



МЕДИЦИНА

№3
2016

Оглавление

Шляфер С. И. Анализ состояния здоровья и оказания медицинской помощи сельскому населению Российской Федерации	1
Комаров Ю. М. Как нам дальше развивать здравоохранение? Часть 3. Что же нужно делать для развития здравоохранения в Российской Федерации?	12
Пфаф В. Ф., Ярославская Л. И., Ярославская М. А., Петровская А. Н. Памяти академика Ярославского Александра Александровича (к 75-летию со дня рождения)	15
Яблокова Н. В., Фабрикантов О. Л., Шутова С. В. Оценка результатов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, перенесших селективную лазерную трабекулопластику	29
Хардилов А. В., Петров С. В., Лядвин А. Ю. Связь плацентарно-плодового кровотока с ядерным индексом интоксикации при неосложненном пиелонефрите у беременных	40
Гридин Л. А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии	45
Чумаков Д. В., Мельников А. И., Ярославская М. А. К вопросу о профилактике синдрома эмоционального выгорания	69
Терещенко А. В., Долгов Ю. В., Румянцев Д. С., Сайдумаров К. В. Информационная система офтальмологической клиники	79
Кильдебеева Р. Н., Дмитриев А. В., Низамов А. К. Отдаленные эффекты влияния физических упражнений на сердечно-сосудистую систему больных артериальной гипертензией	90
Алексеева Е. В. Уровни содержания аминокислот в плазме крови, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного исхода у больных в критическом состоянии	97
Терещенко А. В., Трифаненкова И. Г., Юдина Н. Н. Эффективность использования жидких перфторорганических соединений при хирургическом лечении активных стадий ретинопатии недоношенных	115
Есина Е. Ю., Лютов В. В., Цыган В. Н. Анализ функционального состояния миокарда у больных нейроциркуляторной астенией с гиперхолестеринемией по данным дисперсионного картирования электрокардиограммы	126
Мамиконян В. Р., Мазурова Ю. В., Петров С. Ю., Сафонова Д. М., Сорокин А. С. Оценка состояния фильтрационных подушек после введения ранибизумаба в послеоперационном периоде синустрабекуlectомии	136
Надеждин А. В., Тетенкова Е. Ю. Зависимость от никотина: диагностика и лечение	164
Бубнова И. А., Семчишен В. А., Свиридов А. П., Хайдуков Е. В., Новиков И. А., Петров С. Ю., Пахомова Н. А., Волжанин А. В. Спектрально-поляризационные свойства фотолюминесценции фиброзных оболочек глаза	190

**БЕСПЛАТНОЕ РЕЦЕНЗИРУЕМОЕ НАУЧНОЕ
ИНТЕРНЕТ-ИЗДАНИЕ С ОТКРЫТЫМ ДОСТУПОМ,
ПУБЛИКУЮЩЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ВО ВСЕХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ**

Журнал «Медицина»

бесплатное рецензируемое научное интернет-издание
с открытым доступом

№ 3, 2016

Главный редактор

Данишевский К. Д., д. м. н., профессор

Председатель Редакционного совета

Стародубов В. И., академик РАМН

Редколлегия

Андрусенко А. А., к. м. н.

Барях Е. А., к. м. н.

Власов В. В., д. м. н., профессор

Немцов А. В., д. м. н., профессор

Плавинский С. Л., д. м. н., профессор

Савчук С. А., д. х. н.

Тетенова Е. Ю., к. м. н.

Шабашов А. Е., к. м. н.

Шахмарданов М. З., д.м.н., профессор

Редакционный совет

Боярский С. Г., к. м. н.

Гаспаришвили А. Т., к. ф. н.

Новиков Г. А., д. м. н., проф.

Петров С. Ю., к.м.н.

Фролов М. Ю., к. м. н.

Ответственный секретарь редакции

Колгашкин А. Ю.

Адрес издания в сети Интернет: fsmj.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС77-52280
от 25 декабря 2012 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций

Анализ состояния здоровья и оказания медицинской помощи сельскому населению Российской Федерации

Шляфер С. И.

д.м.н., заведующая отделением организации планирования и управления научными исследованиями, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России (г. Москва). E-mail: sofya@yandex.ru

В статье представлен анализ демографических показателей: численность, рождаемость, смертность, естественная убыль (прирост), возрастная структура, коэффициент демографической нагрузки, ожидаемая продолжительность жизни при рождении, средний возраст сельского населения Российской Федерации за 2005-2014 годы. Изучена общая заболеваемость сельского населения по классам болезней в России за 2010-2014 годы. Проведено сравнение демографических показателей и показателей общей заболеваемости сельского населения с городским населением России. Показана ситуация по оказанию стационарной, первичной медико-санитарной помощи на селе за последние 10 лет. Проанализирован кадровый состав медицинских организаций, расположенных в сельской местности.

Ключевые слова: сельское население, демографические показатели, общая заболеваемость, стационарная помощь, первичная медико-санитарная помощь, врач, средний медицинский персонал

Введение

Охрана и укрепление здоровья сельского населения имеет актуальное значение для российского общества. В последние годы медико-демографические и социальные проблемы, характерные для нашего общества, особенно ярко проявились в сельской местности [6].

Социально-экономические проблемы в обществе в большей степени отражаются на сельском здравоохранении в силу того, что преобразования в социальной и экономической жизни страны снизили ресурсное обеспечение сельского здравоохранения, ослабили лечебно-диагностическую базу, материально-техническую оснащенность медицинских учреждений [4].

Цель работы

Цель работы – изучить основные демографические показатели, проанализировать общую заболеваемость сельского населения, оценить состояние оказания медицинской помощи на селе в России.

Материалы и методы исследования

Источники информации: статистические сборники и бюллетени Федеральной службы государственной статистики (Росстат); статистические материалы Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для проведения исследования использованы статистический и аналитический методы.

Результаты

В Российской Федерации на начало 2015 года проживало 37 985 068 сельских жителей или 26,0% от всего населения страны. За 2005-2015 годы в Российской Федерации отмечено снижение численности сельского населения на 2,0% (с 38 754 860 до 37 985 068 человек) (рост городского населения – на 3,4% (с 104 719 359 до 108 282 220)) [10, 11].

За 2005-2014 годы увеличилась рождаемость сельского населения с 11,0 до 14,4 на 1 000 соответственного населения (в городе – с 9,8 до 12,9 на 1 000 городского населения).

Смертность сельского населения в Российской Федерации за 10 лет снизилась с 18,6 до 14,5 на 1 000 сельского населения (городского – с 15,1 до 12,6 на 1 000 городского населения) [7].

В структуре смертности сельского населения Российской Федерации в 2014 году на первом месте находились болезни системы кровообращения (692,9 на 100 тысяч сельского населения), на втором месте – новообразования (181,6 на 100 тысяч сельского населения), на третьем – симптомы, признаки, отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (170,8 на 100 тысяч сельского населения), на четвертом – внешние причины (160,4 на 100 тысяч сельского населения), на пятом – болезни органов дыхания (76,5 на 100 тысяч сельского населения), на шестом – болезни органов пищеварения (68,8 на 100 тысяч сельского населения) и др.

Смертность сельского населения Российской Федерации за 2005-2014 годы от болезней системы кровообращения снизилась с 1061,3 до 692,9 на 100 тысяч сельского населения, от новообразований – с 181,9 до 181,6 на 100 тысяч сельского населения, от внешних причин – с 256,1 до 160,4 на 100 тысяч сельского населения, от болезней органов дыхания – с 87,2 до 76,5 на 100 тысяч сельского населения, от симптомов, признаков, отклонений от нормы, выявленных при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированных в других рубриках возросла с 108,0 до 170,8 на 100 тысяч сельского

населения, от болезней органов пищеварения – с 60,2 до 68,8 на 100 тысяч сельского населения [2, 3].

В 2014 году естественная убыль сельского населения составила -0,1 на 1 000 сельского населения (городского населения прирост +0,3 на 1 000 городского населения). За 2005-2014 годы снизилась естественная убыль сельского населения с (-7,6) до (-0,1) на 1 000 сельского населения (городского населения – с (-5,3) до (+0,3) на 1 000 соответствующего населения) [7].

В структуре сельского населения нашей страны лица трудоспособного возраста (женщины 16-54 лет, мужчины 16-59 лет) составили 55,8%, лица старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше) – 24,3% и моложе трудоспособного возраста (дети в возрасте 0-15 лет) – 19,9%. За изучаемый период удельный вес сельского населения трудоспособного возраста снизился с 64,5 до 55,8%, старше трудоспособного возраста возрос с 19,8 до 24,3%, моложе трудоспособного возраста – с 15,7 до 19,9%. Аналогичная тенденция отмечена у городского населения: доля лиц трудоспособного возраста уменьшилась с 64,5 до 59,3%, старше трудоспособного возраста возросла с 19,8 до 23,9%, моложе трудоспособного возраста – с 15,7 до 16,8% [10, 11].

Показатель демографической нагрузки характеризует соотношение численности населения трудоспособного и нетрудоспособного возраста. В 2015 году на селе коэффициент демографической нагрузки был высоким и составил 792 нетрудоспособных (дети от 0 до 15 лет и лица старше трудоспособного возраста) приходилось на 1 000 сельского населения трудоспособного возраста. За 2005-2015 годы коэффициент демографической нагрузки увеличился с 707 до 792 нетрудоспособного населения на 1 000 сельских жителей трудоспособного возраста (у городского населения – с 551 до 686 на 1 000 городского населения трудоспособного возраста) [10, 11].

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в 2014 году для всего сельского населения Российской Федерации составила 69,49 лет, для сельских мужчин – 64,07 лет, для сельских женщин – 75,43 лет и была ниже, чем у всего городского населения – 71,44 лет, у городских мужчин – 65,75 лет, у городских женщин – 76,83 лет.

За последние 10 лет ожидаемая продолжительность жизни при рождении для всего сельского населения возросла с 63,45 до 69,49 лет, для мужчин – с 57,22 до 64,07 лет, для женщин – с 71,06 до 75,43 лет (для всего городского населения – с 66,1 до 71,44 лет, для мужчин – с 59,58 до 65,75 лет, для женщин – с 72,99 до 76,83 лет) [7].

Отмечалось незначительное уменьшение разницы между ожидаемой продолжительностью жизни при рождении сельских мужчин и женщин с 13,84 до 11,36 лет (городских мужчин и женщин – с 13,41 до 11,08 лет).

За 2005-2015 годы определен рост среднего возраста сельского населения с 38,1 до 39,4 года (городского населения – с 38,2 до 39,5 лет) [1, 11].

Данные о заболеваниях, зарегистрированных у сельского населения, заполняются с 2010 года в форме федерального статистического наблюдения № 12 село «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

В 2014 году в Российской Федерации показатель общей заболеваемости сельского населения составил 121 361,31 на 100 тысяч соответствующего населения и был ниже, чем у городского населения (174 765,91 на 100 тысяч городского населения).

Общая заболеваемость сельского населения страны распределилась следующим образом: на первом месте – болезни органов дыхания (29 920,78 на 100 тысяч соответствующего населения или 24,65%), на втором месте – болезни системы кровообращения (19 209,64 или 15,83%), на третьем – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (9 573,78 или 7,89%), на четвертом – болезни органов пищеварения (9 551,24 или 7,87%), на пятом – болезни мочеполовой системы (8 169,25 или 6,73%), на шестом – болезни глаза и его придаточного аппарата (7 896,27 или 6,51%), на седьмом – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (5 433,88 или 4,48%), на восьмом – травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (5 340,27 или 4,4%) и др. На эти восемь классов болезней приходилось 78,36% зарегистрированных пациентов, проживающих в сельской местности.

За 2010-2014 годы общая заболеваемость сельского населения уменьшилась с 129 606,0 до 121 361,31 на 100 тысяч сельского населения (на 6,36%). В тоже время за изучаемый период общая заболеваемость городского населения возросла с 168 131,4 до 174 765,91 на 100 тысяч городского населения (на 3,95%).

Медицинская помощь сельскому населению строится на основных принципах организации здравоохранения [5].

В 2014 году стационарную медицинскую помощь сельскому населению Российской Федерации оказывали 1470 центральных районных больниц, из них 563 расположенные в сельской местности, 417 районных больниц, из них 179 – в сельской местности, 97 участковые больницы, из них 93 – в сельской местности. В больничных организациях развернуто 133 980 коек. Обеспеченность койками составила 35,3 на 10 тысяч сельского населения. За 2005-2014 годы число коек в больничных организациях уменьшилось на 28,7% (с 187 922 до 133 980), обеспеченность койками – с 49,6 до 35,3 на 10 тысяч сельского населения [8] (в городе – с 115,9 до 89,6 на 10 тысяч городского населения).

В больничных организациях сельской местности средняя длительность лечения составила 14,0 дней (в городе – 11,5 дней), средняя занятость койки в году – 324 дня (в городе – 321 день). За 2005-2014 годы средняя длительность лечения в больничных организациях, оказывающих медицинскую помощь сельскому населению, уменьшилась с 15,3 до 14,0 дней (в городе – с 13,0 до 11,5 дней), средняя занятость койки в году увеличилась с 312 до 324 дней (в городе – с 314 до 321 дня).

В 2014 году в Российской Федерации работали 1470 центральных районных больниц (ЦРБ) на 224 774 коек. За 10 лет число ЦРБ уменьшилось на 15,2% (с 1 734 до 1 470), число коек – на 34,9% (с 345 086 до 224 774) [8].

Средняя мощность центральных районных больниц составила 153 койки (в 2006 году – 198 коек)

За год в ЦРБ было госпитализировано 7 290 273 человек. За 2005-2014 годы число госпитализированных в ЦРБ уменьшилось с 9 479 891 до 7 290 273 человек (на 23,1%).

В ЦРБ на занятых должностях работало 136 087,5 врачей и 390 535,5 среднего медицинского персонала. За период изучения число врачей увеличилось на 9,4% (с 124 391 до 136 087,5), среднего медицинского персонала – на 13,1% (с 345 414 до 390 535,5). Укомплектованность врачами в ЦРБ уменьшилась с 92,3 до 87,5%, средним медицинским персоналом – с 97,7 до 93,9%. Коэффициент совместительства у врачей не изменился (1,5).

Медицинская помощь сельским жителям страны оказывалась в 417 районных больницах на 54 075 коек.

За изучаемый период число районных больниц увеличилось на 56,2% (с 267 до 417), число развернутых коек – на 75,5% (с 30 815 до 54 075) [8].

Средняя мощность составила 130 коек (в 2006 году – 120 коек).

В 2014 году в районные больницы страны было госпитализировано 1 811 995 человек (в 2005 году – 803 106 человек).

В районных больницах на занятых должностях работало 34 108,75 врачей, 93 915 среднего медицинского персонала. За 10 лет число врачей увеличилось в 3,1 раза (с 11 051 до 34 108,75), среднего медицинского персонала – в 3,3 раза (с 28 344 до 93 915).

В то же время в районных больницах отмечено снижение показателя укомплектованности врачами с 93,8% до 88,1%, средним медицинским персоналом – с 97,5% до 94,8%. За анализируемый период коэффициент совместительства у врачей уменьшился с 1,6 до 1,52.

В нашей стране в 2014 году функционировали 97 участковые больницы на 2 841 койку. За 2005-2014 годы число участковых больниц уменьшилось в 27,1 раз (с 2 631 до 97), число коек – в 21,9 раз (с 62 325 до 2 841).

Показатель средней коечной мощности участковых больниц составил 31 койку (в 2006 г. – 27 коек). 63,9% больниц имели коечную мощность до 25; 18,6% – от 26 до 49 коек; 13,4% – от 50 до 99 коек, 4,1% – от 100 до 199 коек.

За год в участковые больницы поступило 72 612 пациентов (в 2005 году – 1 388 678).

В 2014 году в больницах на занятых должностях трудилось 1 201,25 врачей, 3 719,5 среднего медицинского персонала. За 10 лет численность врачей уменьшилось в 9,0 раз (с 10 776 до 1 201,25), среднего медицинского персонала – в 13,7 раз (с 50 832 до 3 719,5).

В участковых больницах показатель укомплектованности должностей врачей снизился с 89,2 до 86,5%, среднего медицинского персонала – с 97,3 до 91,8%. Коэффициент совместительства у врачей уменьшился с 1,4 до 1,3.

Снижение основных показателей деятельности участковых больниц было связано с тем, что большинство участковых больниц утратили самостоятельность (статус юридического лица) и вошли в состав других медицинских организаций (в соответствии с федеральным законом № 122-ФЗ от 22 августа 2004 г. «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации»») [9].

Амбулаторно-поликлиническая помощь сельскому населению в 2014 году оказывалась в 34 860 фельдшерско-акушерских пунктах, в 1 693 фельдшерских пунктах, в 2 662 поликлиниках, амбулаториях, женских консультациях, консультативных центрах, входящих в состав больничных организаций, в 23 диспансерах, расположенных в сельской местности, в 938 организациях, оказывающих стоматологическую помощь, в 1 009 отделениях скорой медицинской помощи, в 53 самостоятельных амбулаторно-поликлинических организациях.

Наиболее массовыми медицинскими организациями на селе являются фельдшерско-акушерские пункты (ФАП) и фельдшерские пункты (ФП).

В Российской Федерации в 2014 году работало 36 553 ФАП и ФП, из них 34 860 ФАПа и 1 693 ФП. За 10 лет число ФАПов и ФП сократилось на 13,3% (с 42 164 до 36 553), число посещений – на 38,7% (с 13 3395 до 81 802,07 тысяч).

Основным показателем деятельности ФАПов и ФП является число посещений на 1 жителя в год, которое в 2014 г. составило 2,15 (в 2005 г. – 3,4).

Техническое состояние зданий большинства ФАПов и ФП в Российской Федерации требует улучшения. В приспособленных помещениях работает более половины ФАПов (51,9% или 18 078) и ФП (51,2% или 866). Капитальный ремонт необходим в 22,65% ФАПов (7 897) и 23,15% ФП (392). Находятся в аварийном состоянии, требуют сноса 2,6% ФАПов (903) и 2,95% ФП (50). Не имели центрального отопления 69,7% ФАПов (24 290) и 86,9% ФП (1471), водопровода – 49,4% ФАПов (17 231) и 58,7% ФП (994), горячего водоснабжения – 81,1% ФАПов (28 270) и 82,4% ФП (1 395), канализации – 56,2% ФАПов (19 604) и 64,1% ФП (1 086). Телефонную связь имеют 74,1% ФАПов (25 829) и 52,75% ФП (893), автономное электроснабжение – только 1,26% ФАПов (441) и 2,3% ФП (39).

В 2014 году в нашей стране в сельской местности функционировало 1 009 отделений скорой медицинской помощи (СМП). За период изучения их число уменьшилось с 1 330 до 1 009 (на 24,1%).

Бригадами СМП в сельской местности была оказана скорая медицинская помощь при выездах 9 539 022 человек (в 2005 году – 7 303 142 человек).

Число сельских жителей, которым была оказана скорая медицинская помощь при выездах, за 10 лет увеличилось на 5,1% (с 238,65 до 250,84 на 1 000 сельского населения) (городского населения уменьшилось на 9,5% (с 371,05 до 335,65 на 1 000 городского населения)).

В медицинских организациях, расположенных в сельской местности, отмечается неблагоприятная кадровая ситуация. В 2014 году число врачей составило 52 358 человек, среднего медицинского персонала – 203 735, обеспеченность врачами – 13,8 на 10 тысяч сельского населения, средним медицинским персоналом – 53,6 на 10 тысяч сельского населения [8].

За 2005-2014 годы число врачей, работающих в медицинских организациях, расположенных в сельской местности увеличилось на 16,2% (с 45 049 до 52 358), среднего медицинского персонала уменьшилось на 6,7% (с 218 358 до 203 735). Показатель обеспеченности врачами повысился с 11,9 до 13,8 на 10 тысяч сельского населения, средним медицинским персоналом снизился с 57,6 до 53,6 на 10 тысяч сельского населения [8]. В городе обеспеченность врачами уменьшилась с 54,05 до 48,8 на 10 тысяч городского населения, средним медицинским персоналом – с 108,8 до 100,1 на 10 тысяч городского населения.

Отмечается низкий уровень квалификации медицинских работников сельских медицинских организаций. В 2014 году на различные квалификационные категории было аттестовано 32,45% врачей и 51,9% среднего медицинского персонала (в 2005 году –

43,2% врачей, 53,9% среднего медицинского персонала) (в городе – 48,2% врачей, 59,6% среднего медицинского персонала, в 2005 году – 55,5% врачей, 61,4% среднего медицинского персонала).

В медицинских организациях, расположенных в сельской местности, сертификаты специалиста имели 95,6% врачей и 94,8% среднего медицинского персонала. За 10 лет увеличился удельный вес врачей, имеющих сертификат специалиста, с 78,1 до 95,6%, среднего медицинского персонала – с 69,7 до 94,8% (в городе – с 80,6 до 92,0% врачей, с 72,1 до 94,7% среднего медицинского персонала).

