина) проводятся исследования по разработке состава и технологии мягкой лекарственной формы, содержащей биологически активное соединение – катиазин, которое в малой дозе стимулирует сперматогенез за счет нормализации гормональной функции яичка и активизации серотонинергической системы мозга и ликвидации оксидативного стресса [6]. Предварительно проведенными исследованиями было установлено, что наиболее эффективной мягкой лекарственной формой для стимуляции сперматогенеза является мазь эмульсионного типа первого рода (масло в воде), в состав которой входят: катиазин (действующее вещество), комплексный эмульгатор №1, масло вазелиновое (масляная фаза основы), гидрофильный неводный растворитель глицерин, консерванты нипагин и нипазол, диметилсульфоксид (ДМСО) в качестве растворителя для действующего вещества и вода. Однако широко известно то, что на терапевтическую эффективность и биологическую доступность любого лекарственного средства влияет не только выбор вида и соотношения компонентов, но и технология производства. Процесс получения эмульсии включает разнообразные технологические операции: нагревание, смешивание, гомогенизация, охлаждение, которые и определяют такие характеристики эмульсий, как: стабильность, степень дисперсности, консистентные свойства, высвобождение действующего вещества. Немаловажную роль играет и порядок смешивания фаз [7]. Для получения мелкодисперсных эмульсионных систем в фармацевтической практике наиболее часто применяется метод инверсии фаз: добавление водной фазы к масляной частями через стадию образования эмульсии, которая обратна необходимой. Данный метод, согласно многолетней фармацевтической практике, позволяет обеспечить более высокую стабильность эмульсионной системы, чем метод прямого эмульгирования. Таким образом, целью данной работы была разработка технологии и исследование лекарственного средства с катиазином на основе эмульсионной системы первого рода.

Методы

Объектами исследования в данной работе были компоненты основ мягких лекарственных форм, вспомогательные вещества, мазь с катиазином. Эмульсии готовили методом инверсии фаз. Предварительно растворяли действующее вещество в ДМСО; на водяной бане сплавляли эмульгатор № 1 и вазелиновое масло при 55-60°С; отдельно смешивали глицерин и воду очищенную при 60°С, после чего добавляли смесь консервантов. Затем к масляной фазе добавляли около 10% гидрофильной фазы, перемешивали до образования эмульсии второго рода вода/масло. Полученную массу смешивали с оставшейся частью гидрофильной фазы с целью образования эмульсии типа масло/вода, далее смесь гомогенизировали и охлаждали. К готовой эмульсионной основе добавляли раствор катиазина в ДМСО и тщательно перемешивали. Для определения свойств полученных эмульсионных систем использовали следующие методы: определение дисперсности масляной фазы, термической и коллоидной стабильности, структурно-механических свойств и специфической активности лекарственного средства.

Дисперсный анализ эмульсионных систем проводился путем определения величины диаметра частиц дисперсной фазы методом световой микроскопии при увеличении х100 с последующей фиксацией изображения с помощью цифровой камеры-видеоокуляра DCM-320. Для установления размера частиц использовали пакет программного обеспечения AxioVision. Для облегчения проведения опыта концентрацию дисперсной фазы снижали путем разведения водой очищенной в соотношении 1:200, после чего добавляли 1-2 капли 1% раствора метилового оранжевого. Определение диаметра частиц и их расчет проводили по следующим группам: частицы с диаметром до 3, 3-5, 5-10, более 10 мкм. Дисперсность определяли на основании измерения не менее 1000 частиц. Содержание частиц каждой группы в процентах рассчитывали по формуле 1:

$$X_n = \frac{a_n \times 100}{a} \qquad (1)$$

где Xn - содержание частиц каждой группы в процентах;

a_n – количество частиц каждой группы;

a – общее количество частиц всех групп.

Термическую и коллоидную стабильность определяли в соответствии с общепринятыми методиками [8, 9]. Образцы мази отбирали сразу после приготовления, через 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев хранения при температуре от 8 до 15°С. Определение коллоидной стабильности проводили методом центрифугирования. Образцы мазей центрифугировали на лабораторной центрифуге ОПН-8 при 6000 об/мин в течение 5 минут. Для определения термостабильности 5-6 стеклянных пробирок диаметром 14 мм и высотой 120 мм наполняли на 2/3 объема образцом мази и помещали их в термостат марки ТС – 80 с температурой (42,5±2,5)°С на 24 часа. Стабильность определяли визуально: образец считали нестабильным, если при двух последовательно проведенных определениях одной серии образца эмульсии присутствовали признаки расслоения или выделения осадка.

Изучение намазываемости мази проводили сразу после приготовления. Образец мази помещали в мерный цилиндр вискозиметра «Реотест-2», который термостатировали при температуре 34°С, и проводили определение напряжение сдвига при двух скоростях сдвига 145 и 243 $с^{-1}$, при которых моделируется намазываемость мазей на кожный покров. Показания шкалы измерительного прибора регистрировали через 2-3 с после включения и через 15 с работы прибора. Также определяли структурно-механические свойства мази в диапазоне температур от 10 до 50°С и касательных напряжений при скоростях сдвига от 1,002 до 150,000 $с^{-1}$.

Специфическую активность разрабатываемой мази с катиазином проводили в ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины» на модели кадмийиндуцированной патоспермии на крысах-самцах (популяция Вистар), которая используется для биологических исследований и считается наиболее изученной по механизму действия [10]. Исследования проводились в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных», которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [11]. Нарушение сперматогенеза у крыс вызывали одноразовой подкожной инъекций 0,025% раствора хлорида кадмия в дозе 0,05 мг/кг массы тела. Далее через 2 суток 1 раз в день в течение 48 дней на мошонку наносили образцы мягкой лекарственной формы с катиазином и препарат сравнения – 1% гель тестостерона для наружного применения «Андрогель», который используется для лечения гипоандрогенных состояний у мужчин. По окончании эксперимента крыс умерщвляли посредством декапитации, далее с помощью камеры Горяева исследовали суспензию эпидимальных сперматозоидов и определяли их подвижность [11]. Полученные результаты сравнивали с данными интактных животных и крыс, не получивших лечения.

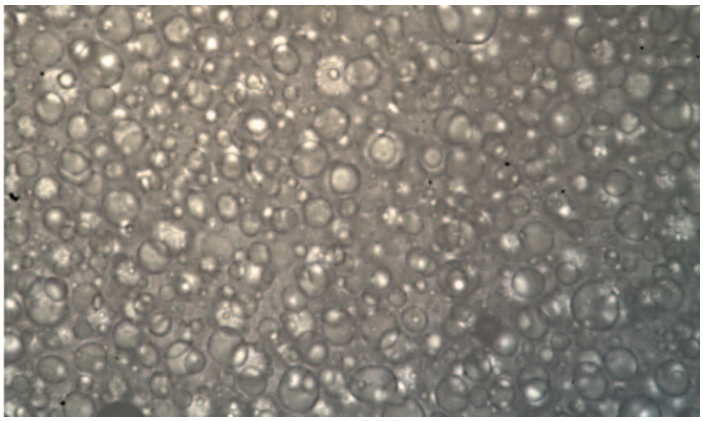


Рис. 1. Дисперсность масляной фазы мази с катиазином.

Таблица 1

Размер масляной фазы мази с катиазином

Наименование фракции, мкм	Средний диаметр масляной фазы, мкм	Содержание, %
до 3	(1,82±0,9)	6
3 – 5	(3,43±0,5)	80
5 – 10	(6,33±1,4)	12
свыше 10	(13,1±2,7)	2

Примечания: P≤0,05, n=1000.

Результаты и обсуждение

Для всестороннего изучения разрабатываемого препарата необходимым условием является исследование определенных физико-химических и физических свойств мягких лекарственных средств на этапе их разработки и внедрения в производственный процесс, поскольку это позволяет разработать и при необходимости скорректировать рациональную технологию их производства. К таким свойствам следует отнести термическую и коллоидную стабильность, структурно-механические свойства и дисперсность масляной фазы.

Результаты проведенного эксперимента, представленные в таблице 1, по определению дисперсности показали (рис. 1), что мазь с катиазином имеет преимущественно частицы масляной фазы от 3 до 10 мкм, 80% которых представлены диаметром от 3 до 4 мкм. Это соответствует данным литературы, указывающим на то, что эмульсионные системы подобного рода редко бывают моно- и мелкодисперсными [12].

Наиболее объективно стабильность эмульсионной системы характеризует их устойчивость к изменениям температуры и центрифугированию – термическая и коллоидная устойчивость соответственно. В ходе проведения экспериментальных исследований (табл. 2) было установлено, что все образцы разрабатываемой мази сохранили свою структуру без расслоения или выпадения осадка в течение 24 месяцев с момента производства. Следовательно, можно утверждать, что разрабатываемая мазь является коллоидно- и термостабильной в течение всего предлагаемого срока хранения.

Современные требования, предъявляемые к мягким лекарственным средствам, включают в себя необходимость

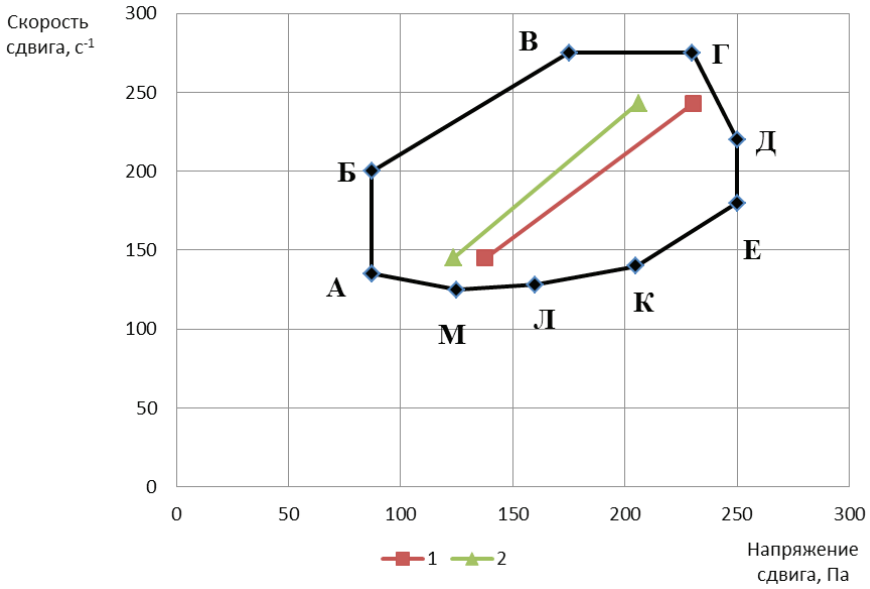


Рис. 2. Ограниченная реограмма течения мази с катиазином: 1 – через 2-3 с; 2 – через 15 с.

Таблица 2

Стабильность мягкой лекарственной формы с катиазином

Срок хранения, месяцы	Коллоидная стабильность		Термостабильность	
	визуально	кремаж, мм	визуально	кремаж, мм
0	стабильна	-	стабильна	-
6	стабильна	-	стабильна	-
12	стабильна	-	стабильна	-
18	стабильна	-	стабильна	-
24	стабильна	-	стабильна	-
30	нестабильна	(6±1)	нестабильна	(8±1)

иметь постоянные реологические (структурно-механические) свойства, поскольку они отражают их терапевтические и потребительские свойства, например легкость и удобство нанесения лекарственного средства на кожу [13, 14, 15]. Оценивали намазываемость по тем усилиям, которые прилагаются для распределения по поверхности кожи определенного количества мази. Данный процесс аналогичен тому, что происходит во время разрушения исследуемого образца в ротационном вискозиметре, а усилие, потраченное на намазывание, можно считать напряжением сдвига, поскольку оно характеризует сопротивление образца деформациям сдвига при определенной скорости [16]. На основании данных вискозиметра строили реограмму течения мази в координатах скорость сдвига – напряжение сдвига, которую наносили на графическое изображение оптимума реологии намазывания для гидрофильных систем типа масло/вода, ограниченного точками А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л, М, что представлено на рисунке 2.

Из рисунка 2 видно, что мазь с катиазином имеет удовлетворительную намазываемость, поскольку кривые текучести не выходят за границы оптимума намазываемости.