В 2014 году в медицинских организациях показатель укомплектованности врачами составил 87,0% (при коэффициенте совместительства 1,34), среднего медицинского персонала – 93,1% (при коэффициенте совместительства 1,12). За изучаемый период укомплектованность врачами, работающих в медицинских организациях сельской местности, снизилась с 89,3 до 87,0% (в городе – с 93,5 до 88,2%), средним медицинским персоналом – с 96,8 до 93,1% (в городе – с 95,7 до 91,5%).

В 2014 году соотношение врач : средний медицинский персонал в сельской местности составило 1:3,89 (в 2005 году – 1:4,85) и было выше, чем в городе – 1:2,05 (в 2005 году – 1:2,01), что оказывает существенное влияние на организацию лечебно-диагностического процесса на селе.

Заключение

Проведенный анализ показал, что в сельской местности России за 10 лет отмечается:

- снижение численности населения на 2,0%;
- увеличение рождаемости (с 11,0 до 14,4 на 1 000 сельского населения);
- уменьшение смертности (с 18,6 до 14,5 на 1 000 сельского населения);
- снижение естественной убыли населения (с (-7,6) до (-0,1) на 1 000 сельского населения);
- рост показателя демографической нагрузки (с 707 до 792 нетрудоспособного населения на 1 000 сельских жителей трудоспособного возраста);
- рост ожидаемой продолжительности жизни при рождении (с 63,45 до 69,49 лет);
- увеличение среднего возраста сельского населения (с 38,1 до 39,4 лет).

За 2010-2014 годы в стране показатель общей заболеваемости уменьшился на 6,4% в основном за счет низкой доступности медицинской помощи сельским жителям.

В здравоохранении на селе определена:

- изношенная материально-техническая база медицинских организаций;
- недостаточная обеспеченность медицинским персоналом (врачами, средним медицинским персоналом);
- низкая квалификация врачей;
- высокая текучесть медицинских кадров.

Список литературы

1. Демографический ежегодник России. 2014. Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2014. 543 с.
2. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2005 год. Статистические материалы. М.: Минздравсоцразвития России, ФГУ «ЦНИИОИЗ Росздрава», 2006. 176 с.
3. Медико-демографические показатели Российской Федерации 2014 год. Статистические материалы. М.: Минздрав России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2015. 260 с.
4. Москвичева М.Г. Интегральная оценка здоровья сельского населения и совершенствование системы организации медицинской помощи в сельской местности: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 48 с.
5. Общественное здоровье и здравоохранение. Учебник. Под ред. В.А. Миняева, Н.Н. Вишнякова. М.: Издательство: МЕДпресс-информ, 2012. 656 с.
6. Растегаев В.В. Роль диспансеризации в укреплении здоровья населения, проживающего в условиях сельской местности: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 50 с.
7. Российский статистический ежегодник. 2015. Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2015. 728 с.
8. Сельское здравоохранение России в 2014 году. Статистические материалы. М., Минздрав России, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2015. 78 с.
9. Федеральный закон № 122-ФЗ от 22 августа 2004 г. «О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов «О внесении изменений и дополнений в федеральный закон «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» и «Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/12136676/> (дата обращения: 10.05.2016).
10. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2005 года. Статистический бюллетень. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2005. 363 с.

11. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2015 года. Статистический бюллетень. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2015. 344 с.

Analysis of the State of Health and Provision of Health Care to the Rural Population of the Russian Federation

Shlyaf S. I.

Doctor of Medicine, Branch Head, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow). E-mail: sofya@yandex.ru

The article analyses a number of demographic indicators: population, birth rate, death rate, natural decrease (and increase) of population, age structure, the factor of demographic burden, life expectancy at birth, average age of the rural population of the Russian Federation for years 2005-2014. Studied is the total incidence by classes of diseases among Russian rural population in years 2010-2014. Comparison of demographic indicators and the total incidence of diseases among the rural and urban population in Russia is conducted. Situation for the provision of hospital and primary health care in rural areas over the past 10 years is demonstrated. Cadres of rural medical organizations are analyzed.

Key words: the rural population, demographic indicators, total incidence, inpatient care, primary health care, doctor, nurse

References

1. Russian Demographic Yearbook 2014. Statistical Yearbook. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat), 2014. Print.
2. Medical and demographic characteristics of the Russian Federation, year 2005. Statistical materials. Moscow: Ministry for Health and Social Development, CNIIOIZ, 2006. Print.
3. Medical and demographic characteristics of the Russian Federation, year 2014. Statistical materials. Moscow: Ministry for Health, CNIIOIZ, 2015. Print.
4. Moskvicheva M.G, Integral assessment of the health of the rural population and improvement of the system of medical care in rural areas. Doctor of Medicine Thesis. Moscow: 2009. Print.
5. Public health and healthcare. Textbook. Minyaev V.A. Vishnyakov N.N, Editors. Moscow: MEDpress-inform, 2012. Print.
6. Rastegaev V.V. The role of the clinical examination in the strengthening of health of rural population. Doctor of Medicine Thesis. Moscow, 2011. Print.
7. Russian Statistical Yearbook 2015 Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat), 2015. Print.
8. Rural healthcare in Russia 2014. Statistical materials. Moscow: Ministry for Health, CNIIOIZ, 2015. Print.
9. Federal Law № 122-FZ of 22 August 2004 "On Amendments to Legislative Acts of the Russian Federation in connection with adoption of the Federal Laws "On Amendments and Additions to the Federal Law "On General Principles of Organization of Legislative (Representative) and Executive Bodies of Government of the Russian Federation" and "On general principles of local self-government in the Russian Federation" Assessed at: <http://base.garant.ru/12136676/> .

10. The population of the Russian Federation by sex and age on 1 January 2005. Statistical Bulletin. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat), 2005. Print.

11. The population of the Russian Federation by sex and age on 1 January 2015. Statistical Bulletin. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki (Rosstat), 2015. Print.

Как нам дальше развивать здравоохранение?

Часть 3. Что же нужно делать для развития здравоохранения в Российской Федерации?

Комаров Ю. М.

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член Бюро исполкома Пироговского движения врачей

В третьей части статьи автор формулирует предложения о первоочередных шагах по упорядочиванию ситуации в отечественном здравоохранении, которые могут быть реализованы в 2016 году.

Ключевые слова: здоровье населения, здоровый образ жизни, медицинское страхование, расходы на здравоохранение, бюджетное финансирование, обязательное медицинское страхование

Независимо от выбранной модели для дальнейшего развития здравоохранения в стране следует добиваться увеличения бюджетного финансирования системы до 5,5% ВВП при эффективном, в том числе общественном, контроле за использованием выделенных средств. В любом случае в системе нужно наводить «порядок», минимизировать затраты при улучшении медицинской помощи за счет обоснованных организационно-методических решений. Консолидированный бюджет здравоохранения на 2016 г. составит 2 трлн. 852 млрд. руб., в том числе 490 млрд. руб. из федерального бюджета, что с учетом инфляции несколько меньше, чем в 2015 г. Однако, учитывая сложившуюся ситуацию в стране со множеством трудностей внешнего и внутреннего характера и понимая, что в ближайшее время не стоит рассчитывать на необходимый рост финансовых затрат, целесообразно это время использовать для наведения порядка в системе. Опять же независимо от выбора перспективной модели. Помимо обозначенных выше мероприятий по охране здоровья необходимо:

1. Внести изменения в ФЗ 326, исключив из системы ОМС частных коммерческих посредников – СМО, сосредоточив их усилия на слабо развитой системе ДМС, и придать ТФОМС функцию филиалов ФФОМС для возможности страхования в регионах. Это необходимо сделать очень срочно, до начала переходного периода к государственно-бюджетной модели.
2. Унифицировать подходы к дифференцированным по регионам медико-демографическим программам и разработать их с учетом региональных особенностей.
3. Остановить продолжающееся разрушение здравоохранения, проводимое под предлогом модернизации, оптимизации, реформирования, отменить строительство новых центров и дальнейшее приобретение дорогостоящего оборудования, предусмотреть возможность перевода средств с «тылового» здравоохранения в первичное звено.

4. Определить на научной основе текущую и перспективную потребность населения в различных видах медицинской помощи и на этой основе разработать дифференцированные по регионам нормативы.
5. Проработать оптимальную иерархию медицинских организаций для города и села с привязкой их размещения к конкретным территориям в зависимости от численности и структуры населения, особенностей расселения, расстояний, состояния дорог и транспортных сообщений. Все это позволит реализовать идею Н.И. Пирогова об этапности оказания медицинской помощи и упорядочить маршруты движения пациентов.
6. Создать рабочие группы по определению иерархии использования различных диагностических средств, лекарственных препаратов, методов профилактики, лечения, реабилитации и медицинского ухода.
7. Проработать модель правильной организации ПМСП с ее структурой, функцией, составом, оснащением, взаимодействием.
8. Проработать вопрос о создании факультетов ПМСП в медицинских вузах, их структуру, программы, сроки и порядки обучения и повышения квалификации.
9. Разработать мероприятия по повышению престижа профессии и качества образования врачей и медсестер с одновременным созданием для них и преподавателей достойных условий жизни, включая заработную плату.
10. Усилить контроль за количеством и качеством проводимых периодических профилактических осмотров и за выделяемыми для этого средствами, ликвидировав имеющие место приписки (до 70%), начать внедрение целевых осмотров (скринингов) и последующей диспансеризации.
11. Создать группу по разработке тестового отбора к получению медицинской профессии и к отбору при поступлении в медицинские учебные заведения.
12. Внедрить в программы обучения студентов медицинских ВУЗов и колледжей доказательную медицину и стандарты серии ИСО.
13. Проработать вопросы перехода от контроля, оценки и экспертизы качества к обеспечению качества медицинской помощи и управлению им, сформулировать лицензионные требования, начиная с врачей частных клиник и ВОП, как субъектов права.
14. Разработать систему оценок деятельности медицинских учреждений по типам и территориального здравоохранения на разных уровнях.

15. Проработать вопрос о восстановлении муниципального здравоохранения с передачей ему ряда финансово подкрепленных функций.

16. Пересмотреть уже принятые законы, вначале определиться со стратегией развития системы охраны здоровья, а затем принимать поддерживающие законы.

Изложенное вытекает из более ранних и современных наработок Пироговского движения врачей, из предложенных ранее на IV (XIX) Пироговском съезде в 2001 г. Государственно-общественной системы управления здравоохранением и Стратегии охраны здоровья (эксперты Комитета гражданских инициатив, 2013 год).

Это только первый этап на 2016 год, который является подготовительным к серьезным преобразованиям с учетом интересов пациентов, медработников и гражданского общества и с общественным контролем с их стороны за выполнением намеченных мероприятий. Для общественного контроля необходимо создание единой объединенной профессиональной медицинской организации. Все это изложено в моей недавней книге «Пора камни собирать», издательство «Гэотар-Медиа», Москва, 2015, 413 с.

How Should We Develop Our Healthcare?

Part 3. What Should Be Done for Healthcare Development in the Russian Federation?

Komarov J. M.

Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of Russian Science, Member of the Executive Committee Bureau for Pirogov Social Movement for Health Professionals

In the third part of the article the author formulates proposals on the priority steps to streamline the situation in the national healthcare, which can be implemented in 2016.

Key words: health, healthy lifestyle, healthcare costs, budget financing, compulsory health insurance

Памяти академика Ярославского Александра Александровича (к 75-летию со дня рождения)

Пфаф В. Ф.

к.м.н., директор НКЦ ОАО «РЖД»

Ярославская Л. И.

врач-терапевт высшей категории ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ»

Ярославская М. А.

к. психол. н., член «Ассоциации междисциплинарной медицины», член «Национальной Академии активного долголетия», член Британского международного терапевтического сообщества «The International Network of Democratic Therapeutic Communities» (INDTC), медицинский психолог отделения психологической реабилитации ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ», психотерапевт

Петровская А. Н.

д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, врач-оториноларинголог ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ»

Статья посвящена академику Александру Александровичу Ярославскому, внесшему значительный вклад в развитие отечественной железнодорожной медицины. Подробно описана плодотворная и многогранная деятельность Александра Александровича на посту организатора здравоохранения в системе МПС.

Ключевые слова: железнодорожная медицина, организация здравоохранения

Ярославский А.А. – главный врач ЦКБ №1 МПС. Декабрь 1993 г.



27 июня 2016 г. исполнилось 4 года со дня, как ушел из жизни, после тяжелой и продолжительной болезни, Ярославский Александр Александрович – академик, заслуженный врач России, крупный организатор здравоохранения, внесший значительный вклад в развитие и совершенствование отечественной медицины.

Главный принцип, на котором основывалась деятельность Александра Александровича – «бесплатная и квалифицированная медицинская помощь, профилактическая направленность, единство теории и практики, широкое использование достижений науки и техники в практической деятельности медицинских учреждений, широкое участие населения и общественных организаций в решении проблем охраны здоровья населения».

Ярославский Александр Александрович родился 16 сентября 1941 года в городе Короча Курской области в семье военнослужащего. После окончания Оренбургского медицинского института Александр Александрович с 1966 по 1974 год работал ординатором гематологического отделения Областной клинической больницы г. Оренбурга. С 1972 года состоял на соискательстве при кафедре факультетской терапии Оренбургского медицинского института, где под руководством доктора медицинских наук, профессора В.В. Чернина подготовил к защите кандидатскую диссертацию на тему: «Клинико-морфологическая характеристика состояния желудка при железодефицитных анемиях». Методические рекомендации диссертации были внедрены в Оренбургской областной больнице, в МСЧ завода им. Чкалова г. Орска, городской больнице г. Бутуруслана, в Бузулукской и Бугурусланской межрайонных больницах, ЦКБ №1 МПС РФ и в других медицинских учреждениях страны.

Ярославский А.А. – заместитель главного врача Областной клинической больницы г. Оренбурга проводит инструктаж сотрудников. 1976 г.



С 1974 по 1982 год Александр Александрович занимал должность заместителя главного врача по организационно-методической работе и по совместительству ответственного врача по переливанию крови Областной клинической больницы г. Оренбурга.

В 1982 году переведен в распоряжение врачебно-санитарной службы управления Московской железной дороги на должность главного врача поликлиники «10 лет Октября», где работал по 1984 год и там же по совместительству – врачом-терапевтом.

В 1984 году, в порядке укрепления кадров, назначен переводом на должность главного врача Центральной клинической больницы №1 МПС г. Москвы, где работал по 1997 год и там же по совместительству – врачом-гематологом.

ЦКБ № 1 МПС 24 января 1990 г. Фото корреспондента газеты «Гудок» Н. Сениной



За время деятельности Александра Александровича в Центральной клинической больнице №1 МПС г. Москвы введен в строй новый лабораторно-диагностический корпус, что позволило значительно улучшить материально-техническую базу больницы, открыть новые специализированные подразделения и увеличить площади стационарных отделений. Усовершенствованы отделения: эндоскопическое, компьютерной томографии, консультативно-диагностическое, центральная цитологическая лаборатория, лаборатория «искусственная почка», бактериологическая лаборатория. Открыт отдел «АСУ-стационар». Вновь созданное в 1985 году III хирургическое отделение (заведующий – Гусев Е.Ю.)

являлось единственным на железнодорожном транспорте специализированным хирургическим отделением с эндоскопическим уклоном. За короткое время врачами были освоены методы обследования больных с заболеваниями надпочечников и принципы оперативного вмешательства на них. Также в 1985 году в неврологическом отделении открыт кабинет рефлексотерапии, что позволило обеспечить в полном объеме рефлексотерапевтической помощью всех нуждающихся в ней пациентов. Для тяжелых сосудистых больных развернут в том же году инсультный пост. Начата разработка и применение лазерных методов лечения. В 1993 году в биолокационной лаборатории (заведующий отделением Богин Ю.Н.) в диагностический комплекс с помощью гематологического анализатора была внедрена методика срочного исследования крови. В 1994 году там же с помощью иммуноферментного анализатора стали осуществляться исследования у больных с патологией щитовидной железы. Приобретена новая диагностическая аппаратура: ультразвуковая, тепловизионная, эндоскопическая, радиоизотопная гамма-камера, универсальный компьютерный томограф. Начата реконструкция больницы, проведены значительные работы по капитальному ремонту зданий и сооружений, замене внутренних и внешних коммуникаций. Существенно улучшены основные качественные показатели лечебно-диагностического процесса и санитарный режим больницы.

К концу 1987 года в ЦКБ №1 МПС работали 4 доктора медицинских наук, 28 кандидатов медицинских наук, 10 врачей имели почетное звание «Заслуженный врач РСФСР», ряд сотрудников имели патенты на изобретения и дипломы участников ВДНХ.

ЦКБ №1 МПС 1991 г. Президиум международной конференции «Ультразвуковая и рентгеновская томография: перспективы развития, возможности комплексного применения с другими диагностическими методами». Слева направо: Ярославский А.А. – главный врач, Богин Ю.Н. – заместитель биолокационной лаборатории, представители делегации из ФРГ



Ярославский Александр Александрович принимал активное участие в научно-практических конференциях, совещаниях и симпозиумах врачей.

В течение 1986-1987 годов под руководством Александра Александровича администрацией, организационно-методическим отделом, общественными организациями и коллективами подразделений больницы проводилась большая работа по подготовке к 50-летию больницы. В результате свой юбилей коллектив ЦКБ №1 МПС встретил достойно, о чем свидетельствуют успешно проведенные праздничные мероприятия, широко освещавшиеся в СМИ (газеты «Гудок», «Советский железнодорожник», «Медицинская газета» и др.).

В дни юбилея большая группа сотрудников ЦКБ №1 МПС была награждена Почетными грамотами, денежными премиями, 22 человека награждены знаком «Почетный железнодорожник», 38 – именными часами. А 15 января 1988 года был опубликован Указ Президиума Верховного Совета СССР о награждении наградами Родины наиболее отличившихся работников ЦКБ №1 МПС.

ЦКБ № 1 МПС 1995 г. V международная конференция «Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования». В президиуме (слева направо): Абрамов С.А. – генеральный директор ассоциации «Эра». Богданович А.О. – заместитель министра путей сообщения РФ, Ярославский А.А. – главный врач ЦКБ № 1 МПС, Богин Ю.Н. – заместитель биолокационной лаборатории ЦКБ № 1 МПС, Сибилев В.М. – начальник врачебно-санитарного управления МПС



15-16 мая 1995 года в зале главного корпуса и центральной лаборатории биолокационной диагностики ЦКБ №1 МПС, при поддержке Врачебно-санитарного управления РФ и ассоциации «Эра», состоялась V международная конференция «Ультразвуковая

диагностика и дополнительные исследования», где со своими докладами выступили отечественные и зарубежные ученые.

ЦКБ № 1 МПС 15 мая 1995 г. V международная конференция «Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования», В президиуме (слева направо) Ярославский А.А. – главный врач ЦКБ № 1 МПС, Богин Ю.Н. – заместитель биолокационной лаборатории ЦКБ № 1 МПС



ЦКБ № 1 МПС 1995 г. V международная конференция «Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования»



В рамках мероприятия на базе больницы была организована выставка медицинской аппаратуры таких фирм как: «Профит» Россия, «МДЕ АГ» Швейцария, «Сименс» ФРГ, «Эко – Мед – Полл Г.м.б.Х.» Австрия, «Нутако» США, «Эрик – Егер» ФРГ, «Хоффманн – Ля Рош» Австрия, «Диагност» Россия.

Александр Александрович активно сотрудничал со средствами массовой информации, с крупными государственными деятелями, представителями деловых кругов, железнодорожниками, учеными-медиками, укрепляя, в том числе, международные связи, поднимая авторитет ЦКБ №1 МПС на более высокий уровень.

*ЦКБ №1 МПС июнь 1996г. Ярославский А.А. и
зав. отделением газеты «Гудок» Иванова В.Н.*



ЦКБ №1 МПС, 1989г. Ярославский Александр Александрович с представителем делегации КНДР



ЦКБ №1 МПС. Ярославский А.А. – главный врач, Богин Ю.Н. – заместитель руководителя биолокационной лаборатории и представители делегации из ФРГ



Научные работы врачей опубликованы в зарубежных журналах: США, Италии, Греции, ФРГ, Испании, ГДР, ПНР, ЧССР.

Сотрудники ЦКБ №1 МПС (Ярославский А.А. в центре). День медицинского работника. Июнь 1996г.



Ежегодно Александром Александровичем заключались договоры о практическом сотрудничестве ЦКБ №1 МПС с такими учреждениями как: НИИ неврологии РАМН, Научный центр хирургии, НИИ трансплантологии органов и тканей РАМН, кардиологический научный центр РАМН, Московский научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Российская медицинская академия последипломного образования.

В связи с необходимостью проведения массового обследования населения РФ вследствие высокой распространенности заболеваний внутренних органов (щитовидная железа и другие), особенно в экологически неблагополучных районах и с повышенным радиационным фоном, в ЦКБ №1 МПС в биолокационной лаборатории (зав. отд. Богин Ю.Н.) совместно с ассоциацией «Эра», были разработаны и созданы мобильные лаборатории комплексной экспресс-диагностики на базе различных видов транспорта. Лаборатории были успешно экспонированы на Международных выставках: «Совтех – 90», «Здравоохранение – 90», «Медицина для Вас», «Медтехника – 94».

Тестирование мобильных лабораторий комплексной экспресс-диагностики в ЦКБ №1 МПС 1991 г. (Ярославский А.А. в центре)

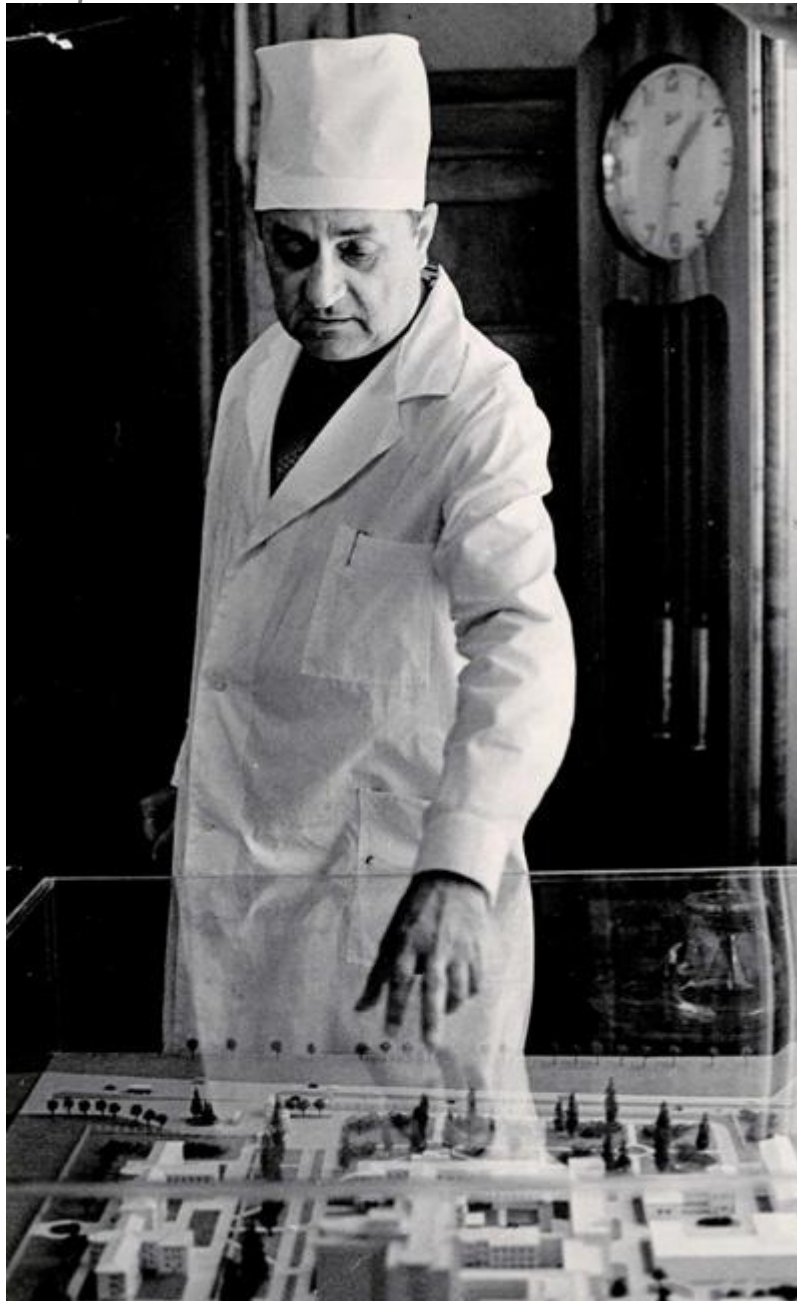


Ярославский Александр Александрович совместно с представителями ассоциации «Эра» на территории ЦКБ №1 МПС 1991г.



В ЦКБ №1 МПС разработана и внедрена программа «Здоровье», в которой особое внимание уделялось улучшению условий труда и быта, а также созданию условий для активного отдыха и здорового образа жизни сотрудников.

ЦКБ №1 МПС Ярославский А.А. в своем кабинете с макетом больницы



Александр Александрович оказывал большую помощь лечебно-профилактическим учреждениям Тушинского района г. Москвы, в связи с чем была улучшена стационарная и амбулаторная помощь населению района.

С 1986 по 1996 год Александр Александрович при выездах в служебные командировки познакомился с опытом работы лечебных учреждений КНДР, ФРГ, Швеции, США.

США, г. Лос-Анджелес, штат Калифорния, февраль 1996 г. Стажировка по организации здравоохранения (НВС и нач. фин. отделов ж.д. России) (Ярославский А.А. первый слева)



В 1997 году переведен в Департамент здравоохранения МПС РФ на должность начальника отдела лечебно-профилактической работы и оперативного контроля. В 2000 году назначен переводом начальником центрального организационно-методического отдела при ЦКБ №6 МПС.

Многообразна и общественно-политическая деятельность Александра Александровича: депутата Тушинского районного совета народных депутатов г. Москвы, заместителя председателя постоянной комиссии по здравоохранению и социального обеспечения Тушинского района г. Москвы, заместителя председателя центрального правления Общества советско-корейской дружбы, советника районного собрания района «Покровское-Стрешнево» г. Москвы, депутата муниципального собрания внутригородского муниципального образования «Покровское-Стрешнево» г. Москвы, члена Всероссийской политической партии «Единая Россия».

За заслуги перед отечеством Александр Александрович награжден знаком «Победитель социалистического соревнования 1978 г.» (5.04.1979 г.); значком «Отличнику здравоохранения» (18.04.1979 г.); именными часами Министерства путей сообщения (10.12.1987 г.); почетным знаком Общества Советско-Корейской Дружбы (1988 г.); Почетной грамотой Министерства путей сообщения СССР и ЦК профсоюза работников

железнодорожного транспорта и транспортного строительства (14.07.1989 г.); почетной грамотой ЦК общества Красного Креста РСФСР; медалью «Ветеран труда» (04.04.1990 г.); нагрудным знаком «Почетный знак Гражданской обороны СССР» (16.04.1991 г.); знаком «Почетному железнодорожнику» (01.08.1991 г.); званием и дипломом Академии Естественных Наук РФ «Почетный член академии» «Российская энциклопедия» (24.04.1995 г.); званием и дипломом Академии Естественных Наук РФ «Действительный член академии» «Человек и творчество» (31.10.1995 г.). 23.07.1996 г. за заслуги в области здравоохранения и многолетнюю добросовестную работу Александру Александровичу присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ». 08.12.2000 г. – награжден «Серебряной юбилейной медалью» РАЕН; 29.08.2006 г. – присвоено почетное звание «Почетный житель муниципального образования Покровское-Стрешнево»; 18.12.2007 г. – награжден знаком «40 лет Тушинскому району г. Москвы».

Уход Александра Александровича – это огромная и невозполнимая утрата для всего медицинского сообщества. О нем трудно говорить «был». Он есть навсегда. Светлая память об Александре Александровиче – выдающемся ученом, враче, талантливом руководителе, наставнике, отзывчивом и искреннем человеке сохранится в наших сердцах.

При написании статьи использовались

1. Фотографии и документы из личного архива Ярославского А.А.
2. Отчет о работе главного врача центральной клинической больницы №1 Министерства путей сообщения СССР Ярославского Александра Александровича за период 1985 по 1987 г., С. 2 – 77.
3. Материалы V международной конференции «Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования» // Москва, 1995 г. – 44 С.
4. Программа пятой международной конференции «Ультразвуковая диагностика и дополнительные исследования» // Москва, 1995 г. – 15 С.
5. Центральная клиническая больница Министерства Путей Сообщения СССР (1937 – 1987) проспект // Москва, Типография ГОСНИТИ, 1987 г. – 47С.
6. Ярославский А.А. Центральной клинической больницы №1 Министерства путей сообщения – 50 лет // Проблемы лечебно-диагностического процесса в многопрофильной клинической больнице 1937-1987 гг., Москва, Типография ГОСНИТИ, 1987г., С.3 – 19.

IN MEMORIAM OF ACADEMICIAN ALEXANDER A. YAROSLAVSKY (The 75th anniversary)

Pfaff V. F.

PhD, Director, "Russian railways" Clinical Research Center

Yaroslavskaya L. I.

therapist, psychiatric hospital named after Y.V. Kannabih (Moscow, Russian Federation)

Yaroslavskaya M. A.

PhD, clinical psychologist, psychiatric hospital named after Y.V. Kannabih (Moscow, Russian Federation), psychotherapist, member «Association of Interdisciplinary Medicine», member «National Academy of active longevity», Individual member «The International Network of Democratic Therapeutic Communities» (INDTC)

Petrovskaya A. N.

Doctor of Medicine, professor, Honored Doctor of the Russian Federation, otolaryngologist, psychiatric hospital named after Y.V. Kannabih (Moscow, Russian Federation)

The article is devoted to Academician Alexander A. Yaroslavsky, who made a significant contribution to the development of the national railway medicine. Described in detail are fruitful and multifaceted activities of Alexander A. Yaroslavsky in the Ministry of Railways health organization branch.

Keywords: railway medicine, public health organization

References

Photographs and documents from the personal archive of A.A. Yaroslavsky.

Report of the Head Physician of the Central Clinical Hospital №1 of the Ministry of Railways of the USSR Yaroslavsky A.A. I Alexander Alexandrovich for the period 1985 to 1987. Print.

Proceedings of the V International Conference "Ultrasound diagnosis and additional research". Moscow. 1995. Print.

The program of the V International Conference "Ultrasound diagnosis and additional research". Moscow. 1995. Print.

Central Clinical Hospital of the Ministry of Transport of the USSR (1937 - 1987). Booklet. Moscow: GOSNIITI, 1987. Print.

Yaroslavsky A.A., 50 Years Anniversary of the Central Clinical Hospital of the Ministry of Railways. In Problems of the diagnostic and treatment process in a multifield hospital. Moscow: GOSNIITI, 1987. Print.

Оценка результатов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, перенесших селективную лазерную трабекулопластику

Яблокова Н. В.¹

Фабрикантов О.Л.^{1,2}

Шутова С.В.^{1,2}

1 – Тамбовский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Рассказовское шоссе, д. 1, г. Тамбов, naukatmb@mail.ru

2 – Медицинский институт Тамбовского государственного университета имени Г.Р.Державина, Интернациональная, д.33, г.Тамбов

Одним из методов снижения ВГД при лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ). В ряде случаев СЛТ оказывается неэффективной или недостаточной по различным причинам и возникает потребность продолжить лечение хирургическим методом. В настоящее время основными методами хирургического лечения глаукомы в нашей клинике являются непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) и микроинвазивная НГСЭ.

Практическая оценка клинических результатов хирургического лечения глаукомы у пациентов, ранее перенесших СЛТ, сравнение этих результатов с пациентами, пролеченными хирургически без предшествующих лазерных вмешательств, попытка выявить наличие или отсутствие влияния предшествующей СЛТ на результаты хирургического лечения представляются нам актуальными.

Исследование было проведено у 61 больного ПОУГ (65 глаз). Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 28 пациентов (30 глаз), которым была выполнена хирургическая антиглаукоматозная операция после предшествующей селективной лазерной трабекулопластики. Во вторую группу вошли 33 пациента (35 глаз), которым была проведена хирургическая антиглаукоматозная операция без предварительных лазерных вмешательств. К концу срока наблюдения уровень ВГД (Р°) в первой группе составил – 13,20±0,71 мм рт. ст., во второй группе – 16,06±0,86.

Проведенный анализ результатов хирургического лечения ПОУГ в группе пациентов с ранее проведенной СЛТ и в группе пациентов без предшествующих лазерных вмешательств не показал существенных различий по основным показателям. СЛТ не оказывает отрицательного влияния на эффект хирургической операции при ПОУГ в последующем периоде, независимо от сроков между вмешательствами.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, селективная лазерная трабекулопластика, внутриглазное давление, микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия, непроникающая глубокая склерэктомия

По данным ВОЗ глаукома является одним из основных заболеваний, приводящих к неизлечимой слепоте и инвалидности по зрению. В нашей стране установлен значительный рост уровня первичной инвалидизации вследствие первичной открытоугольной глаукомы [1,2]. В настоящее время существуют три основных метода гипотензивного лечения глаукомы: медикаментозный, лазерный и хирургический. Начиная с конца прошлого столетия, когда в активе офтальмохирургов появились лазеры, все эти три метода лечения глаукомы тесно взаимодействуют и помогают друг другу.

Целью при лечении глаукомы является максимальное замедление неуклонно прогрессирующего процесса. Остановка при лечении, сохранение повышенного внутриглазного давления (ВГД) могут быть очень опасными, так как офтальмогипертензия является основным фактором риска развития и прогрессирования оптической нейропатии и снижения зрительных функций при первичной глаукоме. Поэтому приоритетной задачей является достижение устойчивых показателей целевого давления, которое должно соответствовать индивидуальному внутриглазному давлению (ВГД) пациента и не превышать толерантное ВГД [3,4].

Одним из методов снижения ВГД в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ), которая была введена в клиническую практику в 1997 году. В основополагающей работе М.А. Latina, С. Park (1995) показали, что СЛТ воздействует исключительно на меланинсодержащие пигментные клетки трабекулярной сети [5]. В настоящее время в клинике применяются Nd:YAG лазеры с длиной волны 532 нм с удвоением частоты и модуляцией добротности, с пятном диаметром 400 мкм, энергией импульса в диапазоне от 0,4 до 2,0 мДж и продолжительностью импульса 3 нс. Обычно наносится 50 импульсов, не перекрывающих друг друга по площади, по окружности 180° [6,7].

СЛТ является достаточно безопасным и эффективным методом лечения ПОУГ [8,9]. Она позволяет проводить избирательное воздействие только на пигментированную часть трабекулярного аппарата, не оказывая влияния на ее непигментированные участки [10]. При этой операции не происходит термального повреждения и коагуляционного некроза клеток трабекулы и коллагеновых волокон за счет очень короткой продолжительности импульса, что, в свою очередь, является важным при проведении в дальнейшем хирургической операции. В исследованиях N. Necker in vivo трабекулярная ткань была окрашена таким образом, что возможно было выделить непигментированные клетки трабекулы и нагруженные меланином макрофаги. Нанесение импульсов лазера Coherent Selecta приводило к облитерации макрофагов, оставляя абсолютно интактными непигментированные клетки трабекулы. Избирательность действия, минимальный повреждающий эффект и эффективность СЛТ показаны авторами целого ряда морфологических и гистологических исследований [11-13].

В основном СЛТ, как эффективный метод лечения глаукомы, применяется в начальной и развитой стадиях заболевания при субкомпенсации внутриглазного давления в случаях умеренной и выраженной пигментации трабекулярной зоны [14]. Далеко зашедшая стадия первичной открытоугольной глаукомы является показанием к хирургическому лечению, но в ряде случаев применение СЛТ при такой ситуации показало свою эффективность [15,16]. Иногда возникают обстоятельства, когда проведение хирургической операции оказывается невозможным из-за различных причин: от запретов по общему состоянию пациента до его страха перед хирургией. В таких ситуациях селективная лазерная трабекулопластика оказывается операцией выбора, по крайней

мере, как вариант до возникновения возможности перейти к хирургическим операциям [17].

К сожалению, в ряде случаев СЛТ оказывается неэффективной или недостаточной и возникает потребность продолжить лечение хирургическим методом. Исходя из вышеописанных особенностей и преимуществ СЛТ с ее минимальными морфологическими последствиями, хирургическое лечение глаукомы теоретически должно проходить в штатном режиме без отягощающих обстоятельств вследствие СЛТ.

Следуя алгоритму гипотензивного лечения глаукомы, при отсутствии эффекта от медикаментозного и лазерного лечения необходим переход к непроникающей микрохирургии.

В настоящее время основными методами хирургического лечения глаукомы в нашей клинике являются непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) и микроинвазивная НГСЭ. Важнейшие достоинства этих операций заключаются в том, что они проводятся без вскрытия передней камеры, обеспечивая контролируемое снижение офтальмотонуса и, таким образом, минимизируют развитие осложнений. НГСЭ разработана С.Н.Федоровым, В.И.Козловым с соавторами в 1986 году. Принципиальное отличие данной операции – использование естественной проницаемости периферических участков десцеметовой мембраны для оттока внутриглазной жидкости из передней камеры. Переход на МНГСЭ позволил предельно избежать повреждения ткани в зоне фильтрации и, следовательно, снизить объем рубцевания [18-21].

Таким образом, практическая оценка клинических результатов хирургического лечения глаукомы у пациентов, ранее перенесших СЛТ, сравнение этих результатов с пациентами, пролеченными хирургически без предшествующих лазерных вмешательств, попытка выяснить наличие или отсутствие влияния предшествующей СЛТ на результаты хирургического лечения представляются нам достаточно актуальными.

Цель работы

Цель работы – проанализировать результаты хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у пациентов с различными стадиями заболевания после перенесенной ранее СЛТ.

Материалы и методы

Исследование было проведено у 61 больного ПОУГ (65 глаз). Мужчин – 43 (70.5%); женщин – 18 (29,5%).

Путем рандомизации методом случайных чисел пациенты были разделены на две группы.

В первую группу вошли 28 пациентов (30 глаз), которым была выполнена хирургическая антиглаукоматозная операция после предшествующей селективной лазерной трабекулопластики: в 26 случаях – микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия, в 4 – непроникающая глубокая склерэктомия. Распределение больных по стадиям глаукомы: с начальной стадией – 5 (16,7%), с развитой – 15 (50%) и с далеко зашедшей – 10 (33,3%). Средний возраст пациентов в группе составил $68,89 \pm 1,65$ года. Срок наблюдения – $13,80 \pm 2,65$ месяцев.

Пациентам первой группы в сроки от 6 до 62 месяцев, в среднем – $24,47 \pm 2,76$, перед хирургической операцией была проведена селективная лазерная трабекулопластика по стандартной методике на лазерной установке Selecta, источником излучения которой является Nd:YAG лазер с изменением добротности и удвоением частоты. Длина волны излучения – 532 нм, длительность импульса – 3 нс, энергия единичного импульса 0,6 – 1,3 мДж, размер светового пятна – 400 мкм. Наносили 50-60 импульсов по трабекулярной зоне в нижнем сегменте угла передней камеры по дуге в 180 градусов.

Во вторую группу вошли 33 пациента (35 глаз), которым была проведена хирургическая антиглаукоматозная операция без предварительных лазерных вмешательств: в 31 случае – микроинвазивная непроникающая глубокая склерэктомия, в 4 – непроникающая глубокая склерэктомия. Распределение больных по стадиям глаукомы: с начальной стадией – 4 (11,4%), с развитой – 8 (22,9%), с далеко зашедшей – 23 (65,7%). Средний возраст пациентов в группе составил $70,97 \pm 1,33$ месяцев. Срок наблюдения – $15,74 \pm 4,51$ месяцев.

В первой группе уровень истинного (P°) внутриглазного давления (ВГД) до операции был от 18,4 до 34,2 мм рт. ст., в среднем – $23,9 \pm 0,80$. Среднее количество гипотензивных препаратов до операции составляло $2,37 \pm 0,11$.

Во второй группе уровень ВГД (P°) до операции был от 18,4 до 36 мм рт. ст., в среднем – $24,90 \pm 0,77$. Среднее количество гипотензивных препаратов, применяемых пациентами до операции, составило $2,46 \pm 0,11$. Пациенты использовали β -адреноблокаторы, ингибиторы карбангидразы, аналоги простагландинов, α -адреномиметики и м-холиномиметики.

Пациентам обеих групп до и после операции проводили визометрию, исследование полей зрения, тонометрию с использованием набора Маклакова, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию. Компьютерную периметрию выполняли по программе 30-2 на периметре Humphrey, диск зрительного нерва оценивали методом HRT на ретинальном томографе HRT II Heidelberg Engineering.

Статистическая обработка экспериментальных данных осуществлялась с помощью программы «Statistica 10.0». Оценку значимости различий проводили для количественных

параметров с использованием t-критерия Стьюдента, для долей – по критерию Хи-квадрат. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде хороший гипотензивный эффект ($P^\circ < 18$ мм рт. ст.) был достигнут у всех пациентов обеих групп. Отслойка сосудистой оболочки (ОСО) возникла в двух случаях в первой группе после МНГСЭ. У одного пациента – купирована консервативно, у второго потребовалось хирургическое лечение. Во второй группе ОСО не было.

Лазерная десцеметогониопунктура (ДГП) в различные сроки после хирургической операции была выполнена у 17 (56,7%) пациентов первой группы и у 22 (62,9%) пациентов второй группы.

Повторное хирургическое вмешательство потребовалось и было выполнено у 5 (16,7%) пациентов в первой группе и у 6 (17,1%) во второй (Табл. 1).

Таблица 1. Лазерные и хирургические вмешательства в послеоперационном периоде.