Также были изучены реологические свойства представленных эмульсионных

систем в диапазоне температур от 10 до 50°С, что соответствует возможным границам использования и хранения, и при скоростях в диапазоне от 1,002 до 150,000 $с^{-1}$. На основании полученных данных были построены зависимости динамической вязкости от скорости сдвига для мази с катиазином при различных температурах, что представлено на рисунке 3. Полученный градиент изменения динамической вязкости исследуемой мази при скоростях деформации, близких к нулю (условия мануального использования), имеет тенденцию к снижению, а уменьшение показателей динамической вязкости при увеличении температуры до 30°С и выше свидетельствует об уменьшении затрачиваемых усилий при нанесении на кожу (температура 34°С) и удобстве применения.

Проведенные на базе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.

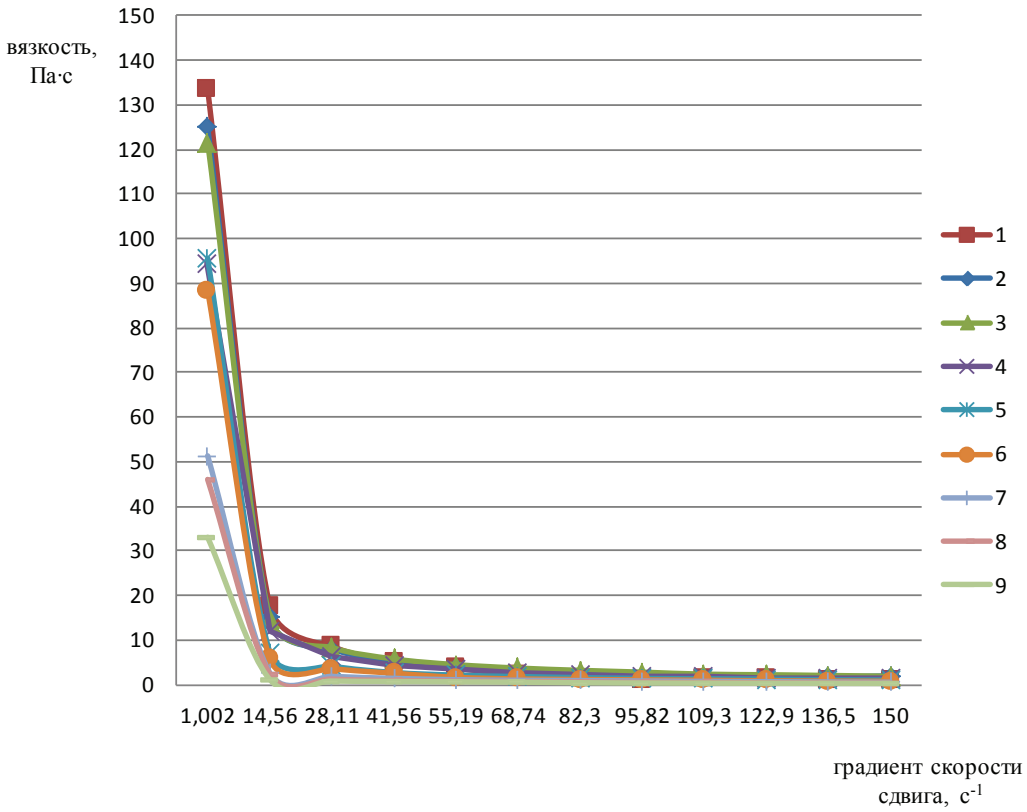


Рис. 3. Зависимость динамической вязкости мази с катиазином от градиента скорости сдвига при температуре измерения: 1 – 10°С; 2 – 15°С; 3 – 20°С; 4 – 25°С; 5 – 30°С; 6 – 35°С; 7 – 40°С; 8 – 45°С; 9 – 50°С.

Таблица 3

Результаты определения подвижности сперматозоидов у крыс

Группа животных	Подвижность сперматозоидов, %
Интактные	(71,6±5,8)
Животные, не получившие лечения	(43,0±5,8)
«Андрогель»	(66,0±6,0)
Мазь с катиазином	(60,8±3,6)

Примечания: n=6 для каждой группы, P≤0,05.

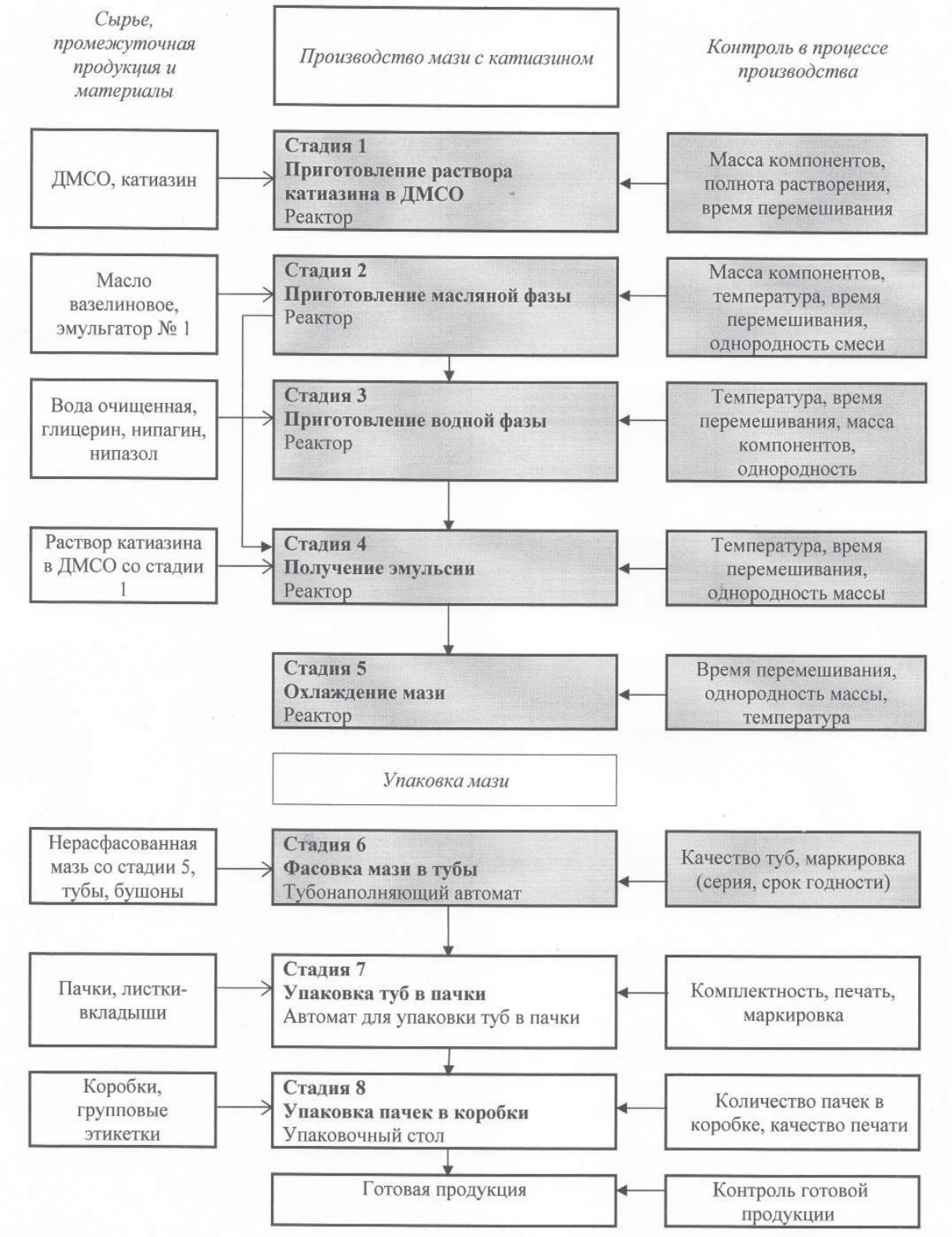


Рис. 4. Схема технологического процесса производства мази с катиазином.

Данилевского АМН Украины» исследования специфической активности мягкой лекарственной формы с катиазином 0,5% на модели кадмийиндуцированной патоспермии у крыс подтвердили улучшение показателей сперматогенеза относительно интактного контроля, в частности подвижность сперматозоидов повысилась на

18% (табл. 3). При этом терапевтическое действие исследуемой мази не уступало действию гормонального препарата сравнения «Андрогель».

Результаты проведенных исследований были учтены при разработке технологии получения мази в промышленных условиях, схема которой представлена на рисунке 4. Данная технология состоит из следующих стадий: растворение действующего вещества в ДМСО, приготовление масляной фазы (сплавление эмульгатора и масла вазелинового, приготовление водной фазы (смешивание воды, глицерина и консервантов), получение эмульсии (получение эмульсии масло/вода, добавление раствора катиазина в ДМСО, гомогенизация), охлаждение мази, фасовка ее в тубы, упаковка туб в пачки и упаковка последних в коробки.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

Разработана технология получения мягкой лекарственной формы эмульсионного типа масло/вода для коррекции показателей сперматогенеза.

Исследуемая мазь имеет удовлетворительные значения однородности и дисперсности масляной фазы с преимущественным содержанием частиц от 3 до 4 мкм. Мазь с катиазином является термо- и коллоидноустойчивой.

Ограниченные реограммы течения мягкой лекарственной формы и зависимости динамической вязкости от скорости сдвига в диапазоне температур от 10 до 50°С подтвердили хорошие показатели консистенции, обуславливающие потребительские (намазываемость, удобство применения и способность разжижаться при нанесении на кожу) и технологические (фасовка) свойства. Проведены исследования специфической активности мази с катиазином и определена эффективная концентрация действующего вещества – 0,5%. Разработана промышленная технология производства мази с катиазином, составлена технологическая схема в соответствии с требованиями GMP.

Литература

1. Male infertility: lifestyle and oriental remedies / R.K. Mishra [et al.] // Journal of Scientific Research. – 2012. – Vol. 56. – P. 93–101.
2. Brezina, P.R. Effects of Pharmaceutical Medications on Male Fertility / P.R. Brezina, F.N. Yunus, Z. Yulian // Journal Reproductive Infertility. – 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 3–11.
3. НікіткінО.Д. Андрологічні аспекти безплідного шлюбу: стан проблеми, епідеміологія (огляд літератури) / О.Д. Нікітін // Здоровье мужчины. – 2010. – №3. – С. 108–16.
4. Сухих, Г.Т. Мужское бесплодие / Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов. – М.: Эксмо, 2009. – 240 с.
5. Юшко, Е.И. Мужская инфертильность в бесплодных браках / Е.И. Юшко, А.В. Бондарев, А.В. Строцкий // Репродуктив. здоровье. – 2011. - № 4. – С. 108-14.
6. МПК 7 A61K 31/16, C07C 61/06, C07D 277/00. 3-(4,5-Дигідротіазол-3-іл)-амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез : пат. 38130A UA / Ф.Яременко, І. Свидло, В. Вакула [та ін.]. – № 2000063139 ; заявл. 01.06.00 ; опубл. 15.05.01 // Бюл. – № 4.
7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук [та ін.] ; за ред. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
8. ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии. – М. : Изд-во стандартов, 1992. – 3 с.
9. Дмитриєвський, Д.І. Обгрунтування складу емульсії за допомогою фізико-хімічних та структурно-механічних досліджень / Д.І. Дмитрієвський, А.А. Котвіцька // Вісн. фармації. – 2001. – № 4(28). – С. 49–51.
10. Ермишкин, А.В. Фармакобиохимическая коррекция нарушений сперматогенеза при интоксикации хлоридом кадмия в эксперименте : автореф. дис. … канд. мед. наук: 03.00.04 / А.В. Ермишкин; Ряз. гос. мед. ун-т. – Рязань, 2004. – 20 с.
11. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. –С. 142–45.
12. Інтегральна оцінка репродуктивної функції самців лабораторних тварин / Н.О. Карпенко[та

ін.] // Укр. біофарм. журн. – 2011. - № 2 (13). – С. 64–68.
13. Гладух, Є.В. Вплив параметрів гомогенізації на дисперсність емульсій першого роду / Є.В. Гладух // Фарм. журн. – 2003. – № 4. – С. 76–78.
14. Jaganath, N. The Application of Rheological Techniques in the Characterization of Semisolids in the Pharmaceutical Industry / J. Nelesh. – Washington, 2004. – 228 p.
15. Jilao, J. Rheology and stability of water-in-oil-in-water multiple emulsions containing Span 83 and Tween 80 / J. Jilao, D. Burgess // The American Association of Pharmaceutical Science J. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 62–73.
16. Державна фармакопея України / Державне підприємство наук.-експерт. фарм. центр. – 1-е вид. – Доп. 4. – Харків: Укр. наук. фарм. центр якості лік. засобів, 2011. – 540 с.
17. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М. Перцев [та ін.] ; за ред. І.М. Перцева. – 2-е вид., перероб. та доп. – Вінниця: Нова кн., 2007. – 728 с.