Показатели	Первая группа	Вторая группа
ДГП	17 (56,7%)	22 (62,9%)
Повторные хирургические операции	5 (16,7%)	6 (17,1%)

К концу срока наблюдения уровень ВГД (P°) в первой группе составил $13,20 \pm 0,71$ мм рт. ст., во второй группе – $16,06 \pm 0,86$. Различия между группами были статистически значимыми ($t=2,52$; $p=0,014$). Существенно выраженными и статистически значимыми оказались различия ВГД до и после операции внутри групп: в первой – $t=9,54$ и $p=0,000$; во второй – $t=7,37$ и $p=0,000$.

Гипотензивные препараты были назначены 8 (26,7%) пациентам в первой группе и 11 (31,4%) пациентам во второй. При этом среднее количество используемых препаратов в первой группе составило $1,86 \pm 0,26$; во второй – $2,00 \pm 0,27$. При этом значимость различий до и после операции в первой группе была достоверной ($t=2,50$; $p=0,047$), а во второй различия оказались статистически не значимыми ($t=0,64$; $p=0,538$). Различия между группами были не значимые.

Острота зрения в первой группе до операции была $0,75 \pm 0,05$; во второй – $0,55 \pm 0,05$. Различия между группами были статистически значимыми ($t=2,70$; $p=0,009$). Острота зрения после операции в первой группе составила $0,48 \pm 0,06$; во второй – $0,47 \pm 0,05$,

однако различия между группами оказались статистически не значимыми ($t=0,08$; $p=0,935$) (Табл. 2,3).

Таблица 2. Результаты хирургического лечения в первой группе.

Показатели	До операции	После операции
Острота зрения	0,75±0,05	0,48±0,06
ВГД мм рт. ст.	23,9±0,80	13,20±0,71
Количество применяемых гипотензивных препаратов	2,37±0,11	1,86±0,26

Таблица 3. Результаты хирургического лечения во второй группе.

Показатели	До операции	После операции
Острота зрения	0,55±0,05	0,47±0,05
ВГД мм рт. ст.	24,90±0,77	16,06±0,86
Количество применяемых гипотензивных препаратов	2,46±0,11	2,00±0,27

Значимость различий остроты зрения до и после операции внутри групп оказалась существенно выраженной: в первой группе – $t=5,36$ и $p=0,000$; во второй – $t=2,70$ и $p=0,010$.

Исходя из критериев оценки компенсации ВГД согласно национальному руководству по глаукоме для практикующих врачей [22], данные, полученные в первой группе, находятся в пределах диапазона оптимальных характеристик верхней границы офтальмотонуса, включая далеко зашедшую стадию, тогда как средние результаты ВГД после хирургической операции во второй группе не отвечают этим требованиям и требуют детализации у пациентов с третьей стадией глаукомы (23 случая). Таким образом, из 23 прооперированных пациентов у 6-ти ВГД после операции оставалось в пределах 20,2-25,4 мм рт. ст., несмотря на дополнительные лазерные вмешательства (ДГП) и максимальную медикаментозную терапию. Все эти пациенты запланированы на повторные хирургические антиглаукоматозные операции. У 5-ти человек уровень офтальмотонуса после операции оставался в пределах 14,6-18,4 мм рт. ст. без дополнительной медикаментозной терапии по различным причинам. Поскольку эти цифры не являются удовлетворительными для данной стадии глаукомы, этим пациентам были назначены гипотензивные капли. После назначения у этих пациентов, равно как и у остальных больных с далеко зашедшей стадией во второй группе был достигнут оптимальный офтальмотонус на фоне и без применения местной медикаментозной терапии, согласно принятым критериям (10-14 мм рт. ст.).

Проведенный анализ результатов хирургического лечения ПОУГ в группе пациентов с ранее проведенной СЛТ (в среднем за $24,47 \pm 2,76$ месяцев до хирургической антиглаукоматозной операции) и в группе пациентов без предшествующих лазерных вмешательств не показал существенных различий по основным показателям: уровню достигнутого ВГД, остроты зрения, потребности и частоты выполнения последующих лазерных вмешательств (ДГП), назначению гипотензивных препаратов в

послеоперационном периоде, а также и по предложенной Всемирной глаукомной ассоциацией официальной классификации успешности гипотензивной хирургии.

Суммарная оценка результатов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, перенесших селективную лазерную трабекулопластику, осуществлялась согласно предложенной в 2009 г. [23] и несколько модифицированной нами классификации:

1. Полный успех: достижение целевого ВГД без местной гипотензивной терапии.
2. Признанный успех: достижение целевого ВГД с применением местной гипотензивной терапии.
3. Полная неудача: потеря светоощущения вследствие глаукомной нейропатии.
4. Признанная неудача: недостижение целевого ВГД (превышение условного норматива или гипотония) и необходимость повторного хирургического вмешательства.

Полученные результаты представлены в Табл. 4.

Таблица 4. Оценка результатов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы.

	Пациенты группы 1 (n=30)	Пациенты группы 2 (n=35)	Значимость различий между группами
Полный успех	17 (56,7%)	18 (51,4%)	$\chi^2=0,18$; $p=0,673$
Признанный успех	8 (26,7%)	11 (31,4%)	$\chi^2=0,18$; $p=0,673$
Полная неудача	0	0	—
Признанная неудача	5 (16,7%)	6 (17,1%)	$\chi^2=0,00$; $p=0,959$

Таким образом, проанализировав обе группы пациентов, мы клинически показали отсутствие влияния СЛТ на эффективность дальнейшего хирургического лечения ПОУГ, в нашем исследовании – НГСЭ и МНГСЭ. Это еще раз показывает достоинства и преимущества СЛТ и оправдывает ее заслуженное место в алгоритме гипотензивного лечения ПОУГ. Полученные нами данные подтвердили, что СЛТ оказывает «мягкое» воздействие на трабекулу, действуя на клеточном уровне.

Выводы

1. Результаты хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы у пациентов, перенесших селективную трабекулопластику и пациентов без

предварительных лазерных вмешательств, сопоставимы и не выявили существенных различий по основным показателям эффективности.

2. Оценка результатов исследования показала, что селективная лазерная трабекулопластика не оказывает отрицательного влияния на эффект хирургической операции при ПОУГ в последующем периоде, независимо от сроков между вмешательствами.
3. Полученные данные позволяют расширить показания к проведению СЛТ у больных с ПОУГ.

Список литературы

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. и др. Инвалидность вследствие глаукомы в России // Мат. Всерос. науч.-практ. конференции «Глаукома: проблемы и решения». – М., 2004. – С. 429.
2. Борн Р.А. Глаукома – вторая по распространенности причина слепоты в мире // Euro Times: Рос. Изд. – 2006. – №10. – С.19.
3. Алексеев В.Н., Егоров Е.А., Мартынова Е.Б. О распределении уровней внутриглазного давления в нормальной популяции // Клин. Офтальмология. – 2001. – Т.2. - №2. – С. 38-40.
4. Балалин С.В. К вопросу о толерантном, интолерантном, индивидуальном и целевом давлении при первичной глаукоме // Глаукома: реальность и перспективы: сб. научных статей. – М., 2008. – С. 126-129.
5. Latina M.A., Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions // Exp Eye Res. – 1995. – V. 60. – P. 359.
6. Latina M.A., Sibayan S, Dong H. et al. Q-switched 532-nm Nd:YAG Laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty) // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 105. – № 11. – P. 2082-2090.
7. Latina M.A., Sibayan S, Gil-Carraso F. et al. Selective laser trabeculoplasty: a pilot clinical trial. – ARVO, 1997.
8. Damgi K., Shan K., Rock W. Selective laser trabeculoplasty vs. argon laser trabeculoplasty: A prospective randomized clinical trial // Br. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol.83. - № 6. – P.718-722.
9. Kaulen P. International clinical experience with SLT. Ocular Surg./News. – 2000. – P.17-19.
10. Магарамов Д.А., Качалина Г.Ф., Соколовская Т.Ф. и др. Лазерная активация трабекулы при лечении первичной открытоугольной глаукомы// Офтальмохирургия. – 2007. – №1. – С.29-32.
11. Gupta A., Jindra L.F. Selectiv Laser Trabeculoplasty as Repeat and Long-term Treatment in Glaukoma Patients. American Society for Laser Medicine and Surgery Annual Meeting. Abstract 141. April 8, 2006.
12. Kramer T.R., Noeker R.S. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes // Ophtalmology. – 2001. – V. 108. – P. 773-779.
13. Noecker R.J., Kramer T.R., Latina M. "Comparizon of acute morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty by electron microscopic evaluation", Investigative Ophthalmology and Visual Science, 1998. – P. 472-476.

14. Harasymowycz P.J., Papamathearis D.G., Latina M. et al. Selective laser trabeculoplasty complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol.139. – №6. – P.1110.
15. Гойдин А.П., Крылова И.А., Яблокова Н.В. Результаты применения селективной лазерной трабекулопластики у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Практическая медицина. – Казань, 2012. – №4-1. – С. 182-185.
16. Яблокова Н.В., Гойдин А.П. и др. Результаты селективной лазерной трабекулопластики у пациентов с далеко зашедшей стадией первичной открытоугольной глаукомой // Вестник Тамбовского Университета. – Т.20, вып.3, 2015. – С. 728-730.
17. Яблокова Н.В. Наш опыт применения селективной лазерной трабекулопластики при лечении открытоугольной глаукомы // Вестник ОГУ №12 (187). – 2015. – С.321-325.
18. Федоров С.Н., Козлов В.И., Тимошкина Н.Т. Непроникающая глубокая склерэктомия при открытоугольной глаукоме // Офтальмохирургия. – 1989. – №3/4. – С.52-55.
19. Козлов В.И., Могильцев В.В., Анисимова С.Ю., Осипов А.В. Непроникающая глубокая склерэктомия с коллагенопластикой // Офтальмохирургия. – 1990. – №3. – С. 44-46.
20. Козлов В.И., Соколовская Т.В., Соловьева Г.М. Непроникающая микрохирургия первичной открытоугольной глаукомы. – М., 1994. – 35 с.
21. Тахчиди Х.П., Иванов Д.И., Бардасов Д.Б. Отдаленные результаты микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомии // Офтальмохирургия. – 2003. – №3. – С.14-17.
22. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. – М., 2011. – С.84.
23. Shaarawry T.M. et al. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. – Kugler Publications, 2009.

The assessment of the outcomes of the primary open-angle glaucoma surgical treatment in patients undergone selective laser trabeculoplasty

Yablokova N. V.¹

Fabrikantov O. L.^{1,2}

Shutova S. V.^{1,2}

1 – Tambov branch of Intersectoral Research and Technology Complex Eye Microsurgery, Tambov, Russian Federation. E-mail naukatmb@mail.ru

2 – The Medical Faculty of the Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation

Selective laser trabeculoplasty (SLT) is one of the methods to reduce IOP in primary open-angle glaucoma (POAG) treatment. In some cases, SLT is ineffective and insufficient for various reasons and there is a need to perform surgical treatment. Currently, the main methods of surgical treatment for glaucoma in our hospital are non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) and micro invasive NPDS.

Practical assessment of glaucoma surgical treatment clinical outcomes in patients undergone SLT, these results compared with the patients treated surgically without previous laser interventions, an attempt to ascertain the presence or absence of the influence of previous SLT on the results of surgical treatment seems to be relevant.

61 patients (65 eyes) with POAG were examined. The patients were divided into two groups. Group I included 28 patients (30 eyes) who underwent antiglaucomatous surgery followed selective laser trabeculoplasty. Group II included 33 patients (35 eyes) who underwent antiglaucomatous surgery without any previous laser interventions. By the end of the follow-up IOP (P°) level in group I was 13.20 ± 0.71 mm Hg, in group II – 16.06 ± 0.86 .

The analysis of the POAG surgical treatment outcomes in the group of patients with previously performed SLT and in the group of patients without any laser interventions didn't show significant difference in the main values. SLT does not have a negative effect on surgery in POAG in the following period irrespective of the periods between interventions.

Key words: primary open-angle glaucoma, selective laser trabeculoplasty, intraocular pressure, micro invasive non-penetrating deep sclerectomy, non-penetrating deep sclerectomy.

Список литературы

1. Libman E.S. Shahova E.V. et al. Disability due to glaucoma in Russia. Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference "Glaucoma. Problems and Solutions." Moscow. 2004. Print.
2. Born R.A, "Glaucoma - the second most common cause of blindness in the world." *Euro Times: Russian Edition* 10 (2006): 19.
3. Alekseev V.N. Egorov E.A. Martynova E.B, "On distribution of intraocular pressure levels in the normal population." *Klinicheskaya oftal'mologiya* 2 (2001): 38-40.
4. Balalin S.V, "On the issue of tolerant, intolerant, individual and target pressure in case of the primary glaucoma." In *Glaucoma: Reality and Perspectives: collection of scientific articles*. Moscow, 2008. Print.
5. Latina M.A. Park C. "Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions." *Exp Eye Res*. Vol. 60. 1995.
6. Latina M.A., Sibayan S, Dong H. et al. "Q-switched 532-nm Nd:YAG Laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty)." *Ophthalmology* 11 (1998): 2082-2090.
7. Latina M.A., Sibayan S, Gil-Carraso F. et al. "Selective laser trabeculoplasty: a pilot clinical trial." *ARVO*, 1997.
8. Damgi K., Shan K., Rock W. "Selective laser trabeculoplasty vs. argon laser trabeculoplasty: A prospective randomized clinical trial." *Br. J. Ophthalmol.* 6 (1999): 718-722.
9. Kaulen P. "International clinical experience with SLT." *Ocular Surg. News* 2000: 17-19.
10. Magaramov D.A. Kachalina G.F. Sokolovskaya T.F. et al. "Laser activation of the trabeculae in the treatment of primary open angle glaucoma." *Oftal'mokhirurgiya* 1 (2007): 29-32.
11. Gupta A., Jindra L.F. Selective Laser Trabeculoplasty as Repeat and Long-term Treatment in Glaucoma Patients. American Society for Laser Medicine and Surgery Annual Meeting. Abstract 141. April 8, 2006.
12. Kramer T.R., Noecker R.S. "Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes." *Ophthalmology* Vol. 108 (2001): 773-779.
13. Noecker R.J., Kramer T.R., Latina M, "Comparizon of acute morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty by electron microscopic evaluation." *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1998: 472-476.

14. Harasymowycz P.J., Papamathearis D.G., Latina M. et al. "Selective laser trabeculoplasty complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks." *Am. J. Ophthalmol.* 6 (2005): 1110.
15. Gojdin A.P. Krylova I.A. Yablokova N.V, "The results of the application of selective laser trabeculoplasty in patients with primary open angle glaucoma." *Prakticheskaya medicina* Kazan: 4 (2012): 182-185.
16. Yablokova N.V. Gojdin A.P. et al. "The results of selective laser trabeculoplasty in patients with advanced stage of primary open angle glaucoma." *Vestnik Tambovskogo Universiteta* Vol. 20 (2015): 728-730.
17. Yablokova N.V, "Our experience in the application of selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma." *Vestnik OGU* 12 (2015): 321-325.
18. Fedorov S.N. Kozlov V.I. Timoshkina N.T, "Non-invasive deep scleroticectomy with open-angle glaucoma." *Oftal'mokhirurgiya* 3/4 (1989): 52-55.
19. Kozlov V.I. Mogil'cev V.V. Anisimova S.Yu. Osipov A.V, "Non-invasive deep scleroticectomy with collagenoplastics." *Oftal'mokhirurgiya* 3 (1990): 44-46.
20. Kozlov V.I. Sokolovskaya T.V. Solov'eva G.M, Non-invasive microsurgery of primary open angle glaucoma. Moscow: 1994. Print.
21. Tahchidi H.P. Ivanov D.I. Bardasov D.B, "Long-term results of microinvasive non-penetrating deep sclerectomy." *Oftal'mokhirurgiya* 3 (2003): 14-17.
22. Egorov E.A. Astahov Yu.S., Shchuko A.G, National guidance on glaucoma for practitioners. Moscow: 2011. Print.
23. Shaarawry T.M. et al. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. – Kugler Publications, 2009.

Связь плацентарно-плодового кровотока с ядерным индексом интоксикации при неосложненном пиелонефрите у беременных

Хардигов А. В.

д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Курск.

Петров С. В.

к.м.н., врач акушер-гинеколог первой категории. ООО Медицинский центр «АВИЦЕННА», Курск.

Лядвин А. Ю.

студент 6 курса лечебного факультета. ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Курск. E-mail: lyadvin89@mail.ru

Гестационный процесс на фоне пиелонефрита характеризуется повышением риска осложнений для матери и плода. Целью исследования явилось обнаружение корреляционной связи гемодинамических изменений в системе мать-плацента-плод с уровнем ядерного индекса интоксикации у беременных с различными формами неосложненного пиелонефрита. В результате исследования установлено существование разнонаправленной корреляционной связи между величиной ядерного индекса интоксикации у беременных с различными формами неосложненного пиелонефрита и показателями кровотока в системе мать-плацента-плод.

Ключевые слова: беременность, пиелонефрит, ядерный индекс интоксикации, маточно-плацентарное кровообращение, корреляционный анализ

Введение

Пиелонефрит во время беременности повышает риск осложнений для матери и плода. При гестационном пиелонефрите выявлена четкая связь между частотой развития осложнений беременности и тяжестью течения заболевания [4]. Инфекция проникает в плаценту, где вызывает развитие воспалительных трансформаций; приводящих к нарушению плодово-плацентарного кровотока, внутриматочной гипоксии, вплоть до антенатальной гибели плода [1].

Целесообразными, в связи с недостаточной изученностью, становятся исследования по выявлению корреляционной зависимости между гемодинамическими нарушениями в системе мать-плацента-плод и критериями системной воспалительной реакции, что позволит разработать новые подходы к профилактике осложнений беременности и родов на фоне неосложненного пиелонефрита.

Цель исследования

Цель исследования – выявить корреляционные связи гемодинамических изменений в системе мать-плацента-плод с уровнем ядерного индекса интоксикации при неосложненном пиелонефрите у беременных.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов 300 пациенток с неосложненным пиелонефритом во время беременности, разделенных на 3 группы в соответствии с классификацией А.Я. Пытеля и С.Д. Голигорского (1977): гестационный пиелонефрит (ГП) (группа 1) (n=100); хронический пиелонефрит (ХП) с обострением во время беременности (группа 2) (n=100); хронический пиелонефрит без обострений во время беременности (группа 3) (n=100) и 50 соматически здоровых женщин (контрольная группа, 4). Критериями отбора в группы сравнения являлось отсутствие у беременных сопутствующего активного инфекционно-воспалительного процесса любой локализации во время настоящей беременности.

Функциональное исследование плацентарно-плодового кровотока включало: доплерметрическое исследование, в третьем триместре беременности, выполненное на ультразвуковых аппаратах «Aloka–3500; –4000; Aloka ProSound 6; Aloka ALPHA 7; MINDRAY DC-3» (Япония) по общепринятым методикам с использованием вагинальных и трансабдоминальных конвексных датчиков с частотой 2,5–6,0 МГц. В спектре артериальных сосудов определяли общепринятые углозависимые показатели сосудистой резистентности: пульсовой индекс (индекс Пурселотта, ПИ), индекс резистентности (индекс Гослинга, ИР) и систоло-диастолическое отношение (Стюарт, СДО). Расчет перечисленных величин был выполнен встроенной программой ультразвуковых аппаратов.

Степень эндотоксикоза определяли с помощью ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) (Г. А. Даштаянц 1978 г.) по формуле: $ЯИИ = \frac{моноциты + юные + палочкоядерные}{сегментоядерные} \cdot 100$. При ЯИИ = 0,05-0,08 состояние пациента удовлетворительное, при 0,3-1,0 – средней тяжести, при превышении 1,0 – тяжелое [2]. Для выявления корреляционных связей в группах сравнения, использовалась методика составления вариационных рядов в статистической системе SPSS ExactTests. Частично данные обработаны в среде электронных таблиц Excel с использованием критерия Стьюдента (t). Статистически достоверными принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Таблица 1. Выраженность эндогенной интоксикации у беременных с различными вариантами неосложненного пиелонефрита, в фазе ремиссии, по Г.А. Даштаянц, ($M \pm m$)
Примечание: * – различия с контрольной группой достоверны, при $p < 0,05$.

Группы исследования	Величина ядерного индекса интоксикации, усл. ед.
Гестационный пиелонефрит (1) $n=100$	$0,33 \pm 0,05^*$
Хронический пиелонефрит с обострением (2) $n=100$	$0,38 \pm 0,04^*$
Хронический пиелонефрит без обострений (3) $n=100$	$0,16 \pm 0,03^*$
Контрольная группа (4) $n=50$	$0,08 \pm 0,02$

При всех вариантах неосложненного пиелонефрита во время беременности выявлено увеличение ЯИИ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В группе без обострений пиелонефрита ЯИИ был в 2 раза выше, чем в контрольной группе, а у пациенток с ГП и обострением ХП данный показатель был выше более чем в 4 раза ($p < 0,05$) (Табл.1).