Поступила 18.02.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Ивахненко Е.Л. – ст. лаборант кафедры биотехнолгии НФаУ, г.Харьков,
Стрилец О.П. – к.ф.н., доцент кафедры биотехнологии НФаУ, г.Харьков,
Стрельников Л.С. – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой биотехнологии НФаУ, г.Харьков,
Кустова С.П. – к.ф.н., ст. научный сотрудник ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г.Харьков.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

СИСТЕМА МОНИТОРИНГА КАЧЕСТВА ОСВОЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ СТУДЕНТАМИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА УО «ВГМУ»

ДЕЙКАЛО В.П., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЩУПАКОВА А.Н., ЕГОРОВ К.Н., СИРОТКО В.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В УО «Витебский государственный медицинский университет» функционирует система мониторинга и контроля качества усвоения практических навыков студентов. Она построена как многоуровневая система управления и контроля качества образовательного процесса на основе регулярного отслеживания степени обученности студентов и обеспечивает все заинтересованные стороны (руководство университета, профессорско-преподавательский состав, деканаты, родителей, работодателей) обратной связью. Эта система позволяет оценивать на протяжении всего периода обучения качество усвоения студентами практических навыков, необходимых для работы по избранной специальности, своевременно вносить корректировки в учебный процесс.

Ключевые слова: мониторинг, контроль качества, практические навыки.

Abstract. The system to monitor and check the quality of practical skills mastering by the students is used in the Educational Establishment «Vitebsk State Medical University». These skills will be necessary for their work in the speciality chosen. The system in question is structured as a multi-echelon one and enables quality management and control of the educational process on the basis of regular follow-up of the students' training results, it also provides feed-back for all the parties concerned (the university authorities, teaching staff, dean's offices, parents, employers). This system allows to assess the quality of practical skills mastering as well as duely adjust the teaching process during the whole period of training.

Key words: monitoring, quality control, practical skills.

В УО «Витебский государственный медицинский университет» функционирует система мониторинга и контроля качества усвоения практических навыков студентов. Она построена как многоуровневая система управления и контроля качества образовательного процесса на основе регулярного отслеживания степени обученности студентов и обеспечивает все заинтересованные стороны (руководство университета, профессорско-преподавательский состав, деканаты, родителей, работодателей) обратной связью. Эта система позволяет оценивать на протяжении всего периода обучения качество усвоения студентами практических навыков, необходимых для работы по избранной специальности.

Мониторинг качества усвоения практических навыков студентами осуществляется на уровне кафедр, деканатов факультетов, учебной части и включает:

I. Входной контроль исходных знаний и умений по каждому из предметов.

II. Текущий контроль освоения практических навыков.

III. Контроль выполнения программы производственной практики.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», проректор по учебной работе и международным связям. Тел.: 8 (0212) 60-13-91 – Коневалова Наталья Юрьевна.*

IV. Промежуточная аттестация уровня освоения практических навыков.

V. Этапный контроль выживаемости знаний и умений.

VI. Итоговая государственная аттестация, включающая демонстрацию практических навыков, полученных за время обучения в университете.

VII. Контроль практической и теоретической подготовки врача-интерна.

VI и VII этапы контроля качества усвоения практических навыков проводятся совместно с представителями практического здравоохранения.

I. Входной контроль

На уровне кафедр.

Преподаватели медико-биологических и общепрофессиональных кафедр в каждой вновь приходящей группе оценивают уровень практической подготовки студентов к изучению их предмета на основании входных тестов, навыков выполнения лабораторных и практических работ. Затем в ходе занятий корректируют выявленные недостатки.

Преподаватели клинических кафедр проводят входной контроль практических навыков, полученных студентами на других кафедрах сходного профиля (терапевтического или хирургического), внесенных в «Дневник учета освоения практических навыков». Например, на терапевтических кафедрах контролируются навыки пальпации щитовидной железы, аускультации легких и сердца, пальпации брюшной полости и грудной клетки, умение формулировать диагноз, выписывать рецепт, интерпретировать лабораторные показатели и др. В процессе дальнейшего проведения практических занятий, наряду с изучением материала, определенного программой обучения, контролируется освоение и закрепление навыков, недостаточно хорошо освоенных на предыдущих этапах обучения.

На уровне деканата, учебной части университета.

На уровне деканата, учебной части университета созданы инспекционные группы, в состав которых входят наиболее опытные и квалифицированные преподаватели, деканы, заместители декана. Инспекционные группы, декан, заместители декана по распоряжению проректора по учебной работе и международным связям посещают открытые занятия, лекции, участвуют в работе аттестационной комиссии профессорско-преподавательского состава, проводят анализ качества проведения занятий и лекций и анализ усвоения практических навыков и умений студентами. На основании отчета о посещении лекций и занятий проводятся необходимые корректировки плана ведения занятий, лекций, даются рекомендации кафедрам.

II. Текущий контроль усвоения практических навыков

На уровне кафедр.

Текущий контроль является органической частью всего учебного процесса и обеспечивается изложением, закреплением, повторением и применением учебного материала по освоению практических навыков и умений. Формы текущего контроля весьма разнообразны и варьируют в зависимости от специфики изучаемого предмета:

– лабораторные практикумы;

– многоуровневые тесты;

– решение клинических ситуационных задач с оценкой данных лабораторных исследований, ЭКГ, рентгенограмм, эхограмм и т.д.);

– отработка мануальных действий на муляжах или пациентах;

– работа на медицинском оборудовании (например, аппаратах для ультразвукового исследования внутренних органов, электрокардиографах, измерение артериального давления и др.);

– вечерние и ночные дежурства с докладом на утренней клинической конференции.

Контроль практической подготовки обеспечивается экзаменом по практическим навыкам, который предшествует каждому теоретическому экзамену.

Освоение практических навыков по каждой дисциплине фиксируются в разработанных в Университете «Дневниках учета освоения практических навыков», в которых по каждой дисциплине имеется перечень необходимых практических навыков, которыми должен овладеть студент согласно учебной программе. Эти дневники ведутся студентами лечебного факультета с 1 по 5 курс. Для субординаторов дневники разработаны по каждой специальности.

На уровне деканата, учебной части университета.

Деканат систематически организует посещение занятий и лекций комиссиями, в состав которых входят 2-3 преподавателя других кафедр и сотрудник деканата. Задача таких посещений не только контроль соблюдения методики и качества проведения занятий, оценка его практической направленности, уровня подготовки студентов по конкретному предмету, но и обмен опытом между преподавателями разных кафедр.

Ряд проводимых в университете мероприятий направлены на улучшение, совершенствование преподавания и практической подготовки студентов: конкурс «Лучший по профессии», предметные олимпиады позволяют студентам получить ответы на актуальные вопросы, в том числе и по лучшему усвоению практических навыков: круглый стол «Учебный процесс глазами студента», слет отличников, встречи студентов с деканом факультета (курсовые собрания, старостаты), встречи с проректором по учебной работе и международным связям, с ректором университета.

Контроль качества усвоения практических навыков обучающихся нами осуществляется также на основе анкетирования студентов, которое позволяет оценить удовлетворенность обучающихся качеством и условиями обучения, уровнем материально – технической базы, уровнем преподавания.

Меры по коррекции выявленных недостатков включают в себя:

– обсуждение вопросов практической подготовки на расширенных заседаниях ЦУМС, Совета факультета, университета с приглашением студентов, при необходимости родителей, представителей практического здравоохранения;

– обсуждение проблем студентов на заседаниях старостата, академической комиссии;

– формирование учебной мотивации и развитие профессиональных интересов;

– корректировка индивидуальных перспективных планов работы обучающегося (выполнение дипломных работ, студенческих научных работ, магистерских диссертаций, рекомендации в магистратуру, аспирантуру);

– проведение дополнительных занятий по дисциплине с целью более доступного изложения методики выполнения практических навыков, повторного посещения учебных занятий по дисциплине с целью повышения рейтинга;

– письма родителям с указанием не только результатов обучения студента на каждом этапе и его текущих оценок, но и рейтинга по факультету и тенденции успеваемости;

– прогнозирование конечных уровней учебных достижений студентов.

По итогам данных мониторинга проводится анализ, и готовятся соответствующие документы: отчеты, справки, информации, доклады, которые доводятся до сведения заинтересованных сторон (педагогического коллектива, студентов, руководства университета, родителей, практического здравоохранения).

III. Контроль выполнения программы производственной практики

Учет и контроль посещаемости студентами производственной практики и выполнения ее программы носит постоянный характер. Он осуществляется руководителями практики от университета и непосредственными руководителями практики принимающих организаций (старшими медсестрами, врачами, заведующими от-

делений, назначенными их руководителями) и работниками отдела кадров. Выполнение трудового распорядка, объема выполненной работы, полученных навыков ежедневно подтверждается подписью руководителей практики в дневнике каждого из студентов.

В случае пропуска практики, в первый день явки на работу студент обязан представить непосредственному руководителю практики от организации документы, подтверждающие причину пропуска.

Руководители производственной практики от университета выезжают на базы производственной практики для методической помощи и контроля за ее прохождением в г. Могилев, Оршу, Полоцк, Новополоцк, районные центры, где проходят практику группы студентов более 8 человек.

Контроль посещаемости производственной практики осуществляется деканатами на основании дневников студентов, которые они ведут во время практики, информации, представленной руководителями практики от организаций, университета и кафедр в первый день начала практики, после выездов преподавателей на базы практики и сразу после ее завершения.

Иностранные студенты, проходящие производственную практику по месту жительства родителей, кроме дневника производственной практики и сводного отчета о выполненной работе, представляют сертификат на английском языке, подписанный руководителем лечебного учреждения и заверенный печатью. В сертификате указываются отделения, в которых прошел практику студент, продолжительность пройденной производственной практики в часах и дается ее краткая характеристика.

На кафедре поликлинической терапии на основании международного опыта подготовки студентов-медиков внедрена система самооценки студентами своей практической подготовки. В дневнике по практике указаны разделы, по каждому из которых студент оценивает свой уровень подготовки по десятибалльной шкале:

1. Навыки бесконфликтного общения с пациентами.

2. Умение интерпретировать ЭКГ, лабораторные, рентгенологические и инструментальные исследования.

3. Умение формулировать диагноз.

4. Умение дать пациенту рекомендации по приему лекарств, питанию, изменению образа жизни (курильщикам, имеющим избыточный вес, злоупотребляющим алкоголем и др.).

5. Умение назначить комплексное лечение в соответствии с протоколами лечения, выписывать рецепты на основные лекарственные препараты.

6. Умение оказать первую помощь при неотложных состояниях: гипертоническом кризе, остром коронарном синдроме, кардиальной и бронхиальной астмах, комах различной этиологии, судорожном синдроме, кровотечениях и др.

7. Врачебные манипуляции, предусмотренные программой практики.

8. Знание основных приказов и инструкций, регламентирующих работу участкового врача. Умение заполнять медицинскую документацию (амбулаторную карту пациента, санаторно-курортную карту, оформить карту индивидуальной реабилитации пациента).

9. Умение решать вопросы медико-социальной экспертизы, временной нетрудоспособности, выписать листок нетрудоспособности.

10. Навыки проведения групповой санитарно-просветительной работы.

Эта методика позволяет студентам самим контролировать свою практическую подготовку еще во время прохождения производственной практики и стимулирует их к более активному освоению навыков, уровень подготовки по которым еще недостаточно высок. Она получила положительную оценку и в настоящее время внедряется на других кафедрах университета.

Если ранее, когда у студентов не было возможности получения готовых реферативных работ из базы интернета, их выполнение требовало навыков анализа

и творческой переработки нескольких литературных источников, то в настоящее время задания по подготовке реферативных сообщений не позволяют студентам приобрести никаких новых навыков. Аналогичная ситуация наблюдается и при «подготовке» студентами бесед санитарно-просветительной тематики. Опыт показал, что студенты 4-5 курсов прекрасно справляются с подготовкой коротких презентаций, посвященных проблемам профилактики заболеваний, пропаганде здорового образа жизни, и могут получить навык их представления перед небольшими группами пациентов: в палате больницы; перед пациентами стационара дневного пребывания, в «школе здорового образа жизни» для пациентов. Вероятно, аналогичный опыт может быть использован и для студентов 3 курса, проходящих сестринскую практику, т.к. общие принципы подготовки презентаций уже изучены ими на кафедре информационных технологий.

Приветствуется и поощряется более высокими оценками выполнение студентами учебно-исследовательских работ, требующих навыков анализа медицинской документации, дополнительного обследования пациентов, их анкетирования, группировки, систематизации и статистической обработки информации и др.

По итогам летней производственной практики студенты сдают дифференцированный зачет. Комиссии, состоящие из преподавателей кафедр, коллегиально оценивают выполнение программы производственной практики и качество практической подготовки. Учитывается не только факт выполнения студентом какой-то манипуляции и кратность ее повторения, но и уровень освоения практического навыка или степень самостоятельности при его выполнении:

1 уровень – знает методику и показания к проведению теоретически, профессионально ориентируется (используется при отсутствии возможности во время практики или недостаточном уровне готовности студента выполнить какой-либо из навыков);

2 уровень – знает методику теоретически, выполнил совместно с врачом;

3 уровень – знает методику теоретически, выполнил самостоятельно.

При проведении дифференцированного зачета по практике учитывается оценка работы студента, характеристика, которую дали ему руководители от практического здравоохранения и практические врачи, с которыми работал студент при прохождении каждого из разделов практики.

Дополнительным стимулом повышения качества практической подготовки студентов стало внедрение рейтинговой системы оценки их знаний как во время учебного процесса, так и при прохождении летней производственной практики.

В случае несоответствия отработанного на производственной практике времени запланированному программой, студент должен отработать недостающие часы в свое свободное время. Если задолженность студента по количеству отработанного времени или по освоению практических навыков не ликвидирована в период производственной практики, руководитель практики соответствующего факультета университета в начале учебного года организует отработку задолженности в организациях г. Витебска.

IV. Промежуточная аттестация

Этот вид контроля практических навыков и умений, полученных студентами в результате изучения отдельной дисциплины.

На уровне кафедр.

Рубежный контроль проводится для проверки качества изучения раздела или блока учебного материала по дисциплине, охватывает учащихся всей учебной группы и проводится на теоретических кафедрах в форме коллоквиума или итогового зачетного занятия, на клинических – в форме решения клинических ситуационных задач, расшифровки ЭКГ, осмотре и постановке диагноза пациенту и т.д. Результаты его учитываются при расчете рейтинговой

оценки знаний студента по дисциплине и выставлении зачета.

Контроль практической подготовки обеспечивается экзаменом по практическим навыкам, усвоенным в течение всего времени обучения на кафедре, с выставлением оценки, которая используется для расчета итоговой оценки по предмету. Этот вид контроля предшествует теоретическому экзамену и обычно проводится по завершению изучения дисциплины.

На уровне деканата, учебной части университета.

По распоряжению проректора по учебной работе и международным связям декан факультета и его заместители посещают экзамены по утвержденному расписанию. Проводится анализ соответствия протокола проведения экзамена по каждому предмету нормативным документам и правильность оценки знаний студентов, в том числе и практических навыков.

V. Этапный контроль выживаемости знаний и умений. Проводится на уровне деканата, учебной части университета

В соответствии с Положением о проведении текущего контроля успеваемости, посещаемости занятий, промежуточной аттестации практических навыков студентов университета и распоряжением по учебной части, ежегодно проводится промежуточная аттестация владения практическими навыками, полученными в ходе обучения и производственной практики студентов 4-6 курсов лечебного факультета и факультета подготовки иностранных граждан. Оцениваются практические навыки по 10 предметам (хирургическим болезням, внутренним болезням, анестезиологии и реаниматологии, педиатрии, акушерству и гинекологии), сданным в предыдущем учебном году, аналогично методике ее проведения во время экзаменационной сессии. В состав комиссий по оценке практических навыков входят наиболее опытные преподаватели: доценты и профессора 12 кафедр. Подготовку и техническое обеспечение проверки выживаемости знаний обеспечивают лаборанты кафедр и медицинского отряда особого назначения.

Отбор для проведения аттестации осуществляется методом случайной выборки по 3 группы по каждому из предметов. Выбор групп для аттестации и организацию ее проведения обеспечивают деканы факультетов, их заместители и руководитель производственной практики.

Оценка выживаемости практических навыков включает демонстрацию навыков клинического обследования у постели больного, оценку функционального, лабораторного, рентгенологического и других методов обследований пациентов, формулировку предварительного диагноза, назначение лечения в форме рецептов конкретному пациенту, составление плана дальнейшего обследования и лечения, решение прикладных клинических задач и оказание неотложной помощи пациентам при ургентных состояниях, травмах, демонстрацию навыков проведения реанимационных мероприятий (ИВЛ, массажа сердца и проведение дефибрилляции на манекенах). Для этих целей используются технические возможности и оборудование медицинского отряда особого назначения, который развернут в ВГМУ, где имеются учебные комнаты для освоения практических навыков (операционные, рентгенологический кабинет, блоки интенсивной терапии, лаборатория), муляжи, фантомы, дефибрилляторы, шины и др.

Большинство студентов уверенно и без ошибок выполняют предложенные задания. Средний балл по результатам аттестации по разным предметам колеблется в разные годы. Например, в 2012 году на «отлично» оценены навыки студентов по анестезиологии и реаниматологии (9,3 балла), госпитальной терапии (8,5 баллов), госпитальной хирургии и факультетской терапии (8,2 балла). Обычно оценки по итогам промежуточной аттестации на 0,1-0,6 балла ниже, чем год назад у этих же студентов на аналогичных экзаменах, что обусловлено выживаемостью знаний и тем, что студенты проходят ее без пред-

упреждения и специально к ней не готовятся. Иногда, благодаря совершенствованию практических навыков на других кафедрах сходного профиля и в период летней производственной практики, студенты получают во время этапного контроля выживаемости знаний даже более высокие оценки, чем на предыдущем экзамене.

На заседаниях Советов факультетов проводится детальный анализ проведенной аттестации практических навыков, вскрываются недостатки в практической подготовке студентов, рассматриваются предложения кафедр по их устранению, совершенствованию методики этапного и текущего контроля практических навыков.

VI этап. Итоговая государственная аттестация

На уровне деканата, учебной части университета.

Итоговая государственная аттестация – государственный экзамен по специальности «Лечебное дело» включает в себя следующие обязательные этапы:

– проверку уровня теоретической подготовленности путём тестирования,

– проверку уровня освоения практических навыков и умений (проводится на клинических базах непосредственно у постели больного, с демонстрацией нескольких практических умений, а также с использованием тренажёров, муляжей, фантомов, инструментария, диагностической и лечебной аппаратуры, наборов лабораторных анализов, результатов инструментальных методов исследования).

– устный ответ по билету, включающему ситуационную задачу (оценивается умение решать конкретные профессиональные задачи и использование теоретической базы для решения профессиональных ситуаций).

Студенты, готовившие дипломные работы, защищают их на госэкзамене по специальности.

Согласно приказу ректора Университета в состав ГЭК по специальности «Лечебное дело» входят сотрудники практического здравоохранения (главные врачи ведущих организаций здравоохранения Витебской области).

VII этап. Контроль выпускника

Обеспечивается методическим руководством и контролем со стороны профессорско-преподавательского состава университета совместно с руководителями от практического здравоохранения за прохождением интернатуры и освоением практических навыков. После завершения интернатуры сотрудники университета и представители практического здравоохранения принимают квалификационный экзамен по программе интернатуры.

Ежегодно проводится анкетирование врачей-интернов для оценки их удовлетворенности освоением практических навыков и умений во время учебы в Университете.

Врачами-интернами были высказаны следующие пожелания по совершенствованию интернатуры:

- большинство циклов должны проходить на базе областных больниц;
- прохождение интернатуры в областном центре с убытием на один месяц по месту распределения;
- вместо 6 курса ввести 2-й год интернатуры;
- сделать интернатуру более профильной, увеличить время за счет сокращения обучения в ВУЗе;
- увеличить время прохождения интернатуры до 2-х лет;
- увеличить количество времени для профильных циклов;
- улучшить комплектацию баз интернатуры оборудованием;
- распределять интернов на базу, где есть квалифицированные врачи, которые могли бы поделиться своим опытом и знаниями;
- лучше освещать юридические аспекты профессиональной деятельности;
- обеспечить студентов 6 курса печатью врача.

Заключение

Таким образом, система мониторинга и контроля качества усвоения практических навыков обучающихся по специальности «Лечебное дело» построена как многоуровневая система управления и контроля качеством образовательного процесса, информирующая об уровне усвоения практических навыков обучающимися, методом регулярного системного отслеживания степени обучения, что позволяет своевременно вносить корректировки в учебный процесс.

Поступила 29.04.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Дейкало В.П. – д.м.н., профессор, ректор УО «ВГМУ»,
Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе и международным связям УО «ВГМУ»,
Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор, заместитель декана лечебного факультета УО «ВГМУ»,
Егоров К.Н. – к.м.н., доцент, руководитель производственной практики лечебного факультета УО «ВГМУ»,
Сиротко В.В. – к.м.н., доцент, начальник отдела клинической ординатуры и интернатуры УО «ВГМУ».

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЯСКО Т.М., 2013

ВИДЫ ПАМЯТИ И МЕТОДЫ ЗАПОМИНАНИЯ ПРИ ИЗУЧЕНИИ НОВОГО МАТЕРИАЛА СТУДЕНТАМИ УО «ВГМУ»

ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ЯСКО Т.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. На основании тестирования 118 студентов лечебного факультета установлено, что преобладающим типом памяти у студентов всех курсов является логическая память. У студентов первого курса преобладает кратковременная и долговременная память. Память, направленная на запоминание (оперативная и механическая), наиболее развита у студентов третьего курса. Данные результаты необходимо учитывать для рациональной организации учебного процесса.

Ключевые слова: память, инновационная педагогика.

Abstract. On the basis of testing of 118 medical students it has been established that logical memory predominates in the students of all years of study. Short-term and long-term memory prevails in the first-year students. Memory directed at memorizing the information (quick and mechanical) is most developed in the third-year students. These results should be considered for the rational organization of educational process.

Key words: memory, innovative pedagogics.

Актуальность. «Подробное исследование деятельности нашего мозга – самая неуловимая цель, которую поставило перед собой человечество. Мы должны признать, что все наши знания о мозге, вероятно, составляют менее 1% от того, что еще нужно узнать» [1].

Атрибутом успешного человека является хорошая и точная память. Память – форма сохранения действительности, заключающаяся в закреплении, сохранении и последующем воспроизведении человеком своего опыта [2]. Базисами памяти служат запоминание, хранение и воспроизведение информации. Запоминание осуществляется механически, логически или оперативно. Хранится материал в кратковременной или долговременной памяти. Под воспроизведением понимают процесс перехода запомнившегося материала из долговременной памяти в оперативную.

Оперативная память – это память, при которой процесс запоминания осуществляется автоматически, без каких-либо специальных усилий, во время совершения действия. Информация удерживается для решения задач или операций. Людей, пользующихся такой памятью, часто называют «счетчиками».

Ассоциативная память – это самостоятельное использование человеком различных способов запоминания (логических, механических, мнемотехнических).

Логическая память – это один из видов ассоциативной памяти, при которой основным способом запоминания явля-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», зам. декана лечебного факультета. Тел.: 8 (0212) 60-13-94 – Городецкая Ирина Владимировна.*

ется построение смысловых связей между новым материалом и уже известным ранее.

Механическая память – также один из видов ассоциативной памяти, в результате которого новая информация запоминается посредством неоднократного повторения. В студенческом обществе чаще называется «зубрежкой».

Кратковременная память – вид памяти, при котором объем полученной информации значительно ограничен и задерживается в памяти до 30 секунд.

Согласно D.A. Booth [3] на 9-12 секунде начинается переход кратковременной памяти в долговременную. Однако информация остается в кратковременной памяти, пока полностью не закодируется и не передастся в долговременную [4]. Консолидация памяти (переход кратковременной памяти в устойчивую долговременную) осуществляется в течение 15-30 минут [5].

Долговременная память – это вид памяти, характеризующийся неограниченным объемом информации, которая может удерживаться в памяти от нескольких часов до нескольких лет, а иногда и всю жизнь.

Однако для выявления скрытых ресурсов памяти необходимо учитывать индивидуальные особенности памяти людей.

Цель настоящей работы – установить, какими видами памяти и методами запоминания пользуются студенты ВГМУ при изучении нового материала.

Методы

Нами были исследованы оперативная, ассоциативная (логическая и механическая), долговременная и кратковременная память. Для этого в работе использовали следующие методы изучения памяти. Первый метод – определение оперативной памяти. Студентам зачитывался ряд из 5 чисел. После этого испытуемые должны были в уме сложить 1-ое число со 2-м, 2-ое с 3-им, 3-е с 4-ым, 4-ое с 5-ым и записать полученные 4 числа. Этот тест повторяли 10 раз.