В исследуемых группах выявлено нарушение фетоплацентарного кровотока 1А степени: в 1 группе – у 5,0% пациенток, во 2 – у 17,0%, в 3 – у 3,0% беременных, что было достоверно выше, чем в контрольной группе – 1,0% ($p < 0,05$).

Таблица 2. Взаимосвязь показателей плодово-плацентарного кровотока, в артериях пуповины, с величиной ЯИИ в исследованных группах (СИ, $M \pm m$; r) Примечание: СДО – систолодиастолическое отношение, r – корреляция с ЯИИ, * – различия с контрольной группой достоверны, при $p < 0,05$.

Показатели	Гестационный пиелонефрит (1) $n=100$	ХП с обострением (2) $n=100$	ХП без обострений (3) $n=100$	Контрольная группа (4) $n=50$
ЯИИ	$0,33 \pm 0,05^*$	$0,38 \pm 0,04^*$	$0,16 \pm 0,03^*$	$0,08 \pm 0,02$
Средняя скорость кровотока (см/сек.)	$31,4 \pm 0,71^*$ $r = -0,54$	$30,1 \pm 0,52^*$ $r = -0,58$	$33,4 \pm 0,45^*$ $r = -0,58$	$35,4 \pm 0,82$ $r = -0,59$
Индекс резистентности	$0,64 \pm 0,02^*$ $r = 0,65$	$0,67 \pm 0,03^*$ $r = 0,80$	$0,62 \pm 0,04^*$ $r = 0,75$	$0,55 \pm 0,03^*$ $r = 0,45$
СДО	$2,93 \pm 0,16^*$ $r = 0,73$	$2,81 \pm 0,14^*$ $r = 0,77$	$2,55 \pm 0,10$ $r = 0,67$	$2,41 \pm 0,06$ $r = 0,65$
Пульсовый индекс	$1,39 \pm 0,09^*$ $r = 0,45$	$1,32 \pm 0,14^*$ $r = 0,55$	$1,06 \pm 0,11^*$ $r = 0,69$	$0,73 \pm 0,18^*$ $r = 0,85$

Повышение индекса резистентности артерий пуповины в группах с пиелонефритом имело прямую корреляцию с нарастанием ядерного индекса интоксикации ($p < 0,05$). Средняя скорость кровотока в артериях пуповины: $31,4 \pm 0,71$ см/с, $r = -0,54$; $30,1 \pm 0,52$ см/с, $r = -0,58$; $33,4 \pm 0,45$ см/с, $r = -0,58$ имеет обратную, среднюю корреляционную зависимость от

увеличения ЯИИ ($p < 0,05$). Достоверное повышение СДО, как показателя периферического сопротивления в артериях пуповины плода имеет сильную, прямую корреляцию с ростом ЯИИ (Табл. 2). Согласно данным литературы повышение СДО в артериях пуповины достоверно отражает высокую степень страдания плода на фоне пиелонефрита [3].

Заключение

Установлена корреляционная связь между интенсивностью кровотока в системе мать-плацента-плод и степенью эндогенной интоксикации при различных формах неосложненного пиелонефрита беременных. Наиболее выраженные изменения маточно-плацентарного кровотока обнаружены у пациенток с активным воспалительным процессом в почках во время беременности. Изменения кровотока в артериях пуповины, в группах с пиелонефритом имело прямую корреляцию с нарастанием ядерного индекса интоксикации ($p < 0,05$); указывая на повышение периферического сопротивления в данных сосудах, препятствующего кровоснабжению плаценты.

Рост уровня эндогенной интоксикации (ЯИИ) посредством увеличения периферического сопротивления сосудистой стенки сосудов матки и пуповины, систолодиастолического отношения, снижения средней скорости кровотока в сосудах фето-плацентарного комплекса; трансформируется в осложнения беременности и родов.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки мероприятий по прегравидарной подготовке пациенток с неосложненным пиелонефритом и профилактике реактивации воспалительного процесса во время беременности.

Литература

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство. 4-е изд., перераб. и доп. СПб.: СпецЛит, 2007.
2. Даштамянц Г.А. Клиническая гематология. Киев: Здоровье, 1978.
3. Кадимова Ш.Г. Оценка функционального состояния плода у матерей с хроническим пиелонефритом. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. №12. С. 80–82.
4. Сидорова И.С., Кирющенков А.П., Вартанова А.О. Прогнозирование и исходы беременности и родов у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. // Акушерство и гинекология. 2010. №4. С. 37–40.

The relationship of placental–fetal blood flow with nuclear intoxication index in uncomplicated pyelonephritis in pregnant women

Hardikov A. V.

Doctor of Medicine, Associate Professor in the Department of obstetrics and gynecology. Kursk state medical University. Kursk.

Petrov S. V.

PhD Obstetrician-gynecologist of the first category. Medical Center «AVICENNA», Kursk.

Liadvin A. Y.

Student of the 6th course in medical faculty. Kursk state medical University. Kursk. E-mail: lyadvin89@mail.ru

Gestational process, against the background of pyelonephritis, is characterized by increased risk of complications for mother and fetus. The aim of this study was to detect correlation of hemodynamic changes in the system mother-placenta-fetus with the level of nuclear index of intoxication in pregnant women with different forms of uncomplicated pyelonephritis. The study established the existence of mixed correlation between the value of nuclear index of intoxication in pregnant women with different forms of uncomplicated pyelonephritis and blood flow parameters in the system mother-placenta-fetus.

Key words: pregnancy, pyelonephritis, nuclear index of intoxication, uterine-placental circulation, correlation analysis

References

1. Ajlamazyan E.K, Emergency care in extreme conditions in obstetric practice: a guide. 4th revised edition. St.Petersburg: SpetsLit, 2007. Print.
2. Dashtayanc G.A, Clinical hematology. Kiev: Zdorovje, 1978. Print.
3. Kadimova Sh.G. "Evaluation of the functional condition of the fetus in mothers with chronic pyelonephritis." *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 12 (2013): 80-82.
4. Sidorova I.S. Kiryushchenkov A.P. Vartanova A.O, "Forecasting and outcomes of pregnancy and labor in patients with acute gestational pyelonephritis." *Akusherstvo i ginekologiya* 4 (2010): 37–40.

Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии

Гридин Л. А.

д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ по науке и технике, заведующий кафедрой мануальной терапии; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: planetnaya3@gmail.com

Изложены современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. Сформулированы общие выводы, касающиеся механизмов адаптации организма человека к условиям пониженного парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, согласно которым специфический компонент адаптации представляет собой ряд структурно-функциональных изменений, направленных на улучшение кислородного снабжения тканей, а неспецифический компонент адаптации заключается в активации механизмов клеточного и гуморального иммунитета, детоксикационной системы цитохрома Р-450, антиоксидантных систем. Показано, что отсутствие научно обоснованных данных о сравнительной эффективности применения названных потенциально перспективных методов оптимизации состояния представителей различных социо-профессиональных групп населения, сроков начала их применения и продолжительности действия обуславливает актуальность прикладных исследований физиологических и лечебно-профилактических эффектов гипоксии и гиперкапнии.

Ключевые слова: гипоксия, гиперкапния, физиологические эффекты гипоксии, физиологические эффекты гиперкапнии, лечебно-профилактические эффекты гипоксии, лечебно-профилактические эффекты гиперкапнии

Под термином «*гипоксия*» (hypoxia – от греч. hupo – ниже и лат. oxy [genium] кислород) понимают недостаточное снабжение тканей организма кислородом или нарушение его утилизации в процессе биологического окисления. Синоним этого термина в русском языке – *кислородное голодание* или *кислородная недостаточность*. Уменьшение содержания кислорода в крови обозначают как гипоксемию. Повышение парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе или в жидких средах организма называется *гиперкапнией*.

По нашему мнению, в наиболее полном виде классификация гипоксических состояний предложена Э. Ван Лир и К. Стикней [11], которые на основании анализа процесса массопереноса и утилизации кислорода в различных звеньях системы дыхания выделили следующие основные типы гипоксий:

- 1) гипоксическая гипоксия, вызванная снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, возмущением на входе системы;
- 2) респираторная гипоксия, сопровождающаяся снижением парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и артериальной крови вследствие

поражения дыхательных путей и легких при нормальном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе;

3) анемическая (гемическая) гипоксия – снижение содержания кислорода в артериальной крови либо из-за уменьшения ее кислородной емкости, либо из-за снижения кислородсвязывающих свойств гемоглобина при нормоксическом парциальном давлении кислорода в альвеолярном воздухе;

4) циркуляторная гипоксия – снижение скорости доставки кислорода кровью к тканям из-за нарушения циркуляции крови;

5) первичная тканевая (гисто-токсическая) гипоксия – кислородное голодание, обусловленное повреждением механизмов утилизации кислорода в клетках при нормальном содержании и напряжении кислорода в цитоплазме.

А.З. Колчинская [21] расширила указанную классификацию, добавив еще один пункт – вторичную тканевую гипоксию или гипоксию нагрузки.

На уровне современных представлений под *гипоксической гипоксией* следует понимать состояние, развивающееся вследствие снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Такое состояние может возникать в условиях высокогорья, высотном полете, при создании разрежения в барокамере, дыхании обедненными кислородом газовыми смесями, в плохо вентилируемых помещениях и т.п. В последнем случае в организме происходит накопление углекислого газа, что приводит к состоянию гипоксемии-гиперкапнии. Кроме этого, сочетание гипоксии и гиперкапнии возможно при циркуляторной, анемической, вторичной тканевой гипоксии, т.е. в тех случаях, когда утилизация кислорода тканями не нарушена.

В клинической физиологии считается общепризнанным факт решающей роли гипоксии как в возникновении, так и в течении многих заболеваний [31, 37]. В учебниках и руководствах гипоксия определяется как типический патологический процесс, возникающий в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования его тканями [3, 31, 37].

Вместе с тем, существует и другая точка зрения, с позиции которой проблему гипоксии рассматривал еще В.В. Пашутин (1881), писавший, что состояние гипоксии периодически возникает при естественной деятельности организма [32, 39]. Причиной периодического возникновения в организме указанного состояния В.В. Пашутин считал тяжелую физическую работу и пребывание в горных районах. Позже было показано, что периодическая физиологическая гипоксия развивается не только при интенсивной деятельности любой физиологической системы, но и в условиях относительного покоя, о чем свидетельствует постоянное наличие молочной кислоты в крови [8]. Эта точка зрения была экспериментально подтверждена прямыми полярографическими измерениями

напряжения кислорода в различных тканях, которые выявили наличие его флуктуаций на всех этапах транспорта кислорода в организме [33].

Периодические колебания напряжения кислорода и углекислого газа возникают при деятельности мышц, мозга, печени, почек и являются типичными для тканей миомерия и плода [33, 38]. Авторами высказана мысль о том, что периодическая физиологическая гипоксия-гиперкапния играет роль рефлекторного раздражителя и, в зависимости от меры и скорости развития, может вызывать как возбуждение, так и торможение нервных центров. Периодически возникающее гипоксическое состояние той или иной степени обычно для многих форм трудовой, спортивной и воинской деятельности. Любое сколько-нибудь значительное усиление двигательной активности, сопровождающееся увеличением кислородного запроса, неизбежно приводит к возникновению тканевой гипоксии, имеющей обратимый характер и сменяющейся значительным усилением аэробного обмена веществ в тканях при прекращении работы или при снижении ее интенсивности – феномен так называемого «кислородного долга» [2, 14, 17, 23].

К возникновению гипоксии регионального характера приводит также необходимость поддержания фиксированных поз рабочего акта, вызывающих нарушение нормального кровотока [25].

Как образно замечают некоторые исследователи, поскольку имеющиеся в науке данные свидетельствуют, что человеческий вид сформировался в условиях постепенного увеличения высоты земной поверхности над уровнем моря, процесс адаптации к условиям гипоксии – наше «наследственное состояние».

Физиологические механизмы адаптации к гипоксии

Первые исследования, посвященные проблеме адаптации человека к условиям гипоксической гипоксии, были проведены в конце позапрошлого – начале прошлого века у лиц, постоянно живущих в горной местности, и у лиц, прибывающих в эти районы из равнинных мест [32].

На основании этих и последующих исследований сформулированы общие выводы, касающиеся механизмов адаптации организма человека к условиям пониженного парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе [7, 11, 18, 21, 27]. Согласно этим выводам, адаптация к гипоксической гипоксии, как и к другим адаптогенным факторам, включает специфический и неспецифический компоненты.

Специфический компонент адаптации к гипоксии представляет собой ряд структурно-функциональных изменений, направленных на улучшение кислородного снабжения тканей. Среди них – повышение кислородной емкости крови за счет новообразования

гемоглобина и эритроцитов, что установлено еще в 1925 г. Дж. Баркрофтом и впоследствии подтверждено многими исследователями [7, 11, 15, 32, 44].

Общеизвестно также, что в процессе адаптации к гипоксии происходит «переход» физиологических систем организма на более экономичный уровень функционирования. Этот процесс сопровождается уменьшением кислородного запроса тканей; повышением способности дыхательного центра длительно поддерживать возбуждение на предельном уровне, увеличением мощности адренергического звена симпатoadреналовой системы, осуществлением перестройки гуморальных механизмов регуляции функций [27, 28]. Кроме этого, повышается доля альвеолярной вентиляции и возрастает диффузионная способность легких [2, 3], происходит перераспределение системного кровотока в сторону преимущественного кровоснабжения жизненно важных органов [4, 19, 45].

Впоследствии было доказано, что при адаптации к гипоксической гипоксии уменьшается шунтирование крови в легких [6, 12, 40], а обеспечение клеток необходимым количеством кислорода достигается путем усиления микроциркуляции крови в тканях, укорочения расстояния диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличения запасов кислорода за счет прироста содержания миоглобина в мышцах [2, 20, 30, 41].

Адаптация к гипоксии стимулирует васкуляризацию и ангиогенез в таких жизненно важных органах, как мозг и сердце. В опытах на животных, подвергшихся хронической гипоксии, выявлено значительное увеличение диаметра капилляров в скелетных мышцах [41, 46], а также улучшение васкуляризации альвеол [44].

Важнейшим компонентом специфических изменений, происходящих в организме при адаптации к гипоксической гипоксии, является перестройка тканевого и клеточного метаболизма в ответ на хроническую кислородную недостаточность. Результатом адаптации являются сдвиги, направленные на поддержание синтеза макроэргов на максимально высоком уровне для уменьшения явлений тканевой гипоксии. В первую очередь, это достигается за счет увеличения числа митохондрий, митохондриальных крист и ферментов в клетках многих тканей, а также повышением активности ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного [5, 40, 44]. Результатом этого является повышение производительности аэробного пути синтеза макроэргов.

Кроме того, получены данные, свидетельствующие о значительном увеличении в процессе адаптации к гипоксической гипоксии количества и активности ферментов анаэробного гликолиза в клетках поперечно-полосатых и сердечной мышц, мозга, печени и других органов. Это приводит к увеличению анаэробной способности организма [2, 13, 36, 40]. В дополнение к этому получены данные, касающиеся значительного повышения активности мембранных Na^+ , K^+ -АТФ-аз в печени и мышцах, а также Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-азы в мышцах к 14-15-му дням адаптации к прерывистой гипоксической гипоксии у крыс, что способствует улучшению трансмембранного транспорта катионов и оптимизации специфических функций клеток [3, 29, 39].

Сведений о влиянии периодической или хронической гиперкапнии на организм здорового и больного человека немного. По данным некоторых авторов, периодическая ингаляция воздуха с 5% углекислого газа не влияет на фибринолиз животных, а у людей, находящихся в замкнутом пространстве с содержанием углекислого газа до 5%, отмечаются гиперкоагуляция и колебание фибринолитической активности [2, 37]. По другим сведениям, пребывание людей в гермообъеме вызывает резкое снижение свертывающей активности крови [42, 43].

По мнению ряда авторов, многочисленные физиологические проявления, возникающие при адаптации к гиперкапнии, обусловлены угнетающим действием углекислоты на различные звенья нервной регуляции [7, 26].

Изучение сдвигов функционального состояния центральной нервной системы по ее реактивности к фармакологическим веществам с различными точками приложения позволило выявить различные механизмы функциональных изменений в организме в зависимости от концентрации и продолжительности действия углекислых газовых смесей. Адаптация к длительному пребыванию в гиперкапнической газовой среде, как и к гипоксической, сопровождается фазовыми колебаниями физиологических показателей и реактивности организма животных и человека [3, 10, 16, 24, 35]. Таким образом, несмотря на распространенное представление об углекислоте как основном регуляторе дыхания, приобретающем особенно важное значение в условиях кислородной недостаточности, приведенные сведения показывают, что гиперкапнический фактор влияет и на все другие функции, обеспечивающие массоперенос кислорода.

Принято считать, что гипоксический и гиперкапнический стимулы в процессах регуляции физиологических функций в определенных пределах усиливают друг друга [2, 3, 27, 33]. В отсутствии гиперкапнического стимула гипоксия в сущности, не стимулирует дыхания [1, 3, 12, 32]. С другой стороны, многими авторами доказано, что в зависимости от соотношения уровня дефицита кислорода и гиперкапнии, от длительности их действия и индивидуальных особенностей организма они могут выступать в регуляции дыхания и как синергисты и как антагонисты. В условиях гипоксии вентиляционный аппарат больше реагирует на тот же уровень углекислого газа, чем при нормоксии. При гипероксии действие гиперкапнического фактора резко ослабляется, поэтому дыхание кислородом не всегда показано при мышечной деятельности и других состояниях [3, 29].

Как показано, при сочетанном действии гипоксии и гиперкапнии (СДГГ) раскрывается большее, чем при гипоксических тренировках, количество нефункционирующих ранее капилляров, тогда как гипоксические тренировки в том же режиме приводят, прежде всего, к увеличению диаметра микрососудов [5]. Показатели общей плотности капилляров по сравнению с контрольными цифрами при этом практически не изменяются. Зато плотность функционирующих капилляров резко увеличивается.

Известно, что от плотности капилляров зависят условия скорости диффузии кислорода в клетки, которая рассматривается как величина, обратная длине проходящего кислородом пути [21, 22]. По имеющимся данным, радиус диффузии кислорода при тренировках с СДГГ укорачивается больше, чем при гипоксических, и способствует лучшему снабжению тканей кислородом [41-44]. Средний диаметр капилляров правого желудочка увеличивается, приближаясь к средней величине диаметра сосудов левого.

Разность между потреблением кислорода в норме и при гипоксии выражается в кислородном дефиците, уровень которого определяется напряжением углекислого газа [2, 3, 30]. Так, в условиях острой гипоксии добавление углекислого газа к вдыхаемой газовой смеси вызывает дальнейшее снижение потребления кислорода и увеличение кислородного дефицита. Возникновение кислородного дефицита при острой гипоксии особенно четко проявляется при первичном воздействии. При повторных воздействиях, когда в результате приспособительных реакций величина кислородного дефицита постепенно снижается, очевидно, за счет включения анаэробного гликолиза, добавление углекислого газа по-прежнему уменьшает потребление кислорода.

Теоретически увеличение кислородного дефицита после добавления углекислого газа должно было бы усугубить действие гипоксии и ухудшить и без того тяжелое состояние организма. В действительности же отмечается обратный процесс, что выражается в субъективных показаниях обследуемых и в объективных данных. Этот парадоксальный, на первый взгляд, факт имеет следующее объяснение [3, 12, 29, 33]. Динамическое наблюдение за потреблением кислорода во время и после гипоксии, без добавления и с добавлением углекислого газа показало, что кислород в восстановительном периоде после подачи углекислого газа поглощается меньше, чем при гипоксии без добавления углекислого газа. Следовательно, больший дефицит кислорода во время гипоксии обуславливается не столько понижением способности поглощать кислород, сколько вызванным углекислым газом уменьшением потребности в кислороде. Правда, в жизненно важных органах, таких, как мозг, сердце, чувствительных к гипоксии, потребление кислорода при этом не только не уменьшается, а даже увеличивается.

Целенаправленные опыты с вдыханием гиперкапнической смеси показали, что только сочетанное действие гипоксического и гиперкапнического стимулов при определенном их соотношении способно поддерживать оптимальную внутреннюю среду организма [25]. Экспериментально показано, что рН в пределах физиологических границ можно поддерживать при сочетанном действии гипоксии (11% кислорода), способствующей в чистом виде развитию алкалоза и гиперкапнии (5% углекислого газа), способной вызвать ацидоз [2, 3].

Следовательно, добавление углекислого газа в гипоксическую смесь снижает степень гипоксемии до уровня компенсированной гипоксии и поддерживает главную константу организма – рН – в пределах нормы. Это дает основание говорить о возможной коррекции патологических сдвигов газового состава, рН и кислотно-основного состава

крови путем направленных изменений газовой среды, в частности при помощи дыхания через дополнительное мертвое пространство.