Второй метод – определение ассоциативной памяти. Зачитывалось 10 пар слов для запоминания. Затем читалось первое слово из пары, второе испытуемые должны были записать по памяти.

Третья методика – определение кратковременной и долговременной памяти [3]. Испытуемым требовалось запомнить 40 слов. Из них по воспроизведению первых 25 слов оценивалась долговременная память, по воспроизведению оставшихся 15 – кратковременная.

Всего было протестировано 118 студентов шести курсов лечебного факультета. Из них 1 курс – 20 студентов; 2 курс – 22 студента; 3 курс – 19 студентов; 4 курс – 20 студентов; 5 курс – 19 студентов; 6 курс – 18 студентов.

Результаты и обсуждение

1. Оперативная память (рис. 1).

Были установлены следующие особенности её объема среди студентов лечебного факультета. Наиболее развитым этот вид памяти оказался у студентов 3 курса (91%). На втором месте – 1 курс (83%). Третье место занял 6 курс (74%). Далее распределились 4 курс (64%), 5 курс (63%) и 2 курс (53%).

2. Логическая память (рис. 2) – оказалась наиболее развита у студентов 1 курса (94%). На второй ступени оказался 6 курс (92%), на третьей – 3 курс (91%). Несколько хуже развит этот вид памяти у студентов 4 курса (88%) и 5 курса (84%). Последнее место занял 2 курс (82%).

3. Механическая память (рис. 3).

Чаще всего данный вид памяти используют студенты 1 и 3 курсов, у которых её объем составил по 76%. На втором месте по применению данного вида памяти оказался 4 курс (61%), на третьем – 6 курс (59%). У студентов 5 курса объем этой памяти составил 49%. У студентов же 2 курса он был наименьшим (44%).

4. Кратковременная память (рис. 4) – наиболее развита у студентов 6 курса (65%). Остальные курсы по использованию данного вида памяти распределились следующим образом: 1 курс (61%), 2 курс (58%), 3 курс (54%), 4 курс (49%) и 5 курс (48%).

5. Долговременная память (рис. 5).

Её показатель оказался наибольшим у студентов 1 курса (72%). Далее следуют

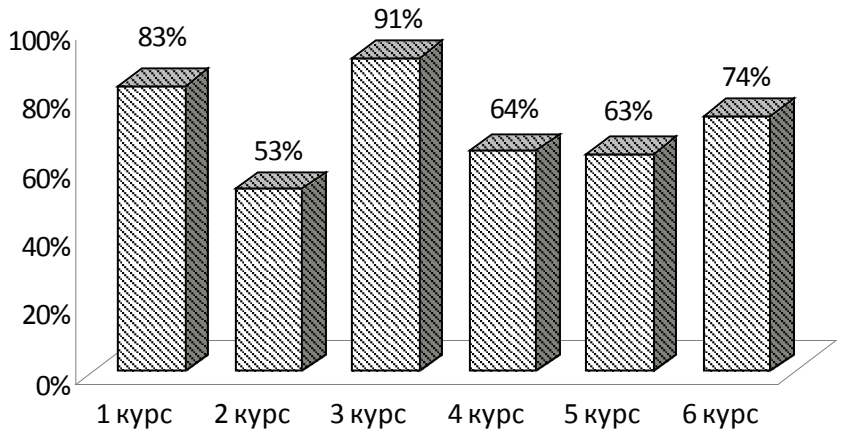


Рис. 1. Показатели оперативной памяти у студентов лечебного факультета.

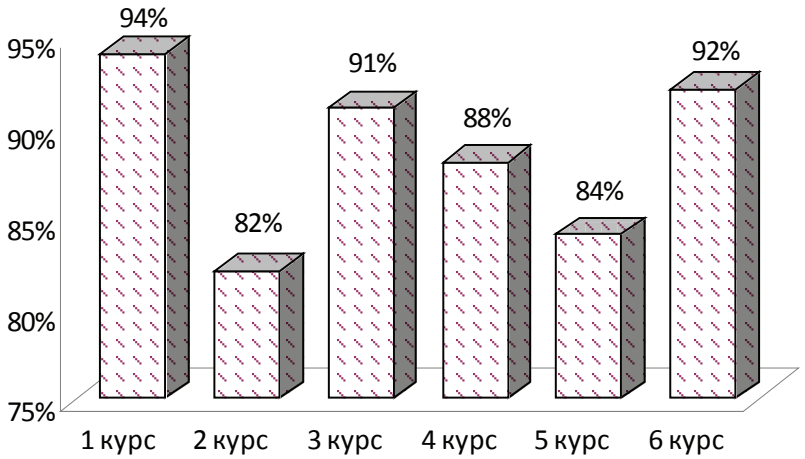


Рис. 2. Показатели логической памяти у студентов лечебного факультета.

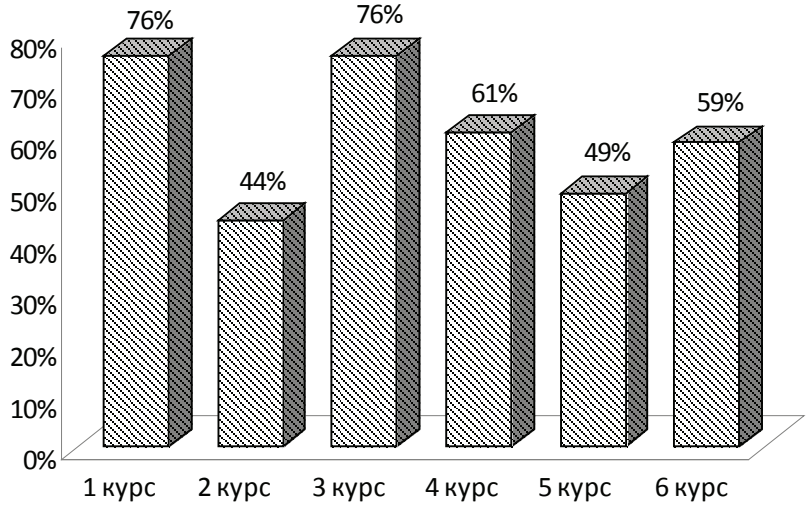


Рис. 3. Показатели механической памяти у студентов лечебного факультета.

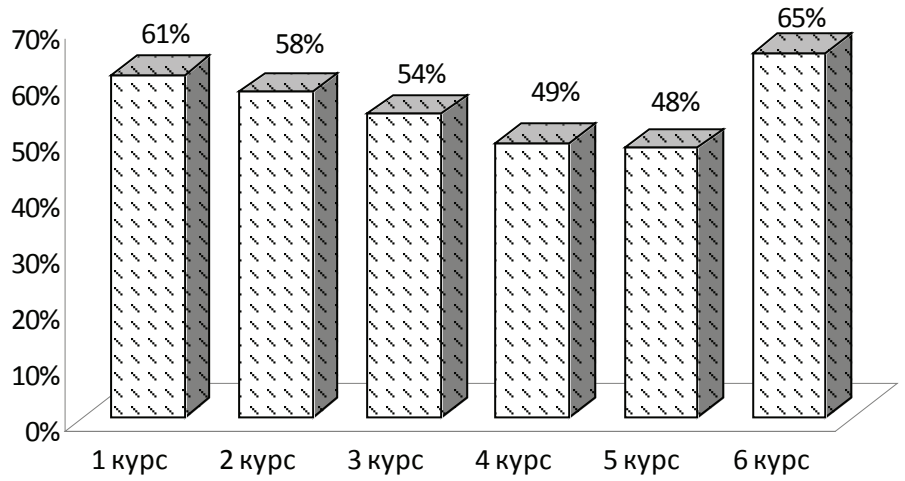


Рис. 4. Показатели кратковременной памяти у студентов лечебного факультета.

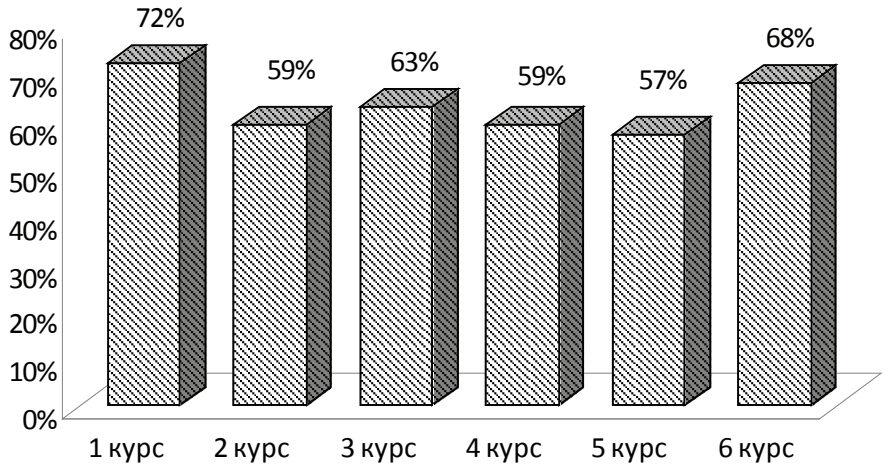


Рис. 5. Показатели долговременной памяти у студентов лечебного факультета.

6 курс (68%), 3 курс (63%), 2 и 4 курсы (по 59%). Последнее место занял 5 курс с объемом долговременной памяти 57%.

Таким образом, в целом по лечебному факультету установлено, что у студентов первого курса преобладают логическая, механическая и долговременная память.

Второй, четвертый и пятый курсы в большей степени пользуются логической памятью. Третий курс пользуется памятью, направленной на запоминание – оперативной, логической и механической. У шестого курса преобладают логическая и кратковременная память.

Заключение

1. У студентов всех курсов лечебного факультета преобладает логическая память. Это свидетельствует о том, что у студентов-медиков запоминание новой информации осуществляется лучше путем создания смысловых связей между новым материалом и изученным ранее.

2. У студентов первого курса преобладает кратковременная и долговременная память, что указывает на то, что свойства их памяти направлены на хранение информации. Данная зависимость отражает, что студенты первого курса учат всю инфор-

мацию – без выделения из неё главного материала.

3. Память, направленная на запоминание (оперативная и механическая), наиболее развита у студентов третьего курса, что может быть связано со значительным возрастанием объема поступающей информации. Возможно, в результате увеличения количества изучаемых дисциплин по сравнению с первым и вторым курсами, мозг с целью охватить весь объем необходимого для изучения материала переключается с процессов хранения на процесс запоминания информации.

Данные результаты необходимо учитывать для рациональной организации учебного процесса.

Литература

1. Бьюзен, Т. Шевели головой / Т. Бьюзен. – Rawi, 1997. – С. 20.
2. Booth, D.A. Vertebrate brain ribonucleic acids and memory retention / D.A. Booth // Psychological Bulletin. – 1967. – Vol. 68, N 3. – P. 149.
3. Введение в психологию / Р.С. Аткинсон [и др.]. – М.: Прайм-Еврознак, 2003. – 672 с.
4. Бань, Н.С. Память человека и возможности улучшения запоминания / Н.С. Бань. – Знание, 1977. – 20 с.

Поступила 28.05.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, заместитель декана лечебного факультета УО «ВГМУ»,
Яско Т.М. – студентка 3 курса лечебного факультета УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

ИНФОРМАЦИОННО-СООБЩАЮЩАЯ И МОДЕЛИРУЮЩАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ОБУЧЕНИЯ НА КАФЕДРЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ УО «ВГМУ»

АДАСКЕВИЧ В.П., КАТИНА М.А., ЗЫКОВА О.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии

Резюме. Моделирующая (имитационная) система обучения в условиях современного медицинского образования ориентирована на активную деятельность самого обучаемого при решении профессиональных задач (реальных или моделируемых) [1, 2]. На кафедре дерматовенерологии используются следующие формы активного обучения студентов: решение клинических ситуационных задач; учебные ролевые игры; занятие – конференция; выполнение перевода научной статьи с английского языка; составление карт дифференциальной диагностики кожных заболеваний. Ситуационные задачи применяются как в виде карт-задач на бумажном и электронных носителях, так и в виде фотозадач. Применение фотозадач обусловлено необходимостью наглядного изучения предмета дерматологии, необходимостью изучения редко или нечасто встречающейся дерматологической патологии, спецификой размещения клинической базы кафедры. В ходе проведения ролевых игр студенты «исполняют» как роль «больного», так и «роли врача», привлекаемых для обследования «пациента» и постановки диагноза.

Ключевые слова: методология, обучение, активные формы, клинические задачи.