Белок теплового шока (БТШ) – это неспецифический белок, который быстро продуцируется в ответ на стресс и, по всей видимости, является составной частью эндогенного защитного ответа. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов факт накопления БТШ и каталазы в миокарде у животных при адаптации к гипоксии был подтвержден [29]. Причем обнаружено, что увеличение концентрации БТШ в миокарде при повторяющихся гипоксических воздействиях опосредовано экспрессией генов, определяющих синтез этих белков [40-42]. Кардиопротекторное и антиаритмическое действие БТШ у адаптированных к гипоксии животных обусловлено внутриклеточными ионными изменениями в миокарде, которые заключаются в увеличении концентрации K^+ и уменьшении концентраций Na^+ и Ca^{2+} [27, 28]. Результатами этих изменений является повышение резистентности изолированных сердец к термическому повреждению, токсическим дозам катехоламинов, Ca^{2+} -парадоксу и высоким концентрациям Ca^{2+} [28, 42, 44].

Достаточно давно известен факт расслабляющего влияния хронической гипоксической гипоксии на тонус гладких мышц сосудов и бронхов. Однако, до последнего времени физиологические механизмы гипотензивного и бронхолитического эффектов, сопровождающих адаптацию к гипоксической гипоксии, остаются не полностью понятными. Влияние острого гипоксического воздействия на тонус гладкой мускулатуры сосудов (особенно малого круга кровообращения), как было представлено выше, является прямо противоположным, и сопровождается компенсаторным повышением системного артериального давления и в еще большей степени – давления в легочной артерии [39].

Следовательно, в процессе адаптации к гипоксии происходит ряд изменений в организме, направленных на снижение тонуса гладкой мускулатуры. Такие изменения, с одной стороны, могут быть связаны с повышением резистентности к гипоксии и меньшей выраженностью компенсаторных реакций, а с другой – являться результатом продукции и накопления биологически активных веществ, обладающих гипотоническим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов и бронхов [21, 22, 28, 43].

Одним из таких веществ является оксид азота (NO), изменение концентрации которого в печени, легких, мозге, сердечно-сосудистой и иммунной системах при адаптации к гипоксической гипоксии сравнительно недавно убедительно доказано [42].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что оксид азота участвует как в центральных механизмах регуляции автономных функций, так и в местных регуляторных реакциях [4, 6]. Так, введение оксида азота или его доноров в область дыхательного и сосудодвигательного центров приводят к снижению вентиляции легких (за счет рефлекторного урежения дыхания) и увеличению продолжительности вдоха, а также к

снижению системного артериального давления и уменьшению частоты пульса [38]. Местные реакции на введение оксида азота заключаются главным образом в выраженной вазодилатации, следствием чего является снижение периферического и общего сосудистого сопротивления, регионарного и системного АД. Доказано, например, что гипертоническая болезнь является типичным NO-дефицитным состоянием [3, 41].

Показано также, что продукция и депонирование оксида азота происходит не только в нейронах, но и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и сердца [11, 43].

Относительно синтеза и кинетики оксида азота в организме при острых и повторяющихся гипоксических воздействиях существует несколько гипотез. Общим для этих мнений являются положения о «вымывании» оксида азота из организма при острой гипоксической гипоксии, что является пусковым механизмом для увеличения продукции и депонирования оксида азота при адаптации к гипоксии.

Подтверждением зависимости концентрации нитритов в организме от степени острого снижения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и крови служат данные [46], определивших четкую прямую связь между активностью оксида азота, продукцией оксида азота эндотелиальными и гладкомышечными клетками легочных сосудов крыс *in vitro* и содержанием кислорода в перфузирующей эти клетки крови. Причиной данного феномена авторы считают влияние недостатка или избытка кислорода на транспорт внутриклеточного Ca^{2+} , поскольку доказана роль этого иона в синтезе оксида азота. Другим подтверждением снижения количества нитритов в организме при острой гипоксии может служить прямая зависимость количества выдыхаемого оксида азота от содержания кислорода в альвеолярном воздухе при острой пробе [25]. Таким образом, имеются основания предположить, что при острой гипоксической гипоксии развивается NO-дефицитное состояние, связанное как с уменьшением продукции нитритов, так и с увеличением их элиминации. По всей видимости, данный феномен имеет приспособительное значение, приводя к росту системного артериального давления, минутного объема кровообращения, вентиляции легких, что направлено на экстренную интенсификацию транспорта кислорода в организме.

В процессе адаптации к гипоксической гипоксии наблюдается постепенное увеличение соотношения нитритов и нитратов как в нервных, так и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках головного мозга, легких и печени [31, 39].

Неспецифический компонент адаптации к любому стрессорному фактору, в том числе и к гипоксии, заключается в активации механизмов клеточного и гуморального иммунитета, детоксикационной системы цитохрома P-450, антиоксидантных систем [27-30].

Обсуждая механизмы интенсификации эритропоэза и изменений показателей специфической и неспецифической защиты организма при адаптации к гипоксии, важно отметить, что иммуногенез — лишь одна из функций кроветворной ткани и активной

мезенхимы вообще, которая играет важную регуляторную роль в обеспечении иммуноструктурного и иммунохимического гомеостаза [30].

Показано, что эритроцитоз, обусловленный гипоксической гипоксией, возникает вследствие инициации механизмов высвобождения эритроцитов из кровяных депо и развития истинного эритроцитоза за счет ускоренного созревания молодых форм эритроцитов [3, 30]. Некоторые авторы считают, что ускорение образования эритроцитов идет в ущерб жизнедеятельности клеток, и они быстрее подвергаются разрушению [25]. Авторы полагают, что увеличение функциональной нагрузки на эритроциты при гипоксии (ускорение присоединения и отдачи кислорода) сопровождается интенсификацией действия факторов, разрушающих эритроциты.

Предполагается, что между эритропоэзом, с одной стороны, и миело- и лимфопоэзом, с другой, существуют реципрокные отношения. В опытах на животных показано, что через сутки после гипоксического воздействия в сыворотке крови значительно увеличивается содержание эритропоэтина, а в эритроидных клетках костного мозга – уровень митохондриальной и ядерной ДНК и РНК [13, 30]. Эти факты свидетельствуют об усиленной активации эритропоэза.

Гипоксия, как специфический стимулятор эритропоэза, приводит к компенсаторному уменьшению миело- и лимфопоэза. Так, показано, что естественные клетки костного мозга, обладающие супрессорным влиянием на миело- и лимфопоэз, имеют эритроидную природу [3].

Анализ популяционного состава клеток иммунной системы показал, что адаптация к гипоксии сопровождается сдвигами субпопуляционного соотношения лимфоцитов: происходит достоверное уменьшение абсолютного содержания как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, что, вероятнее всего, связано с миграцией лимфоцитов в костный мозг [30, 41-43]. При этом функциональная активность Т-лимфоцитов достигала максимума в период наиболее выраженного снижения в периферической крови абсолютного числа Т-хелперов и Т-супрессоров. Авторы полагают, что уменьшение абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов при одновременном увеличении их функциональной активности отражают те активационные изменения в иммунной системе, которые обеспечивают не только интенсификацию эритропоэза, но и процессы сохранения антигенно-структурного гомеостаза организма.

Содержание В-лимфоцитов при адаптации к гипоксии не изменяется [29], однако установлено постепенное повышение количества В-IgM+ и снижение – В-IgG+ клеток. Возможно, что повышение абсолютного и относительного содержания В-IgM+ лимфоцитов отражает развитие иммунного ответа на эритроидные и лимфоидные аутоантигены, возникающие при гипоксии. Отсутствие выраженного увеличения В-лимфоцитов и уменьшение их активности при адаптации к гипоксии обуславливает снижение содержания в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов [27, 28],

что определяет десенсибилизирующий эффект хронической гипоксии. Одним из механизмов десенсибилизирующего влияния адаптации к гипоксической гипоксии является также повышение активности кислородзависимой макрофагальной системы печени [27].

Установлена также индуцированная хронической гипоксией активация анаэробных механизмов фагоцитоза [29, 37], которая проявляется в существенном повышении показателя лизосомно-катионного теста.

Таким образом, адаптация к гипоксии обуславливает сопряженную с активацией эритропоэза структурно-функциональную перестройку иммунной системы, направленную на сохранение антигенно-структурного гомеостаза организма.

В постгипоксическом периоде интенсивность эритропоэза уменьшается [32], в то время как активационные процессы в иммунной системе усиливаются [29]. Можно полагать, что именно последние обеспечивают высокую резистентность к физико-химическим и биологическим факторам среды, отмечаемую у здорового человека в течение нескольких месяцев после курса гипоксической тренировки.

Согласно концепции Ф.З. Меерсона, развивающиеся в процессе адаптации к какому-либо стрессорному фактору структурно-функциональные сдвиги в организме («структурно-функциональный след адаптации») по механизму «перекрестного» эффекта повышают толерантность к другим стрессорным агентам, обладают общим оздоравливающим воздействием на организм [27, 28].

Лечебно-профилактические эффекты адаптации к гипоксии

Первые предположения о возможном благоприятном действии адаптации к гипоксической гипоксии на организм были сделаны еще во второй половине XIX века П. Бэрм (1878). Анализируя результаты экспериментальных исследований на животных и данные, полученные при барокамерных подъемах с участием людей, он обратил внимание на то, что незначительная степень гипоксии не только не вызывает серьезных нарушений в организме, но даже способствует активизации жизненно важных функций. На протяжении полувека идея П. Бэра оставалась не замеченной и практически не реализованной. Более того, даже после появления ряда работ, показавших перспективы использования гипоксии в лечебных целях, постановка вопроса о возможности практического применения гипоксической стимуляции для повышения неспецифической резистентности организма человека вызывала возражения.

Впервые работами Н.Н. Сиротинина [32], начатыми в конце 20-х годов нашего столетия, было обосновано использование высокогорной адаптации, повышающей

неспецифическую резистентность организма, для лечения некоторых заболеваний. В последующем многими исследователями были проведены работы по изучению системных, тканевых и молекулярных механизмов оздоравливающего действия горно-климатической терапии, обоснована возможность ее применения для повышения функциональных резервов организма человека и лечения ряда заболеваний.

Н.Н. Сиротинин [32] предложил метод ступенчатой высокогорной адаптации для человека, под которой автор понимал подъем в горы с остановками (площадками) на высотах 2000, 3000, 3700, 4300 м над уровнем моря с пребыванием на каждой высоте около недели и более. Ступенчатая адаптация оказалась более эффективной по сравнению с неступенчатой. Было также показано, что резистентность организма повышается независимо от того, является ли гипоксическое состояние перманентным в течение определенного времени, или вызывается фракционным воздействием кислородной недостаточности [3, 17, 28].

Опыт использования высокогорной адаптации для лечения больных и тренировки здорового человека показал, что управление адаптационным процессом в горах крайне сложно и адаптация к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры выгодно отличается от адаптации к непрерывному действию гипоксии в горах. Были выяснены основные недостатки «горной» гипоксии: невозможность строгого дозирования лечебного фактора, не всегда благоприятное влияние на организм комплекса климато-географических условий среднегорья. В период срочной адаптации к «горной» гипоксической гипоксии высока вероятность ингибирования антиоксидантных систем в мозге, сердце и печени. К преимуществам адаптации к барокамерной гипоксии следует отнести приспособление к периодической реоксигенации, которая, наряду с усилением перекисного окисления липидов, вызывает активацию механизмов антиоксидантной защиты [1, 20, 28, 36]. Кроме того, барокамерные тренировки позволяют реально использовать предложенный Н.Н. Сиротининым принцип ступенчатой адаптации.

Исследования тренирующего эффекта барокамерной гипоксии были начаты в 1919 г. Дж. Холденом. Им впервые было установлено, что после 3-дневной ступенчатой барокамерной тренировки с пребыванием по 6–8 ч на «высотах» 3400, 4600 и 5800 м улучшение самочувствия и повышение работоспособности человека проявлялось на «высоте» 6800 м.

В дальнейшем многими исследователями была описана реакция организма человека на барокамерную тренировку, проводимую на «высотах» от 3000 до 7000 м, но преимущественно на «высотах» 3500–5500 м [3, 19].

Ряд фундаментальных работ позволили обосновать барокамерную тренировку как метод повышения высотной устойчивости организма человека.

Новым направлением использования гипоксической гипоксии в целях оздоровления организма явилась разработка методики нормобарической гипоксической тренировки.

Одним из наиболее передовых направлений в гипоксической медицине является апробация сочетаний и комбинаций гипоксического фактора и других методов воздействия на организм с целью взаимоусиления их эффектов [5, 33]. Одним из таких методов является использование сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии.

В последние десятилетия интерес к возможным оздоравливающим эффектам тренировок к изолированному и комбинированному действию гипоксии и других физических факторов значительно повысился. Среди этих исследований, вне всякого сомнения, ведущее место занимают работы, направленные на оценку адаптивных (в ответ на хроническую гипоксическую гипоксию и реоксигенацию) изменений миокарда, позволяющих впоследствии легче переносить ишемические эпизоды и реперфузионные осложнения после операции аорто-коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца.

Механизмы, лежащие в основе кардиопротекторных эффектов гипоксической тренировки, неоднозначны. Доказано участие в этом процессе нескольких факторов, таких как увеличение васкуляризации миокарда, коронарного кровотока и кардиомиоглобина, которые обеспечивают дополнительное потребление кислорода миокардом [13, 29, 30]. Исследования [46] показали, что кардиопротекторный эффект адаптации к барокамерной гипоксии может быть связан с более эффективным энергетическим метаболизмом кардиомиоцитов.

По данным Ф.З. Меерсона [27, 28], сеансы гипобарической гипоксии, начатые через 2 недели после экспериментального инфаркта и продолжавшиеся 6 недель, приводили к увеличению на одну треть количества коронарных капилляров вокруг рубца и уменьшению размера рубца на ту же величину. У больных ишемической болезнью сердца после курса гипокситерапии установлен эффект оптимизации липидного обмена (уменьшение содержания общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности), снижения артериального давления, урежения ангинозных приступов, уменьшения длительности и частоты болевых и безболевых эпизодов, депрессии сегмента ST, улучшения переносимости физических нагрузок и эффективности дыхания [3, 18].

У предварительно адаптированных к гипоксии животных показано уменьшение зоны некроза, вызванного перевязкой левой коронарной артерии и токсическими дозами бета-агониста изопроterenолом, двукратное повышение содержания простагландина E и простаглицлина, лимитирующих проявления стресс-реакции в миокарде, устранение признаков атерогенной дислипидемии, активация антиоксидантных ферментов жизненно важных органов и цитохрома P-450 печени [46].

Сравнительно недавно была описана так называемая «ишемическая подготовка» (preconditioning), которая заключается в нескольких периодах полной окклюзии коронарной артерии экспериментальных животных, разделенных интервалами реперфузии или переоксигенации [38-42]. Таким образом, происходит тренировка кардиомиоцитов и клеток эндокарда к двум факторам, имеющим также место в случае проведения операции с использованием искусственного кровообращения: гипоксии и последующей реоксигенации.

Показано, что результатом preconditioning является уменьшение зоны инфаркта миокарда, вызванного последующей ишемией. Кроме этого, происходит отсрочка времени наступления ригор-контрактуры миоцитов вследствие отдаления момента истощения макроэргов во время сильной гипоксии и увеличение морфологической восстановимости миоцитов при реоксигенации [44].

Описан эффект «гипоксической коронарной вазодилатации», также отмечаемый в условиях «ишемической подготовки» [40-44]. В качестве возможных механизмов этого эффекта авторы отмечают активацию во время периодической гипоксии и последующей реоксигенации A_1 - A_3 аденозиновых и B_2 - брадикининовых рецепторов на основании того, что введение агонистов этих рецепторов в миокард крыс вызывало эффекты, полностью совпадающие с таковыми во время preconditioning.

В многочисленных исследованиях, посвященных кардиопротекторному действию тренировки к гипоксической гипоксии, показан антиаритмический эффект адаптации к интервальной гипоксии при ишемии, реперфузии, экспериментальном образовании инфаркта и постинфарктном кардиосклерозе. Эти результаты были получены в экспериментах на целых животных. Другие исследователи продемонстрировали, что антиаритмический эффект адаптации к гипоксии, заключавшийся в увеличении длительности потенциалов действия и рефрактерных периодов, меньшей чувствительности миокарда к ионам Ca^{2+} , повышении активности K^+ - Na^+ АТФ-азы мембран, сохранялся и в изолированных сердцах и кардиомиоцитах при отсутствии влияния нервных и гуморальных факторов на орган.

Показано также, что антиаритмический эффект адаптации к гипоксии, заключавшийся в повышении устойчивости сердца крыс к аритмогенному действию адреналина, обусловлен увеличением уровня эндогенных энкефалинов, активирующих периферические μ - и δ -опиатные рецепторы [16, 29].

Важную роль в антиаритмических эффектах тренировки к гипоксической гипоксии, согласно исследованиям Ф.З. Меерсона и соавт., играет так называемый «феномен адаптационной стабилизации структур», например, повышение резистентности изолированного сердца и выделенных из него цитоплазматических и ядерных структур к широкому спектру повреждающих воздействий [27, 28]. В развитии этого феномена важную роль играют активация инозитол-фосфатного цикла в кардиомиоцитах и

детерминированное этим процессом накопление в миокарде белков теплового шока и каталазы на поздних этапах адаптации к гипоксии [3, 4, 25].

Развитие ряда феноменов, сопутствующих адаптации к гипоксической гипоксии, таких как «гипоксическая сосудистая коронарная вазодилатация», снижение рефлекса Эйлера-Лильебранда, уменьшение сократительной способности гладкой мускулатуры сосудов в результате ослабления нервно-мышечного сопряжения, снижение регионарного и системного артериального давления, бронхолитический эффект, уменьшение вязкости периферической крови в настоящее время многие авторы объясняют развитием защитных NO-зависимых эффектов в организме [46].

На основании изучения специфических и неспецифических механизмов адаптации организма человека к гипоксической гипоксии и ее оздоравливающего воздействия были разработаны основные режимы и схемы тренировки в условиях горной местности и, главным образом, в барокамерах [1-5, 31-36]. В результате этого в ряде отечественных лечебных заведений сформированы отделения или центры гипобаротерапии, в которых уже более полувека проходят курс лечения и реабилитации пациенты с различными видами патологических состояний.

Успешным оказалось применение гипокситерапии в комплексном лечении сердечно-сосудистой патологии, хронических неспецифических заболеваний легких, аллергических заболеваний, болезней системы крови, психических заболеваний, урологических заболеваний и других патологических состояний.

Что касается использования методов нормобарической гипоксической тренировки в клинике, то исследования в этом направлении пока только начинают развиваться.

Другим направлением широкого использования адаптации к гипоксии стало ее применение для повышения неспецифической резистентности здоровых лиц с целью улучшения переносимости экстремальных внешних воздействий, повышения физической и умственной работоспособности, профилактики профессиональных заболеваний.

В этой связи применение тренировки к гипоксической гипоксии в целях повышения толерантности к различным видам физической нагрузки занимает особое место, поскольку тесная связь между кислородной недостаточностью и двигательной деятельностью определена многими исследователями [1-5, 14-19, 25-30].

Доказано, что параллельно с ростом спортивных достижений происходит нарастание индивидуальной устойчивости к гипоксической гипоксии и, наоборот, что свидетельствует о наличии общих биологических закономерностей, лежащих в основе этих двух процессов. При интенсивной мышечной работе, как и при гипоксической гипоксии, происходит ухудшение снабжения тканей кислородом вследствие снижения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, затруднения диффузии

кислорода, прохождения части крови через артериально-венозные анастомозы, минуя легочные капилляры [21]. Следовательно, резистентность к гипоксии в большой степени определяет толерантность к мышечной деятельности, а повышение гипоксической резистентности сопровождается ростом физической работоспособности [2].

Созданием нового немедикаментозного метода повышения аэробной производительности и работоспособности людей физиология труда и спортивная медицина обязаны Н.Н. Сиротину – автору концепции об использовании адаптации к гипоксии для повышения резистентности организма к экстремальным факторам [32].

Впервые вопрос о применении гипоксической тренировки для подготовки спортсменов на государственном уровне был поставлен перед Олимпийскими играми в Мехико, которые проводились на высоте более 2000 м. В состав комитета по адаптации, возглавляемого С.П. Летуновым, были приглашены ведущие специалисты страны по вопросам адаптации Н.Н. Сиротинин и Н.В. Лауэр, которые разработали режимы и схему ступенчатой адаптации спортсменов к гипоксии в высокогорном центре в Армении.

Эффективности этих мероприятий посвящено большое количество публикаций, в том числе и литературные обзоры [2-4]. Причем авторами отмечаются как положительные стороны тренировки в горных условиях, так и ее недостатки. К числу первых относятся повышение аэробной производительности и выносливости спортсменов после переезда с гор в равнинные условия, повышение общей работоспособности. К числу вторых, помимо организационных и материальных затруднений, следует отнести существенное снижение работоспособности в первую неделю пребывания в горах, а для многих видов спорта и отсутствие условий для специальной подготовки. Эти недостатки в некоторой степени преодолены при использовании метода прерывистой тренировки в барокамере. Однако и этот метод не устранял основного недостатка гипоксической тренировки – отнимал много времени от планового тренировочного процесса, поскольку требовал дополнительного времени для компрессии и декомпрессии, и сопровождался негативными эффектами перепадов барометрического давления и мелких баротравм. В этой связи, с конца 80-х годов в целях повышения физической работоспособности спортсменов в нашей стране стал апробироваться метод нормобарической гипоксической тренировки, который не имеет указанных недостатков [3, 13, 29].