Abstract. The modeling (simulating) educational system in modern medical training is focused on the most productive student activities in solving professional problems (real or simulated). The following forms of active education are provided for students at the Chair of Dermatovenereology: solving clinical situational problems, educational role-playing games, conference lessons, translation of scientific articles from English, mapping of the differential diagnosis of skin diseases. Case studies are organized as tasks in both paper and electronic formats with addition of photos of clinical cases. Photos of clinical cases are the most helpful visual aids, especially for studying rare dermatological diseases. Playing role games, students «perform» both the part of a «patient» and that of a «doctor» engaged to examine the «patient» and to make the diagnosis.

Key words: methodology, training, active forms, clinical cases.

Моделирующая (имитационная) система обучения в условиях современного медицинского образования ориентирована на активную деятельность самого обучаемого при решении профессиональных задач (реальных или моделируемых) [1, 2]. Согласно такому подходу, теоретические знания усваиваются одновременно с практическим освоением профессиональных норм и способов деятельности. Эта теория предусматривает практику подготовки специалиста на основе овладения конкретными профессиональными действиями (диагностикой, лечением, профилактикой, реабилитацией) и концептуальными знаниями и навыками (профессиональным мышлением, способа-

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. E-mail: uladas@hotmail.com., моб.тел.: +375 (29) 659-83-91 – Адаскевич Владимир Петрович.*

ми общения, мануальными клиническими навыками) [1]. При этом концептуальные знания становятся условием и залогом точного выполнения практических действий.

Активные методы обучения позволяют решить одновременно три учебно-организационные задачи:

1) подчинить процесс обучения управляющему воздействию преподавателя;

2) обеспечить активное участие в учебной работе как подготовленных студентов, так и неподготовленных;

3) установить непрерывный контроль за процессом усвоения учебного материала.

Формальные приемы оценки (например, тесты) превращаются только в инструмент выявления степени освоения необходимой информации, знаний. Упор делается на решении реальных врачебных или моделируемых ситуаций (совместное обследование пациентов и клинический разбор случаев из практики), максимально приближенных к профессиональной жизни (решение конкретизированных клинических и психологических задач) [1, 2].

На кафедре дерматовенерологии используются следующие формы активного обучения студентов:

– решение клинических ситуационных задач;

– учебные ролевые игры;

– занятие – конференция;

– выполнение перевода научной статьи с английского языка;

– составление карт дифференциальной диагностики кожных заболеваний;

– учебно-исследовательская работа студентов (УИРС) и научно-исследовательская работа студентов (НИРС); выполнение дипломных работ;

– составление учебной истории болезни.

Ситуационные задачи применяются как в виде карт-задач на бумажном и электронных носителях, так и в виде фотозадач. Фотозадачи по дерматовенерологии были изданы в качестве наглядных учебных пособий для студентов 3, 4 курсов лечебного, стоматологического факультетов и ФПИГ с обучением на русском языке в количестве 40 штук. Карты-задачи составлены на основе реальных клинических ситуаций, которые предлагают студенту самостоятельно проанализировать клинический случай, провести дифференциальный диагноз, самостоятельно или под руководством преподавателя составить индивидуальный план обследования, лечения и диспансерного наблюдения за больным. Это вносит элемент новизны, живой заинтересованности как в процесс решения задачи, так и в оценку результатов этой работы, так как основой задачи является реальная иллюстрированная ситуация.

Применение фотозадач обусловлено необходимостью наглядного изучения предмета дерматологии, необходимостью изучения редко встречающейся дерматологической патологии, спецификой размещения клинической базы кафедры. В этих условиях проблемные методы обучения, и в частности задачный, с использованием иллюстрированных пособий, является одним из методов выбора. В результате анализа опыта работы с использованием карт-задач можно утверждать, что активизация познавательной деятельности студентов достигается за счёт следующих факторов:

– клиника представленного на фотоснимке поражения кожи подробно описана в тексте задачи – обучающий момент, который иллюстрирует теоретические знания и навыки, полученные студентами на лекциях, во время самостоятельной теоретической подготовки к занятию;

– студенту предлагается описать представленную на фотографии клинику поражения кожи, что способствует отработке и закреплению практических навыков по пропедевтике дерматологических болезней и формированию у студентов навыка применения специальной терминологии и употребления профессионального медицинского языка;

– задание на дифференциальную диагностику представленной клинической картины активизирует абстрактное мышление, процессы анализа и синтеза имеющихся теоретических и практических знаний и навыков;

– задания на составления плана обследования, лечения и диспансерного наблюдения конкретного пациента способствуют формированию навыка практического применения знаний об этиологии, патогенезе, морфологической сущности заболевания, вопросов применения лекарственных препаратов; способствует формированию представления об осуществлении принципов индивидуального подхода к лечению пациента на основе закономерностей и особенностей заболевания с учётом клинической формы, стадии, характера течения, наличия осложнений и сопутствующей патологии;

– возможности сравнивать клинические симптомы и варианты течения заболевания у курируемых и представленных в фотозадачах пациентов;

– возможности иллюстрировать дифференциальный диагноз изучаемой на занятии патологии с применением карт-задач.

Разработаны и изданы 20 карт-задач на английском языке для работы в группах с английским языком обучения.

На каждом занятии студенты 3 и 4 курсов лечебного факультета и ФПИГ в обязательном порядке курируют пациентов, находящихся на стационарном лечении в отделениях УЗ «ВОККВД». При этом формируется несколько групп студентов, каждая из которых курирует пациентов с разной патологией. В ходе курации студенты должны собрать анамнез жизни пациента, заболевания, определить первичные и вторичные элементы кожи, поставить диагноз и его обосновать, наметить план лабораторно-инструментальных исследований для подтверждения диагноза и план лечебных мероприятий с учетом тяжести кожной патологии, наличия сопутствующей патологии. Студенты при таком виде деятельности сталкиваются с реальной клинической ситуацией, учатся не только распознавать заболевание и составлять план обследования и лечения пациента, но и, что немаловажно, учатся общаться с пациентами, учитывать их психоэмоциальные особенности. Каждый студент докладывает результаты проделанной работы в аудитории.

В ходе проведения ролевых игр студенты «исполняют» как роль «больного», так и «роли врача», привлекаемых для обследования «пациента» и постановки диагноза. Во время игры закрепляются теоретические знания и формируются навыки общения врача с пациентом (характер речи, интонация, манера поведения будущего врача), основанных на деонтологических принципах и профессиональной компетенции. Одна и та же ситуация может проигрываться несколько раз, чтобы дать возможность всем студентам ознакомиться с функциями разных действующих лиц. Эксперты-студенты проводят анализ удачных и неудачных решений и действий всех участников игры. Каждый из студентов также может изложить свою точку зрения на проигранные ситуации.

Если большой объём материала, а студенты в группе слабые и нет уверенности, что все осилят заданное, то целесообразно провести занятие в формате конференции. В качестве домашнего задания каждому студенту даётся тема для выступления (время регламентировано), причём сведения должны быть взяты не из учебника, а из научных публикаций, монографий. Занятие имитирует научную конференцию: выступления, вопросы, заключение, выбор лучшего сообщения.

Выполнение перевода научной статьи с английского языка позволяет студенту не только пополнить знания по предмету, но и ощутить свою включённость в мировое научное сообщество. Студенту предоставляется выбор: использовать предлагаемую преподавателем статью или ту, что заинтересовала его самого по данной проблеме.

На практических занятиях по дерматологии и венерологии студентам предлагается самостоятельно составить карты по дифференциальной диагностике клинически схожих нозологий с учетом различий в этиопатогенезе, клинических проявлениях заболевания, диагностических и лечебных мероприятиях. Проверка и дополнение проводится с участием всех студентов под

контролем преподавателя. Данный вид самостоятельной работы студентов способствует развитию клинического мышления у студентов, способности выделять главное и сопоставлять полученные данные.

На кафедре дерматовенерологии активно используются информационные технологии: видеофильмы по самым значимым дерматовенерологическим проблемам (Псориаз, Сифилис, Грибковые заболевания кожи), активно используются мультимедийные презентации на практических занятиях для наглядного усвоения текущего и предыдущего материала с демонстрацией фотографий пациентов. Проведено 2 телемоста с участием профессора Сергеева Ю.С. (г. Москва) и доцента Козловской В.В (г. Нью-Йорк) в рамках научно-практических конференций с международным участием, где студенты в виде УИРС ознакомились с современными достижениями диагностики и лечения некоторых кожных заболеваний и инфекций, передаваемых половым путем. С осеннего семестра 2012 года на кафедре дерматовенерологии проводится дистанционная проверка учебных историй болезни, пересылаемых студентами на адрес электронной почты кафедры.

Заключение

На кафедре дерматовенерологии осуществляется использование современных активных форм обучения согласно требованиям образовательных программ. В результате чего процесс обучения ориентирован не только на то, чтобы давать сумму знаний, а для того, чтобы способствовать усвоению теоретического материала в ходе его практического применения. При такой форме подготовки учитываются индивидуальные особенности студентов, поощряется активная деятельность каждого обучаемого, вносится элемент новизны, живой заинтересованности при изучении дисциплины.

Литература

1. Торшина, И.В. Социально-коммуникативные методологии и правовые аспекты компетентностного обучения дерматовенерологии : учеб.-метод. Пособие / И. В. Торшина. – Смоленск : ГБОН ВПО СГМА, 2012. – 72 с.
2. Внедрение информационных технологий в образовательный процесс / Э. П. Вялых [и др.] // Среднее проф. образование. – 2006. – № 8. – С. 8–10.

Поступила 27.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Зыкова О.С. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

ПОЙКИЛОДЕРМИЯ ПИГМЕНТНАЯ СЕТЧАТАЯ СИВАТТА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

АДАСКЕВИЧ В.П., КАТИНА М.А., МЯДЕЛЕЦ В.О.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии

Резюме. Пойкилодермия пигментная сетчатая Сиватта (Poikilodermia vascularis et pigmentosa Civatte) является хроническим заболеванием кожи, которое обычно рассматривается как разновидность меланодермии. Пойкилодермия (от греч. poikilos — пестрый, пятнистый и derma — кожа) — состояние кожи, существенными признаками которого являются атрофия, пятнистая или сетчатая пигментация и телеангиэктазии, что придает пораженному участку кожи пестрый вид.

Пойкилодермия пигментная сетчатая Сиватта (ПС) характеризуется формированием эритемы с явлениями атрофии и нарушениями пигментации кожи. Заболевание обычно наблюдается на открытых участках: на лице, боковых поверхностях шеи, зоне декольте. Хроническое воздействие ультрафиолетовых лучей считается важным этиологическим фактором. Мы приводим клинический случай 54-летней пациентки с поражением кожи лица, преимущественно щек, предаурикулярной области, области лба, передней и боковой поверхности шеи до ключицы. Определяются ретикулярные пятна темно-коричневого цвета с множественными телеангиэктазиями, участками атрофии. В биопсийном материале выявлены эпидермальные изменения в виде атрофии эпидермиса, гиперкератоза. В сосочковом слое дермы обнаружены некротические кератиноциты, периваскулярные и очаговые инфильтраты. Включения пигмента выявлены в эпидермисе и в верхнем слое дермы, в дерме – меланофаги.

Ключевые слова: пойкилодермия, инсоляция, гистология, лечение.

Abstract. Poikiloderma of Civatte (Poikilodermia vascularis et pigmentosa Civatte) is a chronic skin condition, which is usually considered as a variety of melanoderma. Poikiloderma of Civatte (PC) is characterized by erythema associated with atrophy and pigmentation changes of the skin usually seen on the sun exposed areas such as cheeks and sides of the neck. Chronic exposure to ultraviolet light is considered to be an important etiological factor. We present a 54-year old female patient, with facial skin lesions. Confluent, symmetrical reticular dark-brown patches were observed on her face, predominantly on cheeks, preauricular zone, on the forehead, on the front and lateral parts of the neck. Patches showed mottled hyperpigmentation and hypopigmentation with numerous telangiectasias with sites of atrophy. In biopsy specimen epidermal changes in the form of atrophy of the epidermis, hyperkeratosis were revealed. Necrotic keratinocytes, perivascular and focal infiltrates were found in the papillary dermis. Occasional lymphocytes extended into the basal layer. Free pigment was revealed in the epidermis and in the superficial layer of the dermis, multiple melanophages were found in the dermis.

Key words: poikoloderma, insolation, histology, treatment.

Пойкилодермия пигментная сетчатая Сиватта (Poikilodermia vascularis et pigmentosa Civatte) является хроническим заболеванием кожи, которое обычно рассматривается как разновидность меланодермии. Пойкилодермия (от греч. poikilos — пестрый, пятнистый и derma — кожа) — состояние кожи, существенными признаками которого являются атрофия, пятнистая или сетчатая пигментация и телеангиэктазии, что придает пораженному участку кожи пестрый вид.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. E-mail: uladas@hotmail.com. – Адаскевич Владимир Петрович.*

Пойкилодермия Сиватта (ПС) впервые описана французским дерматологом A. Civatte в 1923 году. Заболевание является особым видом атрофии кожи и напоминает смятую папиросную бумагу с многочисленными гиперпигментированными и депигментированными пятнами и телеангиэктазиями с поражением, как правило, открытых участков кожи – лицо, боковые поверхности шеи, зона декольте.

ПС встречается чаще у женщин, чем у мужчин. У женщин заболевание регистрируется в большинстве случаев в период менопаузы и в постменопаузе [2, 3].Частота встречаемости пойкилодермии среди дерматологических пациентов составляет 1,4%,но многие пациенты с легкой формой заболевания могут и не обращаться за медицинской помощью. Данная кожная патология чаще встречается у светлокожих пациентов с фототипом 2-3 (88%) [1, 3].

Имеются сообщения, которые указывают на клиническое и патоморфологическое сходство пойкилодермии Сиватта и меланоза Риля. Однако меланоз Риля характеризуется менее выраженной атрофией кожи, а телеангиэктазии не являются типичным клиническим проявлением заболевания [1, 2].

Хроническое воздействие ультрафиолетовых лучей считается важным этиологическим фактором. Это подтверждается тем фактом, что поражаются открытые участки кожи. Кроме того, солнечный эластоз является частым гистопатологическим признаком. Фотосенсибилизирующие химические вещества, входящие в состав парфюмерных и косметических средств, также являются провоцирующими факторами развития пойкилодермии Сиватта. Гормональные изменения, связанные с менопаузой, или низкий уровень эстрогена могут также рассматриваться как причинный фактор. Есть несколько сообщений о генетической предрасположенности в виде повышенной восприимчивости кожи к ультрафиолетовому излучению [1, 2, 3].

Заболевание, как правило, протекает бессимптомно, но некоторые пациенты могут жаловаться на легкое жжение, зуд или на повышенную чувствительность кожи в пораженной области. Основным клиническим признаком заболевания является формирование симметричных красновато-коричневых пятен на лице, преимущественно в области щек, на боковых поверхностях шеи, реже в области декольте. Наблюдается сетчатая пигментация с атрофией и телеангиэктазиями [1, 2, 3]. При пойкилодермии Сиватта характерно отсутствие поражений кожи, затененной области под подбородком.

Выделяют три клинические формы заболевания: эритематозно-телеангиэктатическую. (58%), пигментную (20%) и смешанную (22%) [2].

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями соединительной ткани (дерматомиозит, красная волчанка), пойкилодермической формой грибовидного микоза, с другими заболеваниями, связанными с нарушениями пигментации кожи (пигментная форма красного плоского лишая, хлоазма, дерматит Берлока, эритема дисхромическая стойкая (пепельный дерматоз), пятнистый амилоидоз.

В биопсийном материале определяется атрофия эпидермиса, вакуольная дегенерация базальных кератиноцитов, гиперкератоз. В верхних слоях дермы определяются лентовидные или периваскулярные воспалительные инфильтраты с содержанием лимфоцитов и иногда гистиоцитов, включения пигмента, явления солнечного эластоза. На поздних стадиях наблюдаются менее выраженные изменения в эпидермисе, однако имеется отек в верхнем слое дермы и расширение кровеносных сосудов, множественные меланофаги.

Пациентам с пойкилодермией Сиватта, в первую очередь, рекомендуется избегать пребывания на солнце и использовать солнцезащитный крем с SPF не менее 50+. Также не рекомендуется применять парфюмерные и косметические средства.

Лечение заболевания должно быть направлено на устранение сосудистых и пигментных компонентов одновременно

[4]. В последнее время широко используются лазер на красителях с ламповой накачкой (585 nm и 595 nm) (IPL-лазер), интенсивный импульсный свет (515-1200 nm), фракционный фототермолиз. Импульсное излучение IPL-лазера способно существенно улучшить состояние кожи, поскольку воздействует как на сосудистый, так и на пигментный компонент данного заболевания, по некоторым данным восстанавливается около 80% пораженной кожи [3, 4]. Кроме того, благодаря излучению IPL-лазера происходит образование новых коллагеновых клеток и уменьшение эластоза кожи. Интенсивный импульсный свет отличается от лазера высокой интенсивностью источников света, излучающих полихромные, некогерентный свет. Проводится несколько курсов терапии [1, 3, 4]. Минимальные побочные эффекты в виде нарушений пигментаций кожи встречаются у 5% пациентов [4].

Фракционный фототермолиз – лазерная технология, при которой формируются микротермальные лечебные зоны (МЛЗ) в коже. В очаге воздействия фракционного фототермолиза происходит деление и трансформация новых клеток, синтезируется коллаген, происходит замещение поврежденных тканей волокнами. Попытки лечения пойкилодермии с использованием диатермокоагуляции, криотерапии не увенчались успехом [6].

Для местного лечения применяют: топические стероиды, местные ретиноиды, отбеливающие средства (гидрохинон); отшелушивающие средства, включая химические пилинги с гидроксикислотами (альфа-, бета - и полигидроксикислоты); азелаиновая кислота (крем Скинорен).

Топические стероиды воздействуют на лимфоцитарный инфильтрат вокруг расширенных мелких сосудов. Для разрешения пигментаций также возможно применение местных ретиноидов, например крема ретин-А и гидрохинон-содержащих препаратов. Чаще всего рекомендуется использовать комбинированное местное лечение: гидрохинон +третиноин+гидрокортизон.

Клинический случай

Пациентка 54 лет поступила в кожное отделение УЗ «ВОККВД» с диагнозом «Дискоидная красная волчанка» с жалобами на поражение кожи лица, шеи, сопровождающиеся незначительным чувством покалывания и стягивания.

Первые изменения кожи появились 8 месяцев назад. Пациентка отметила ухудшение внешнего вида кожи после пребывания на солнце. После применения мази гидрокорти-

Рис. 1, 2. Ретикулярные пятна темно-коричневого цвета.

зона наблюдалось незначительное улучшение. Из сопутствующих заболеваний: эутиреоидный узловой зоб, миома матки (7 лет).

Клиническая картина. Поражение кожи лица, преимущественно щек, предаурикулярной области, области лба, передней и боковой поверхности шеи до ключицы. На указанных участках кожи определяются ретикулярные пятна темно-коричневого цвета с множественными телеангиэктазиями, участками атрофии (рис. 1, 2).

При патоморфологическом анализе биопсийного материала выявлены изменения как со стороны эпидермиса, так и дермы. Эпидермальные изменения включают гиперкератоз, атрофию с уплощением эпидермальных гребешков. В эпидермисе и сосочковом слое дермы встречаются некротизированные кератиноциты. Инфильтраты в дерме преимущественно лимфоцитарные. По характеру инфильтраты периваскулярные и очаговые, распределены по всей толще дермы. Отдельные лимфоциты проникают в базальный слой эпидермиса. В дерме встречаются множественные меланофаги, свободный пигмент, характерен отек дермы (рис. 3).

Пациентке были даны следующие рекомендации: солнцезащитный крем с SPF 50 и выше с апреля по октябрь за 30 минут до выхода на улицу; с октября по март: отбеливающие кремы (гидрохинон+третиноин+гидрокортизон); скинорен крем 2 раза в день 3 месяца; наблюдение у гинеколога, эндокринолога.

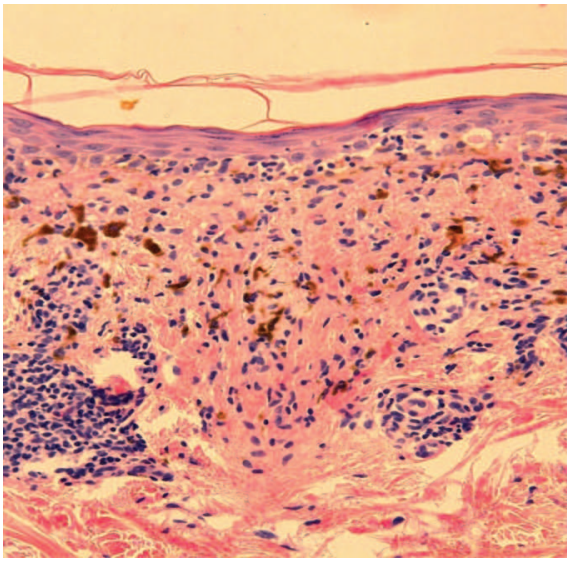


Рис. 3. Патогистология: атрофия эпидермиса, гиперкератоз, периваскулярные и очаговые инфильтраты в сосочковом слое дермы. Включения пигмента выявлены в эпидермисе и в верхнем слое дермы, в дерме – меланофаги.

Обсуждение

Большинство случаев пойкилодермии Сиватта регистрируется в странах с солнечным климатом, где преобладают люди со светлой кожей, например в Греции, и реже в странах Восточной Европы с умеренным климатом, в том числе и в Беларуси.

Изменения пигментации при пойкилодермии Сиватта необходимо дифференцировать от других заболеваний кожи, сопровождающихся явлениями пойкилодермии: пойкилодермическая форма грибовидного микоза, красная волчанка, дерматомиозит, хронический лучевой дерматит, врожденный дискератоз и от редких синдромов, таких как синдром Блума и Ротмунда-Томсона синдром.

Выделяют три клинические формы пойкилодермии Сиватта: эритематозно-телеангиэктатическую, пигментную и смешанную. [2].

Лечение ПС остается нелегкой задачей для дерматолога [2-6]. Лечение заболевания должно быть направлено на устранение как сосудистых, так и пигментных компонентов одновременно [2-4]. Для лечения применяют лазеротерапию, отбеливающие средства, топические ретиноиды и химические пилинги [1-3]. Лазеротерапия считается наиболее эффективным видом терапии при данной патологии [5]. Фотозащита является необходимым средством профилактики заболевания.

Заключение

У пациентки в нашем клиническом случае выявлены ретикулярные пятна коричневого цвета, с множественными телеангиэктазиями и явлениями атрофии на открытых участках кожи. Затененный участок кожи под подбородком не поражен,

что является важным диагностическим признаком пойкилодермии Сиватта. Данной пациентке установлена смешанная клиническая форма заболевания, так как выявлены как нарушения пигментации, так и наличие телеангиэктазий. Постменопаузальный возраст пациентки также является типичным для данного заболевания. Полученные данные гистологического исследования подтвердили диагноз пойкилодермии Сиватта, исключив первоначально установленный диагноз красной волчанки.

Для лечения пациентке назначены фотозащитные кремы, отбеливающие косметические средства с добавлением топических, слабо потенцированных стероидов. Учитывая сопутствующую патологию, рекомендовано наблюдение смежных специалистов. В перспективе возможно применение лазеротерапии.

Литература

1. Lautenschlager, S. Reticulate, patchy and mottled pigmentation of the neck. Acquired forms / S.Lautenschlager, P.H. Itin // Dermatology. – 1998. – Vol. 197, N 3. – P. 291-297.
2. Katoulis, A.C. Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study / A.C. Katoulis [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol. 19, N 4. – P. 444-452.
3. Geronemus, R. Poikiloderma of Civatte / R. Geronemus // Arch. Dermatol. – 1990. – N 4. – P.547-555.
4. Weiss, R.A. Treatment of Poikiloderma of Civatte with an intense pulsed light source / R.A. Weisse, M.P. Goldman, M.A. Weiss // Dermatol. Surg. – 2000. – Vol.26, N 2. – P. 823-831.
5. Tierney, E.P. Treatment of Poikiloderma of Civatte with ablative fractional laserresurfacing: prospective study and review of the literature / E.P. Tierney, C.W. Hanke // Dermatol. Surg. – 2006. – Vol. 32, N 2. – P. 298-301.
6. Behroozan D.S. Fractional photothermolysis for treatment of poikiloderma of Civatte / D.S. Behroozan [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol. 19, N 4. – P. 444-452.

Поступила 04.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Мяделец В.О. – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».