Как было показано в последующих исследованиях, еще более эффективным способом повышения физической работоспособности оказалась так называемая «комбинированная гипоксическая тренировка». Этот метод предполагает воздействие на организм гипоксии двух типов: гипоксической и гипоксии нагрузки. Существенным в комбинированном методе является то, что тренировка с применением нормобарической гипоксии проводится в покое в свободное от тренировочного процесса время. Это создает условия для раздельного действия на организм спортсмена гипоксической гипоксии и гипоксии нагрузки. Благоприятное действие комбинированного способа тренировки на физическую работоспособность отмечено у спортсменов различных специализаций: бегунов,

волейболистов, пловцов, велосипедистов и др., в первую очередь там, где существенную роль играет работа на пределе энергетических запасов организма [19].

К основным физиологическим механизмам повышения физической работоспособности при адаптации к гипоксии относят следующие. В первую очередь, это общебиологические структурно-функциональные изменения организма, сопровождающие адаптацию к гипоксии. Эти изменения направлены на расширение использования функциональных резервов организма по увеличению скорости доставки тканям кислорода до необходимого уровня, достигающееся за счет описанных выше механизмов (оптимизация дыхания и кровообращения, увеличение кислородной емкости и снижение вязкости крови и др.). В условиях повышения кислородного запроса, как это имеет место при физической работе, степень использования организмом функциональных резервов кислородотранспортных систем имеет решающее значение [13-18].

Другим механизмом являются так называемые адаптивные органо-специфические изменения, направленные на повышение эффективности «работающих» органов – мышц. К ним относятся увеличение капилляризации работающих мышц, повышение содержания в них миоглобина, совершенствование двигательной деятельности в результате оптимизации функционирования «двигательных единиц» [28-30]. Как известно, физическая тренировка сопровождается увеличением количества и гипертрофией миоцитов работающих мышц, поэтому оптимизация их кислородного обеспечения и иннервации в результате комбинированной тренировки является важным фактором, определяющим их последующую работу [30, 42-46].

Следующий фактор, который определяет благоприятное влияние гипоксической тренировки на состояние физической работоспособности – тканевые и клеточные приспособительные механизмы, развивающиеся в ответ на хроническую гипоксемию. В этом отношении хорошо известны факты увеличения числа митохондрий и их крист в миоцитах, повышение активности ферментов анаэробного гликолиза и цикла Кребса, а также ферментов дыхательной цепи. Следствием этих изменений является повышение анаэробной способности и аэробной производительности, а также общей физической работоспособности [3, 9, 15-18, 34].

Очень показательными в этой связи являются результаты исследований, оценивших морфологические и функциональные изменения в мышцах голени одного и того же испытуемого при физической тренировке одной голени в условиях нормоксии, другой – при дыхании гипоксической смесью [40-44]. Как показали авторы, сочетанная тренировка приводила к достоверному увеличению максимального потребления кислорода и продолжительности работы мышц голени по сравнению с физической тренировкой в условиях нормоксии. Эти явления авторы связывают с увеличением числа капилляров на единицу поперечного сечения мышц в биоптатах, полученных из икроножных мышц, тренируемых в условиях гипоксии. Кроме этого, в этих биоптатах достоверно большими

были плотность митохондрий, а также активность гликолитических ферментов (цитрат синтазы и сукцинатдегидрогеназы).

По сравнению с количеством исследований, посвященных влиянию гипоксической тренировки на физическую работоспособность, данных, касающихся изменений умственной работоспособности при адаптации к гипоксической гипоксии, в настоящее время имеется крайне мало.

При этом большая часть данных, посвященных состоянию условных рефлексов у животных, мышления, внимания или памяти у человека в условиях горной и барокамерной гипоксии, получена в 60-70-х годах прошлого века [2-4]. В результате исследований практически все авторы сделали выводы о снижении способности выработки условных рефлексов у животных, ухудшении функционирования анализаторов у людей при дыхании воздухом с низким парциальным давлением кислорода.

Основной причиной такой закономерности исследователи считают понижение функциональной активности ЦНС и в особенности коры головного мозга в результате снижения кислородного обеспечения нервных клеток [29].

Отражением таких фактов стали многочисленные результаты энцефалографических исследований, проведенные у животных и человека в условиях гипоксической гипоксии.

Обнаружено, что специфической «реакцией» биоэлектрической активности головного мозга человека, формирующейся в ответ на гипоксемию, является формирование активности дельта-диапазона частот [3, 13, 25]. Известно, что формирование на ЭЭГ медленной дельта-активности является характерным либо для органических поражений коры, либо для выраженного угнетения сознания в результате действия больших доз лекарственных средств с седативным или наркогенным действием, либо для черепно-мозговой травмы [2-9].

Подобный эффект гипоксической гипоксии авторы объясняют, исходя из ее общедепривизирующего действия, вероятно, в результате чего происходит снижение активирующего влияния восходящей ретикулярной системы на таламические ядра. В пользу такой концепции говорит однонаправленный характер синхронизации ЭЭГ, выявленный при гипоксии и при действии центральных холинолитиков. Снижение модулирующего влияния ретикулярной формации на пейсмекерные нейроны неспецифических ядер таламуса, ответственных за генерацию альфа-ритма, приводит к синхронизации электрической активности [37-39].

Что касается динамики биоэлектрической активности головного мозга в процессе адаптации к гипоксии, то данные по этой проблеме весьма скудны и отрывочны. Ряд авторов придерживается мнения, что гипоксическая тренировка сопровождается углублением медленноволновой активности, то есть повышением «экономизации»

функционирования нейронов высших отделов ЦНС, таким образом, нервные клетки становятся менее чувствительными к гипоксии [7, 21]. Другие авторы в процессе адаптации к гипоксии определили не только снижение медленноволновой дельта-активности головного мозга, но и развитие инверсии полушарного доминирования [38, 39].

Исследования, касающиеся применения гипоксических тренировок для улучшения профессиональной работоспособности специалистов опасных профессий крайне редки, хотя в последнее время интерес к данной проблеме несколько повысился.

Определена эффективность гипоксической гипобарической тренировки в отношении повышения профессиональной работоспособности специалистов-операторов в результате оптимизации их сенсомоторных качеств [13, 29]. А также получены сведения об успешном использовании нормобарической гипоксической тренировки у военнослужащих, проводимой с целью коррекции функционального состояния и восстановления профессиональной работоспособности [13, 16, 29, 35].

Из представленного обзора следует, что в результате большого количества исследований, посвященных оценке влияния гипоксической гипоксии на организм человека, в физиологии труда и спорта, клинической медицине сформировалось достаточно устойчивое направление, определяющее возможность использования гипоксической тренировки в целях повышения неспецифической резистентности организма. В этом отношении исследования, посвященные изучению физиологических механизмов и оздоравливающего действия гипобарической и нормобарической гипоксии, имеют несомненный приоритет по времени начала и количеству опубликованных результатов по сравнению со сравнительно недавно введенным в практику профилактической и клинической медицины методом тренировки к сочетанному действию гипоксии и гиперкапнии.

В заключение следует отметить, что основной объем исследований, посвященных механизмам формирования оздоровительного эффекта в результате нормобарических периодических гипоксических тренировок (НПГТ), нормобарических гипоксических интервальных тренировок (НИГТ), нормобарических гипокси-гиперкапнических тренировок (НГГТ) рассматриваются на этапе тренировочного цикла, а материалов, касающихся продолжительности сохранения этого эффекта опубликовано недостаточно.

В научных трудах, отражающих фундаментальные и прикладные проблемы экологической физиологии человека и восстановительной медицины в качестве перспективного направления оптимизации состояния человека предлагается использовать методы коррекции с помощью тренировок, предполагающих дыхание человека газовыми смесями. Среди них особо следует выделить НПГТ, НИГТ и НГГТ. На основании ранее проведенных исследований [2, 3] получены данные, обосновывающие физиологическую целесообразность использования гипоксического и гипокси-

гиперкапнического факторов в коррекции метаболических нарушений и клинических проявлений при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, эндокринной патологии, нервных расстройствах, спортивных тренировках и т.п. Вместе с тем, в доступной литературе недостаточно полно представлены сведения о сравнительной эффективности использования НПГТ, НИГТ, НГГТ а также о продолжительности их положительного влияния на организм человека после прекращения тренировок.

* * *

Отсутствие научно обоснованных данных о сравнительной эффективности применения названных потенциально перспективных методов оптимизации состояния представителей различных социо-профессиональных групп населения, сроков начала их применения и продолжительности действия обуславливает актуальность прикладных исследований физиологических и лечебно-профилактических эффектов гипоксии и гиперкапнии.

Список литературы

1. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Наука, 1972. 328 с.
2. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии-гиперкапнии. М.: Медицина, 1986. 272 с.
3. Агаджанян Н.А., Полунин И.Н, Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. Астрахань Москва.: Изд. АГМА, 2001. 340 с.
4. Айдаралиев А.А. Физиологические механизмы адаптации и пути повышения резистентности организма к гипоксии. Фрунзе: Илим, 1978. 191 с.
5. Анистратенко Л.Г. Физиологическое обоснование использования сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии для повышения работоспособности военнослужащих: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2005. 24 с.
6. Ахмедов К.Ю. Дыхание человека при высокогорной гипоксии. Душанбе: Илим, 1971. 182 с.
7. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. М. Л.: Изд-во АН СССР, 1960. 216 с.
8. Берштейн А.Д. О региональной гипоксии покоя и работы //Акклиматизация и тренировка спортсменов в горной местности. Алма-Ата: Б.и., 1965. 129 с.
9. Богомоллов А.В., Гридин Л.А., Кукушкин Ю.А., Ушаков И.Б. Диагностика состояния человека: математические подходы. М.: Медицина, 2003. 464 с.
10. Богомоллов А.В., Кукушкин Ю.А., Дворников М.В. Математическое моделирование динамики гипоксических состояний человека // Программные продукты и системы. 2013. № 2. С. 40.
11. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия /Пер. с англ. М.: Медицина, 1967. 368 с.

12. Войткевич В.И. Хроническая гипоксия. Приспособительные реакции организма. Л.: Наука, 1973. 191 с.
13. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб: ООО «ОЛБИ-СПБ», 2003. 536 с.
14. Гриндин Л.А. Адаптационные реакции человека в условиях Крайнего Севера // Политика и общество. 2015. № 10. С. 1353-1362.
15. Гриндин Л.А., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Методологические основы исследования физической работоспособности человека // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2011. № 1. С. 5-10.
16. Гриндин Л.А., Ихалайнен А.А., Богомолов А.В., Ковтун А.Л., Кукушкин Ю.А. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека. М.: Медицина, 2007. 104 с.
17. Гриндин Л.А., Шишов А.А., Дворников М.В. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 4 (253). С. 4-6.
18. Гриндин Л.А. Методы тестирования коронарной недостаточности, физической работоспособности и ортостатической гипотензии человека. Учебное пособие. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. 76 с.
19. Дворников М.В., Разинкин С.М., Петрова В.В., Фомкин П.А., Нетребина А.П., Киш А.А. Методика индивидуальной оценки устойчивости спортсменов к максимальным физическим нагрузкам в условиях измененной гипоксической и гипотермической среды // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 9. С. 37-42.
20. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 191 с.
21. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии // Физиология дыхания. СПб: Наука, 1994. С.589-624.
22. Колчинская А.З. Использование ступенчатой адаптации к гипоксии в медицине // Вестн. АМН. 1997, №5. С. 12-19.
23. Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Дворников М.В., Кисляков Ю.Ю., Рыженков С.П. Расчет риска потери работоспособности человеком в условиях низкого барометрического давления // Полет. Общероссийский научно-технический журнал. 2012. № 11. С. 37-45.
24. Кукушкин Ю.А., Дворников М.В., Кисляков Ю.Ю., Шишов А.А., Рыженков С.П. Методическое обеспечение контроля функциональной надежности профессиональной деятельности авиационных специалистов в условиях гипоксии // Проблемы безопасности полетов. 2013. № 7. С. 3-16.
25. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 319 с.
26. Матюшев Т.В., Дворников М.В., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Поляков А.В. Математическое моделирование динамики показателей газообмена человека в условиях гипоксии // Математическое моделирование. 2014. Т. 26. № 4. С. 51-64.
27. Меерсон Ф.З., Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical J., 1993. С.168-226.
28. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. 70 с.
29. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях СПб.: Наука, 1998. 544 с.

30. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232с.
31. Петров И.Р. Кислородное голодание головного мозга (экспериментальные материалы). Л.: Медгиз, 1949. 210 с.
32. Сиротинин Н.Н. Жизнь на высотах и болезнь высоты. Киев: Изд-во АН УССР, 1939. 226 с.
33. Табаров М.С. Особенности реакций органных артерий и вен на гуморальные стимулы при сочетанном действии на организм гипоксии и гипотермии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 2003. 45 с.
34. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонифицированной адаптационной медицины // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 5-6. С. 124-128.
35. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Гридин Л.А., Кукушкин Ю.А. Методологические подходы к диагностике и оптимизации функционального состояния специалистов операторского профиля. М.: Медицина, 2004. 144 с.
36. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека. М.: Наука, 2008. 318 с.
37. Чарный А.М. Патофизиология гипоксических состояний. М.: Медгиз, 1961. 343 с.
38. Чижов А.Я., Потиевская В.И. Нормализующий эффект нормобарической гипоксической гипоксии // Физиология человека. 1997. Т.23, № 1. С.108-112.
39. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина, 1980. 376 с.
40. Czyzyk-Krzeska M.F. Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia // Respir-Physiol. 1997. Vol. 110, №2-3. P. 99-111.
41. Fisher A.J., Schrader N.W., Klitzman B. Effect of chronic hypoxia on capillary flow and hematocrit in rat skeletal muscle // Amer. J. Physiol. 2002. Vol. 362, N 2. P. 1877-1883.
42. Lin H., Cai Y. Effect of hypoxia on distribution and activity of nitric oxide synthase in rat lung // Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao. 1997. Vol. 19. № 2. P. 110-115.
43. Nahas G.G. Mechanisms of carbon dioxide and Metabolic Regulation. New York, 2002. 107 p.
44. Silverman H.S., Wei S., Haigney M.C. et al. Myocyte adaptation to chronic hypoxia and development of tolerance to subsequent acute severe hypoxia // Circ. Res. 1997. Vol. 80, №5. P. 699-707.
45. Ushakov I.B., Shishov A.A., Komarevtsev V.N., Filatov V.N. Hypobaric interval hypoxia as a nonmedication method for improving the functional state of aerospace pilots and astronauts // Intermittent Hypoxia and Human Diseases, 2012. PP. 207-219.
46. Zhuang J, Zhou Z. Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms // Biol. Signals. Recept. 2003, Vol. 8, № 4-5. P. 316-322.

Modern understanding of the physiological and therapeutic and prophylactic effects of actions hypoxia and hypercapnia

Gridin L. A.

Doctor of Medicine, Professor, honored doctor of Russia, winner of Russian Government Prize in Science and Technology, head of manual therapy chair. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health. E-mail: planetnaya3@gmail.com

Author presents modern views on the physiological and therapeutic and prophylactic effects of hypoxia and hypercapnia action. General conclusions are formulated concerning the human body adaptation to conditions of low partial pressure of oxygen in the alveolar air, according to which specific adaptation component is a series of structural and functional changes aimed at improving the oxygen tissue supply, and non-specific adaptation of the component is to activate the mechanisms of cellular and humoral immunity, detoxification cytochrome P-450, antioxidant systems. It is shown that the lack of scientific evidence on the comparative effectiveness of these potentially promising methods to optimize the state of representatives of the various socio-professional groups, the timing of the application and its duration determines the relevance of applied research of physiological and therapeutic and prophylactic effects of hypoxia and hypercapnia.

Key words: hypoxia, hypercapnia, hypoxia physiological effects, physiological effects of hypercapnia, hypoxia, therapeutic and preventive effects, the therapeutic and prophylactic effects of hypercapnia

References

1. Avsyan A.P, Introduction to geographic pathology. Moscow: Nauka, 1972. Print.
2. Agadzhanyan N.A. Elfimov A.I, Body functions under conditions of hypoxia, hypercapnia. Moscow: Medicina, 1986. Print.
3. Agadzhanyan N.A. Polunin I.N. Stepanov V.K. Polyakov V.N, Man under hypercapnia and hypercapnia. Astrakhan-Moscow: AGMA, 2001. Print.
4. Ajdaraliev A.A. Physiological mechanisms of adaptation and ways to increase body resistance to hypoxia. Frunze: Ilim, 1978. Print.
5. Anistratenko L.G, Physiological substantiation of the combined action of hypoxia, hypercapnia to improve servicemen efficiency. PhD Thesis. St. Petersburg. 2005. Print.
6. Ahmedov K.Yu, Human breath at high altitude hypoxia. Dushanbe: Ilim, 1971. Print.
7. Barbashova Z.I, Acclimatization to hypoxia and its physiological mechanisms. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences, 1960. Print.
8. Bershtejn A.D, On the regional hypoxia of rest and work. In: Acclimatization and training of athletes in the highlands. Alma-Ata, 1965. Print.
9. Bogomolov A.V. Gridin L.A. Kukushkin Yu.A., Ushakov I.B. Diagnosis of the human condition: mathematical approaches. Moscow: Medicina, 2003. Print.
10. Bogomolov A.V. Kukushkin Yu.A. Dvornikov M.V, "Mathematical modeling of the dynamics of human hypoxic conditions." *Programmnye produkty i sistemy* 2 (2013): 40.
11. Van-Lear E. Stickney K, Hypoxia (translated to Russian). Moscow: Medicina, 1967. Print.
12. Vojtkovich V.I, Chronic hypoxia. Adaptive reactions of the organism. Leningrad: Nauka, 1973. Print.

13. Goranchuk V.V. Sapova N.I. Ivanov A.O. Hypoxytherapy. St. Petersburg: OLBI-SPB, 2003. Print.
14. Gridin L.A. "Human adaptive reactions in the Far North." *Politika i obshchestvo* 10 (2015): 1353-1362.
15. Gridin L.A. Bogomolov A.V. Kukushkin Yu.A. "Methodological bases of human physical performance research." *Aktual'nye problemy fizicheskoy i special'noj podgotovki silovyh struktur* 1 (2011): 5-10.
16. Gridin L.A. Ihalajnen A.A. Bogomolov A.V. Kovtun A.L. Kukushkin Yu.A. Methods of study and pharmacological correction of human physical performance. Moscow: Medicina, 2007. Print.
17. Gridin L.A. Shishov A.A. Dvornikov M.V. "Features of human reactions adaptation in the Far North." *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 4 (2014): 4-6.
18. Gridin L.A. Test methods of coronary insufficiency, physical performance, and orthostatic hypotension man. Tutorial. Moscow: I.M. Sechenov MMA, 2003. Print.
19. Dvornikov M.V. Razinkin S.M. Petrova V.V. Fomkin P.A. Netrebina A.P. Kish A.A. "Methods of assessing the sustainability of individual athletes to the maximum physical stress in conditions of altered hypoxic and hypothermic environment." *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya* 9 (2013): 37-42.
20. Kaznacheev V.P. Modern aspects of adaptation. Novosibirsk: Nauka, 1980. Print.
21. Kolchinskaya A.Z. Breathing during hypoxia. In Breathing physiology. St. Petersburg: Nauka, 1994. Print.
22. Kolchinskaya A.Z. "Use of stepwise adaptation to hypoxia in medicine." *Vestnik AMN* 5 (1997): 12-19.
23. Kukushkin Yu.A. Bogomolov A.V. Dvornikov M.V. Kislyakov Yu.Yu. Ryzhenkov S.P. "The calculation of the loss of human operability under low barometric pressure." *Polet. Obshcherossiyskiy nauchno-tehnicheskij zhurnal* 11 (2012): 37-45.
24. Kukushkin Yu.A. Dvornikov M.V. Kislyakov Yu.Yu. Shishov A.A. Ryzhenkov S.P. "Methodical support of functional reliability control of professional activity of aviation specialists in hypoxic conditions." *Problemy bezopasnosti poletov* 7 (2013): 3-16.
25. Malkin V.B. Gippenrejtser E.B. Acute and chronic hypoxia. Moscow: Nauka, 1977. Print.
26. Matyushev T.V. Dvornikov M.V. Bogomolov A.V. Kukushkin Yu.A. Polyakov A.V. "Mathematical modeling of dynamics of indicators of human gas exchange under hypoxia." *Matematicheskoe modelirovanie* 4 (2014): 51-64.
27. Meerson F.Z. Adaptation Medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. Moscow: Hypoxia Medical, 1993. Print.
28. Meerson F.Z. Tverdohlib V.P. Boev V.M. et al. Adaptation to a periodic hypoxia in therapy and prevention. Moscow: Nauka, 1989. Print.
29. Novikov V.S. Shustov E.B. Goranchuk V.V. Correction of functional state under extreme conditions. St. Petersburg: Nauka, 1998. Print.
30. Panin L.E. Biochemical mechanisms of stress. Novosibirsk: Nauka, 1983. Print.
31. Petrov I.R. Oxygen starvation of brain (experimental data). Leningrad: Medgiz, 1949. Print.
32. Sirotinin N.N. Life on the altitudes and altitude sickness. Kiev: Izdatel'stvo AN USSR, 1939. Print.