© ТИХОНОВСКАЯ И.В., МЯДЕЛЕЦ В.О., 2013

ПЕРВИЧНАЯ РУБЦОВАЯ АЛОПЕЦИЯ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ТИХОНОВСКАЯ И.В., МЯДЕЛЕЦ В.О.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии

Резюме. В статье представлен случай личного наблюдения рубцовой алопеции у женщины в постменопаузном периоде. Описана патоморфологическая картина заболевания, проведен краткий обзор литературы по данной проблеме. Указывается на прогноз заболевания и цель назначения терапии, что позволит дерматологам выработать тактику лечения таких пациентов.

Ключевые слова: рубцовая алопеция, фиброз.

Abstract. The case of personal observation of cicatrical alopecia in a postmenopause woman is presented in this article. The pathomorphologic picture of the disease has been described, a brief literature review on this issue has been done. The disease prognosis and the aim of treatment administration are pointed out, this will enable dermatologists to work out the tactics of such patients treatment.

Key words: cicatrical alopecia, fibrosis.

Рубцовая алопеция – заболевание, которое характеризуется непрерывным разрушением волосяного фолликула и, как правило, без восстановления роста волос, что может привести к тяжелому косметическому дефекту. В зависимости от вовлечения ретикулярной части дермы в патологический процесс выделяют первичную и вторичную рубцовую алопецию. Первичная рубцовая алопеция микроскопически в основном описывается как разрушение фолликулярного эпителия и/или связанной с ним адвентициальной дермы с относительным сохранением интерфолликулярной ретикулярной дермы (Templeton S.F., Solomon A.R., 1994). Первичную рубцовую алопецию разделяют на лимфоцитарную, нейтрофильную, смешанную и недифференцированную (Olsen E. и др., 2003). Несмотря на то, что первичная рубцовая алопеция известное заболевание, до сих пор остается неясным ее происхождение. Основные теории развития первичной рубцовой алопеции: поражение сальной железы, поражение наружного корневого влагалища и, возможно, патология фолликулярных стволовых клеток. Не отрицается и роль наследственной предрасположенности, влияние экзогенных факторов при некоторых видах первичной рубцовой алопеции (ультрафиолетовое излучение при красной волчанке, прием лекарственных препаратов, и, возможно, Staphylococcus aureus). Диагноз заболевания требует гистологического подтверждения, лечение направлено на замедление/остановку процесса выпадения волос. Восстановление роста волос наблюдается крайне редко. Учитывая достаточную редкость патологии, приводим случай личного наблюдения.

Пациентка М., 72 лет, направлена на консультацию сотрудников кафедры дерматовенерологии ВГМУ с жалобами на выпадение волос головы в течение 8 месяцев.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. Моб.тел.: +375 (29) 590-57-60 – Тихоновская Ирина Владимировна.*

К дерматологу обратилась, когда начали выпадать волосы бровей и интенсивное выпадения волос головы привело к косметическому дефекту. Диагноз при направлении: Трихотилломания? Алопеция андрогенная? На момент осмотра субъективных ощущений у пациентки нет, но она отмечает, что в начале заболевания был умеренный зуд головы. Объективно: лентовидный очаг около 7 см шириной, с поражением лобной и боковых областей головы. Кожа в очаге выпадения волос тонкая, блестящая, практически по всему очагу устья фолликулов отсутствуют, сохранены только единичные волосы. В области «новой» линии роста вокруг единичных волос определяется легкая перифолликулярная эритема, положительный тест потягивания волос (телогеновые волосы) (рис. 1). Волосы в латеральных частях бровей отсутствуют. Консультация смежных специалистов (терапевт, эндокринолог) - патологии не выявлено. На основании клинических проявлений предварительный диагноз: рубцовая алопеция? Фронтальная фиброзная алопеция? С целью уточнения диагноза под местной анестезией трепаном 4 мм произведена биопсия кожи на границе сформировавшегося очага и зоны расшатанных волос. Данные гистологического исследования (рис. 2): в биоптате по всем полям отсутствуют волосяные фолликулы и сальные железы. В одном из полей зрения в месте проекции предшествующего волосяного фолликула выявлен выраженный очаг склерозирования дермы, распространяющийся вглубь от эпидермиса. Эпидермис над этим участком дермы с незначительными акантозом и гиперкератозом, но с характерным западением в месте устья предшествующего волосяного фолликула. В непосредственной близости к данному очагу склерозирования в дерме определяется фрагмент мышцы, поднимающей волос. В дерме отмечается диффузное склерозирование и утолщение соединительнотканных волокон. Воспалительные инфильтраты слабовыраженные, периваскулярные, клеточный состав инфильтратов лимфогистиоцитарный, с множественными фибробластами. Со стороны эпидермиса изменения характеризуются слабым, регулярным акантозом, незначительным гиперкератозом, присутствует очаговый паракератоз.

Заключение: патоморфологические признаки рубцовой алопеции. Таким образом, на основании клинической картины и патоморфологического исследования был установлен заключительный диагноз: Рубцовая алопеция первичная. Постменопаузная фронтальная фиброзная алопеция. С пациенткой проведена беседа о прогнозе заболевания и назначено лечение: местно: Адвантан крем 0,1%; внутрь плаквенил

Рис. 1. Лентовидный очаг выпадения с формированием «новой» линии роста волос.

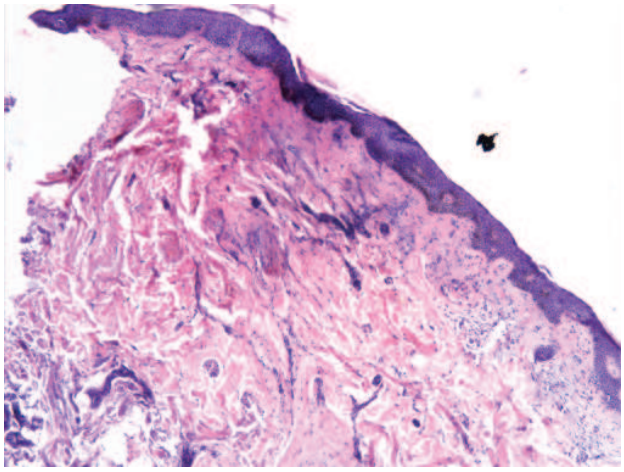


Рис. 2. Склероз на месте фолликула (окраска гематоксиллин-эозином, увеличение 10х10).

по 200 мг 2 раза в сутки (от преднизолона внутрь пациентка категорически отказалась). К сожалению, эффект проводимой терапии наблюдать не довелось, так как пациентка на момент написания статьи на повторный осмотр не явилась.

Результаты и обсуждение

Постменопаузная фронтальная фиброзная алопеция (ПФФА) была впервые описага S. Kossard в 1994 [1] как фиброзная алопеция и вариант красного плоского лишая у женщин в период постменопаузы, хотя изменение фронтальной линии роста волос у женщин в период постменопаузы – часто встречающаяся форма нерубцовой алопеции [2, 4]. Kossard S. также был описан перифолликулярный фиброз и лимфоцитарный инфильтрат из Т – хелперов у шести женщин с диагнозом постменопаузной фронтальной фиброзной алопеции [1, 2, 4]. Причина, по которой патологический процесс происходит именно в фронтальных волосяных фолликулах, неизвестна. Заболевание следует дифференцировать с синдромом Грэхема – Литтла – Пиккарди – Лассюэра (Graham-Little-Piccardi-Lassueur syndrome) как фолликулярной формой красного плоского лишая, но описанный Belaich et al. (1977) красный плоский лишай фолликулярный опухолевидный с цистами и комедонами (Lichen planus follicularis tumidus with cysts and comedones) рубцовую алопецию не вызывает [3]. Также ПФФА дифференцируется с фронтотемпоральным вариантом андрогенной алопеции у женщин, тракционной алопецией, офиазисом. Заболевание практически не поддается лечению. Топические стероиды, глюкокортикоиды и хинолины (плаквенил) замедляют прогрессирование болезни [1].

Заключение

Нам удалось наблюдать случай довольно редкого заболевания, диагноз которого должен быть подтвержден гистологически. Дерматолог должен учитывать неблагоприятный прогноз ФФА при курации пациента.

Литература

1. Eyebrow regrowth in patients with frontal fibrosing alopecia treated with intralesional triamcinolone acetonide / J.C. Donovan [et al.] // Br.J. Dermatol. -2010. – Vol.163, №5. – P. 1142 -1145.
2. Kossard, S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia. Scarring alopecia in a pattern distribution / S. Kossard // Arch Dermatol. - 1994. - Vol. 130. - №6: 770-774.
3. Lichen planus follicularis tumidus with cysts and comedones / J. Vazquez Garcia [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 1992. - Vol.17, №5. – P. 346-348
4. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris / S. Kossard et al. // J. Am Acad Dermatol. – 1997. - Vol.36, №1. – P.59-66.

Поступила 19.03.2013 г.
Принята в печать 07.06.2013 г.

Сведения об авторах:
Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ»,
Мяделец В.О. – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ».

КОНФЕРЕНЦИИ УО «ВГМУ»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет с 1 апреля 2013 г. по 8 июля 2013 г. проводит заочную Интернет-конференцию **«Управление качеством профессиональной подготовки студентов»** в рамках международной конференции **«Медицинское образование XXI века».**

Основные вопросы, планируемые для обсуждения

• Практикоориентированность и качество подготовки студентов в соответствии с требованиями, предъявляемыми организациями-заказчиками, и с образовательными стандартами.

• Инновационные технологии в подготовке студентов медицинского вуза.

• Самостоятельная работа студентов как компонент процесса управления качеством профессиональной подготовки специалиста.

• Кредитно-модульная система организации учебного процесса на кафедрах.

• Дистанционное обучение в медицинских вузах: задачи, технологии, опыт, проблемы и перспективы.

30–31 мая 2013 г. в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете состоялась XII Республиканская научно-практическая конференция **«Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии»** и республиканский семинар «**Демиелинизирующие заболевания нервной системы»**. Научное мероприятие было проведено согласно плану научных конференций МЗ РБ в рамках Школы молодых специалистов.

В конференции приняли участие врачи неврологи и нейрохирургии лечебных учреждений, сотрудники РНПЦ неврологии и нейрохирургии, сотрудники профильных кафедр медицинских университетов, студенты лечебного факультета ВГМУ. Доклады, представленные опытными и молодыми специалистами, помимо современного теоретического материала, отражающего состояние проблемы, имели прикладную направленность.

Так же был представлен ряд стендовых докладов, с содержанием которых можно ознакомиться на нашем сайте.

В Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете 23-24 мая 2013 года состоялась VII международная научно-практическая конференция **«Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний»**.

5 апреля 2013 года в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете состоялась региональная научно – практическая конференция с международным участием **«Витебские дерматологические чтения: воспалительные дерматозы».**

Были рассмотрены следующие заболевания: псориаз, экзема, красный плоский лишай, атопический дерматит, простой хронический лишай, почесуха, парапсориаз, розацеа, акне, многоформная экссудативная эритема, буллезные дерматозы.

ИЗ ЖИЗНИ ВУЗА

Поздравляем победителей конкурса Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований:

По конкурсу «Наука-2013»

Заведующего кафедрой клинической микробиологии, профессора - Генералова И.И.

По конкурсу «Наука – М-2013»

Доцента кафедры токсикологической и аналитической химии - Ёршика В.М.

Ассистента кафедры онкологии с курсами лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК и ПК - Шляхтунова Е.А.

Аспиранта кафедры стоматологии детского возраста и ЧЛХ - Гончарову А.И.

Заведующего кафедрой стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК, доцента - Моисеева Д.В.

Аспиранта кафедры нормальной физиологии – Евдокимову О.В.

Аспиранта кафедры стандартизации лекарственных средств с курсом ФПК и ПК - Лукашова Р.И.

Аспиранта кафедры фармакогнозии с курсом ФПК и ПК - Корожан Н.В.

В мае проводились мероприятия по продвижению вуза на рынке образовательных услуг и расширению международного сотрудничества: осуществлен академический преподавательский обмен с Кировской медицинской академией (прием профессора кафедры неврологии и нейрохирургии Бейна Б.Н.; командировка в КГМА заведующего кафедрой психиатрии и наркологии Кирпиченко А.А. для чтения лекций).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания, а также статьи подписчиков журнала.

Журнал печатает:

• ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ. Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

• ОБЗОРЫ. Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

• КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ. Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

• ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ. Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

• НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

• ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ. Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

– аннотацию;

– фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

– введение;

– основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

– заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;

– список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы всех авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны всех авторов; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследования и заключение, а также ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи. В аннотации на английском языке обязательно указываются название статьи, фамилия и инициалы авторов на английском языке.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в

тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 07.06.2013 г. Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 19,1
Тираж 100 экз. Заказ №
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».
Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.
210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.
При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.