33. Tabarov M.S, Features of reactions of organ arteries and veins to the humoral stimuli in case of the combined hypoxia and hypothermia effect on the body. Doctor of Medicine thesis. St. Petersburg, 2003. Print.
34. Ushakov I.B. Bogomolov A.V, "Computerization programs for personalized adaptive medicine." *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 5-6 (2014): 124-128.
35. Ushakov I.B. Bogomolov A.V. Gridin L.A. Kukushkin Yu.A, Methodological approaches to the diagnosis and optimization of the functional state of operator specialists. Moscow: Medicina, 2004. Print.
36. Ushakov I.B. Kukushkin Yu.A. Bogomolov A.V. Physiology of work and reliability of human activity. Moscow: Nauka, 2008. Print.
37. Charnyj A.M, Pathophysiology of hypoxic conditions. Moscow: Medgiz, 1961. Print.
38. Chizhov A.Ya. Potievskaya V.I, "Normalizing effect of normobaric hypoxic hypoxia." *Fiziologiya cheloveka* 1 (1997): 108-112.
39. Shik L.L. Kanaev N.N, Manual on clinical physiology of respiration. Leningrad: Medicina, 1980. Print.
40. Czyzyk-Krzeska M.F, "Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia." *Respir-Physiol.* 2-3 (1997): 99-111.
41. Fisher A.J. Schrader N.W. Klitzman B, "Effect of chronic hypoxia on capillary flow and hematocrit in rat skeletal muscle." *Amer. J. Physiol.* 2 (2002): 1877-1883.
42. Lin H., Cai Y, "Effect of hypoxia on distribution and activity of nitric oxide synthase in rat lung." *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 2 (1997): 110-115.
43. Nahas G.G, Mechanisms of carbon dioxide and Metabolic Regulation. New York, 2002. Print.
44. Silverman H.S. Wei S, Haigney M.C. et al. "Myocyte adaptation to chronic hypoxia and development of tolerance to subsequent acute severe hypoxia." *Circ. Res.* 5 (1997): 699-707.
45. Ushakov I.B, Shishov A.A, Komarevtsev V.N, Filatov V.N, Hypobaric interval hypoxia as a nonmedication method for improving the functional state of aerospace pilots and astronauts. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*, 2012: 207-219.
46. Zhuang J, Zhou Z. "Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms." *Biol. Signals. Recept.* 4-5 (2003): 316-322.

К вопросу о профилактике синдрома эмоционального выгорания

Чумаков Д. В.

к.м.н., исполняющий обязанности главного врача ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ»

Мельников А. И.

к.м.н., заведующий отделением психологической реабилитации ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ»

Ярославская М. А.

к.псих.н., действительный член Российского научного медицинского общества терапевтов, член Всемирного и Европейского обществ терапевтов, член «Ассоциации междисциплинарной медицины», член «Национальной Академии активного долголетия», член Британского международного терапевтического сообщества «The International Network of Democratic Therapeutic Communities» (INDTC), медицинский психолог отделения психологической реабилитации ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ»

В статье обсуждается возможность внедрения новой модели профилактической и консультативной психологической помощи, направленной, в частности, на выявление и предотвращение развития синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) у работников «помогающих» профессий. В целом, реализуемая программа позволяет охватить широкий сектор населения, а также существенно снизить экономические и временные затраты на оказание психологических услуг.

Ключевые слова: стресс, эмоциональное выгорание, психопрофилактика, адаптация

Введение

В связи с глобальными социально-экономическими изменениями, расширением информационного пространства, ускорением темпа жизни современного общества и рядом других трансформаций, все более актуальными становятся задачи выявления внешних и внутренних факторов, приводящих к развитию патологий, определения механизмов саморегуляции психической деятельности, ресурсов организма человека и его личности для успешного преодоления последствий различных типов стрессовых нагрузок, сохранения и/или повышения способности к выполнению различных видов деятельности [1, 2, 8, 10, 11].

В последние десятилетия в научной среде отмечается высокий интерес к стрессам, обусловленным профессиональным функционированием субъекта [3, 8]. Проблема стрессов на рабочем месте носит междисциплинарный характер. Данное положение дел, обусловлено, с одной стороны, психофизиологическими механизмами стресс-реакций, сказывающихся на состоянии здоровья индивидуума, с другой – социальным характером последствий производственных стрессов, влияющих на структурно-организационные аспекты микросоциума.

Общие сведения о СЭВ и его распространенность

В контексте изучения влияния условий труда на состояние здоровья человека особую актуальность приобрело исследование феномена СЭВ. На сегодняшний день его общепринятого определения не существует. Согласно наиболее распространенному описанию в настоящее время эмоциональное выгорание представляет собой трехмерный клинический синдром, характеризующийся высоким уровнем истощения, деперсонализацией, снижением или полной утратой интереса к своей профессиональной деятельности [16]. СЭВ традиционно рассматривается как результат хронического стресса, причины которого не были успешно устранены [12, 19, 20].

В 10 пересмотре Международной классификации болезней синдром эмоционального выгорания состоит под рубрикой Z.73.0 и относится к классу «факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения» [5]. В МКБ-10 СЭВ обозначается как «переутомление» и понимается как состояние полного истощения. Таким образом, СЭВ приобретает диагностический статус.

Традиционно СЭВ проявляется в виде сочетания психопатологических, психосоматических, соматических симптомов и признаков социальной дезадаптации [19, 20].

Наблюдаются мнестико-когнитивное снижение, хроническая усталость, патология сна в виде инсомнии, трудностей засыпания и ранних пробуждений, развитие тревожных и депрессивных расстройств, аддикций, суицидальных тенденций [13]. Общими соматическими проявлениями при СЭВ являются головная боль, головокружение, гастроинтестинальные (синдром раздраженного кишечника) и кардиоваскулярные (тахикардия, аритмия, гипертония, инфаркт миокарда) нарушения [17].

Развитие данного синдрома характерно в первую очередь у «помогающих профессий», таких как медицинские работники, педагоги, психологи, социальные работники, спасатели, работники правоохранительных органов, пожарные [7, 9].

По данным европейских исследований, риск развития СЭВ у специалистов сферы здравоохранения варьирует от 2,4% до 72% [18]. СЭВ связан со снижением уровня качества медицинской помощи, оказываемой средним медицинским персоналом [14, 15]. По результатам шотландских коллег, у 42% медицинских сестер психиатрических отделений наблюдается высокий уровень эмоционального истощения [14]. В исследовании, проведенном в России среди врачей-терапевтов, у 26% отмечен высокий уровень тревожности и у 37% испытуемых обнаруживается субклиническая депрессия [6]. Те или иные симптомы выгорания имеют 85% социальных работников [4]. СЭВ обнаруживается у одной трети сотрудников уголовно-исполнительной системы, непосредственно общающихся с осужденными, и трети сотрудников правоохранительных органов [6].

Модель профилактической программы «повышения адаптационных резервов организма»

В настоящее время в России активно разрабатываются и внедряются программы, направленные на улучшение качества жизни населения, снижение уровня смертности, формирование мотивации на здоровый образ жизни, профилактику СЭВ, увеличение трудоспособного возраста.

Профилактическая программа «повышения адаптационных резервов организма», кандидата медицинских наук, заведующего отделением психологической реабилитации ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ» А.И. Мельникова разработана на кафедре нелекарственных методов лечения и клинической физиологии ИПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова на базе ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ».

Программа основана на алгоритме психологической помощи работникам по классам условий труда. В основу алгоритма распределения по классам условий труда легли общие принципы гигиенической классификации условий труда (руководство р 2.2.2006-05 для оценки условий производственной среды). В структуру метода входят классы:

1) Интеллектуальная нагрузка, включает в себя следующие критерии:

Аппарат управления:

- Содержание работы: эвристическая (творческая) деятельность, требующая решения алгоритма, единоличное руководство в сложных ситуациях;
- Восприятие сигналов (информации) и их оценка: Восприятие сигналов с последующей комплексной оценкой связанных параметров. Комплексная оценка всей производственной деятельности;
- Распределение функций по степени сложности задания: контроль и предварительная работа по распределению заданий другим лицам;
- Характер выполняемой работы: работа в условиях дефицита времени и информации с повышенной ответственностью за конечный результат;

Сотрудники:

- Содержание работы: решение простых задач по инструкции;
- Восприятие сигналов (информации) и их оценка: восприятие сигналов, но не требуется коррекция действий;

- Распределение функций по степени сложности задания: обработка и выполнение задания;
- Характер выполняемой работы: работа по установленному графику с возможной его коррекцией по ходу деятельности.

2) Эмоциональная нагрузка:

Аппарат управления:

- Степень ответственности за результат собственной деятельности. Значимость ошибки – несет ответственность за функциональное качество основной работы (задания). Влечет за собой исправления за счет дополнительных усилий всего коллектива (группы, бригады и т.п.);
- Степень риска для собственной жизни – отсутствует;
- Степень ответственности за безопасность других лиц – возможна;
- Количество конфликтных ситуаций, обусловленных профессиональной деятельностью, за смену – от 1 до 8;

Сотрудники:

- Степень ответственности за результат собственной деятельности. Значимость ошибки – несет ответственность за выполнение отдельных элементов заданий. Влечет за собой дополнительные усилия в работе со стороны работника;
- Степень риска для собственной жизни – исключена;
- Степень ответственности за безопасность других лиц – исключена;
- Количество конфликтных ситуаций, обусловленных профессиональной деятельностью, за смену не более 1.

Теоретико-методологической основой проекта являются теоретические положения, представленные в работе, развитые в концепции внутренней картины болезни и психологии телесности (Николаева В.В., Арина Г.А., 1995, 2003; Зайцев В.П., Белякова Н.А., 1982; Резникова Т.Н., Смирнов В.М., 1976, 1983; Тхостов А.Ш., 2002); концепция общего адаптационного синдрома Г. Селье; зарубежный (Aspinwall L.G., 1997; Carver C., 1989, 1997; Folkman S., 1984, 1991; Greenglass E., 2002; Lazarus R.S., 1983, 1984, 1991) и отечественный подходы к психологическому совладанию со стрессовыми ситуациями

(Анцыферова Л.Н., 1994; Бодров В.А., 2008; Василюк Ф.Е., 1984; Крюкова Т.Л., 2001, 2008; Никольская И.М., Грановская Р.М., 2006; Русина Н.А., 2008; Сергиенко Е.А., 2008; Ялтонский В.М., Сирота Н.А., 2008, Ярославская М.А., 2011).

Диагностическую основу программы составляют: Фрайбургский многофакторный личностный опросник FPI, оценка параметров синдрома эмоционального выгорания проводилась российской версией опросника «Профессиональное выгорание» (Н.Е. Водопьянова, Е.С. Старченкова), тест Гамильтона для оценки тревоги.

Психопрофилактической основой проекта являются специализированные тренинги, направленные на повышение стрессоустойчивости, раскрытие личностных ресурсов.

В настоящее время по данному алгоритму ведется работа специалистами службы психологической реабилитации ГБУЗ «ПКБ имени Ю.В. Каннабиха ДЗМ» под руководством А.И. Мельникова с бригадами неотложной помощи филиалов №1 и №2 ГБУЗ «Городской поликлиники № 219 ДЗМ» СЗАО и сотрудниками министерства юстиции Российской Федерации. Это позволило на практике выявить неблагоприятную тенденцию к ухудшению психологического здоровья работников, а именно: более 80% специалистов имели СЭВ различной степени, практически 100% среди руководящего состава, у 15% сотрудников обнаруживались ранее не диагностируемые депрессивные и невротические расстройства. Психопрофилактические мероприятия программы позволили существенно улучшить психоадаптационные показатели. В ходе работы установлено, что у 75% работников удалось добиться снижения выраженности СЭВ или его полного устранения. Из 15% сотрудников с депрессивными и невротическими расстройствами, у 8% удалось добиться полного регрессирования симптоматики.

Практические рекомендации по реализации профилактической программы «повышения адаптационных резервов организма»

В ходе распределения по классам условий труда выделены три группы: 1) оптимальный класс напряженности труда, 2) допустимый класс напряженности труда и 3) вредный класс напряженности труда.

1) Оптимальный класс напряженности труда.

С работниками, попавшими в оптимальный класс напряженности труда, проводится тестирование на уровень эмоционального выгорания. Специалисты, у которых выявлены норма и средний уровень СЭВ, направляются на тренинг по стрессоустойчивости. При высоких показателях по шкале СЭВ субъекту

рекомендовано обращение в специализированные учреждения, такие как кабинеты психологической помощи, клиники пограничных состояний, ПНД.

2) Допустимый класс напряженности труда.

С работниками, определенными в допустимый класс напряженности труда с целью выявления индивидуального стиля реагирования, психологических ресурсов организма в условиях стрессовой ситуации проводится тестирование с помощью методик на определение уровня эмоционального выгорания и многофакторного личностного опросника FPI. При показателях, приближенных к среднестатистической норме и средним значениям с работником проводится психопрофилактика на рабочем месте, в виде тренингов, направленных на повышение стрессоустойчивости, личностное развитие. При высоких значениях тестов пациент должен направляться в специализированные учреждения (кабинеты психологической помощи, клиники пограничных состояний, ПНД).

3) Вредный класс напряженности труда.

С работниками, попадающими под вредный класс напряженности трудового процесса, проводится тест по эмоциональному выгоранию, а также многофакторный личностный опросник FPI, тест Гамильтона для оценки тревоги. В данном случае при средних показателях тестирования с работником проводится психопрофилактика на рабочем месте, в виде различных тренингов по стрессоустойчивости, личностному развитию, в связи с необходимостью. При высоких значениях пациент должен направляться в специализированные учреждения (кабинеты психологической помощи, клиники пограничных состояний, ПНД) (Рис. 1).

Общие требования при проведении тренингов

Тренинги при нормальных и средних показателях проводятся на рабочем месте с использованием помещений и технических средств предприятия (конференц-залы, столовые если нет залов, компьютеры и т.д.), что влечет за собой значительное сокращение затрат на содержание дорогостоящих помещений и закупку оборудования, а также увеличивает охват граждан за счет тестирования и выявления на местах, а не привлечения работников за счет дорогостоящей рекламы и различных не менее затратных агитационных мероприятий.

Рисунок 1. Алгоритм психологической помощи работникам по классам условий труда



Заключение

На основании вышеизложенной ситуации и полученных данных, можно предположить, что система межведомственного и многоуровневого сотрудничества в организации инфраструктуры психологической службы позволит добиться максимальных показателей эффективности в решении проблемы.

Литература

1. Бодров В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление. – Москва: Издательство «ПЕР СЭ», 2006 – 528 С.
2. Бодров В.А. Психологические механизмы адаптации человека // Психология адаптации и социальная среда: современные подходы, проблемы и перспективы/ Отв. ред. Л.Г. Дикая, А.Л. Журавлев. – Москва: Изд-во «Институт психологии РАН», 2007. – С. 42-61.
3. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. 2-е издание – СПб: Питер, 2009. – 336 С.

4. Воронцова М.В., Бюндюгова Т.В., Кайгородова Л.А., Деточенуко Л.С., Никулина М.А. Профилактика и преодоление профессиональной деформации специалистов социальной работы: Учебно-методическое пособие. – Таганрог: Издательство А.Н. Ступин, 2013. – С.77.
5. МКБ-10 (Международная классификация болезней). – Москва: Московский центр ВОЗ, 2003. 924С.
6. Подсадный С.А., Орлов Д.Н. Развитие научных представлений о синдроме выгорания // Современные проблемы исследования синдрома выгорания у специалистов коммуникативных профессий: коллективная монография / под ред. В.В. Лукьянова, Н.Е. Водопьяновой, В.Е. Орла, С.А. Подсадного, Л.Н. Юрьевой, С.А. Игумнова Курск. Гос. Ун-т. - Курск, 2008. С.13-16.
7. Ронгинская Т.И. Синдром выгорания в социальных профессиях. // Психологический журнал. – 2002, том 23, №3. – с.85-95.
8. Сирота Н.А., Ярославская М.А. Психологические особенности адаптации медицинских и социальных работников в проблемных ситуациях [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электронный научный журнал 2010. N 2. URL: http://www.medpsy.ru/mpj/archiv_global/2010_3_4/nomer/nomer02.php
9. Скугаревская М.М. Синдром эмоционального выгорания // Медицинские новости. – 2002. – №7. – С. 3-9.
10. Соболев В.А., Мельников А.И., Ярославская М.А. Особенности стресс-преодолевающего поведения медицинских и социальных работников в проблемных ситуациях // «Актуальные проблемы психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии» ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Сборник научных трудов, Выпуск 14, Саратов 2016, Издательство Саратовского государственного медицинского университета, С. 298-300
11. Ярославская М.А., Петровская А.Н. Психологические особенности пациентов с болезнью Меньера и их психосоциальная адаптация // Вестник оториноларингологии, 2013; 6: 99-101
12. Crane M. Why burn-out doctors get sued more often. // Medical Economics. - 1988. vol. 75(10). - P.210-212.
13. Embriaco N., Papazian L., Kentish-Barnes N., Pochard F., Azoulay E. Burnout syndrome among critical care healthcare workers. // Curr Opin Crit Care. 2007 Oct;13(5):482-8.
14. Kilfedder C.J., Power K.G., Wells T.J. Burnout in psychiatric nursing. // J Adv Nurs. 2001 May;34(3):383-96.
15. Lu H., While A.E., Barriball K.L. Job satisfaction among nurses: a literature review// Int J Nurs Stud. 2005 Feb; 42(2): 211-227.
16. Maslach C., Jackson S.E. The measurement of experienced burnout. J Occup Behav, 1981, 2: 99-113.
17. Park C., Lee Y.J., Hong M., Jung C.H., Synn Y., Kwack Y.S., Ryu J.S., Park T.W., Lee S.A., Bahn G.H. Study Investigating Empathy and Burnout Characteristics in Medical Residents with Various Specialties. // J Korean Med Sci. 2016 Apr 4 31(4):590-7.
18. Roth M., Morrone K., Moody K., Kim M., Wang D., Moadel A., Levy A. Career burnout among pediatric oncologist. // Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec 15; 57(7): 1168-73.
19. Schaufeli W., Enzmann D. The Burnout Companion to Study and Practice: A Critical Analysis. London: Taylor & Francis Ltd, 1999.
20. Felton J. S. Burnout as a clinical entity – its importance in health care workers. // Occupational medicine. 1998. – vol. 48. p.237-250.

Prevention of burnout

Chumakov D. V.

PhD, acting chief physician of psychiatric hospital named after Y.V. Kannabih (Moscow, Russian Federation)

Melnikov A. I.

PhD, head of the department of psychological rehabilitation psychiatric hospital named after Y.V. Kannabih (Moscow, Russian Federation)

Yaroslavskaya M.A.

PhD, full member of Russian Science Medical Society of Internal Medicine, member of the World and the European Society of Physicians, member of «Association for Interdisciplinary Medicine», member of «National Academy of active longevity», Individual member of «The International Network of Democratic Therapeutic Communities» (INDTC), clinical psychologist psychiatric hospital named after Y.V. Kannabih (Moscow, Russian Federation)

The article discusses the possibility of introducing a new model of preventive and consultative psychological assistance aimed at detecting and preventing the development of the burnout syndrome of employees in "helping" professions. On the whole, implementation of the program allows to address a wide sector of the population, as well as significantly reduce the economic and time costs for the provision of psychological services.

Keywords: stress, emotional burnout, psychological prevention, adaptation

References

1. Bodrov V.A. Psychological stress: development and overcoming. Moscow: PER SE, 2006. Print.
2. Bodrov V.A. Psychological mechanisms of human adaptation. In: Dikaya A.L. Zhuravlyov A.L. (Editors). Psychology of adaptation and social environment: modern approaches, problems and prospects. Moscow: Institut psihologii RAN, 2007. Print.
3. Vodop'yanova N.E. Starchenkova E.S, Burnout syndrome: diagnosis and prevention. 2nd edition. St Petersburg: Piter, 2009. Print.
4. Voroncova M.V., Byundyugova T.V., Kajgorodova L.A., Detochenuko L.S., Nikulina M.A, Prevention and overcoming of professional deformation of experts of social work: Educational handbook. Taganrog: Izdatelstvo A.N. Stupin, 2013. Print.
5. ICD-10. Moscow: WHO Moscow Center, 2003. Print.
6. Podsadnyj S.A. Orlov D.N, The development of scientific ideas about burnout syndrome. In Luk'yanov V.V. Vodop'yanova N.E. Oryol V.E. Podsadny S.A. Yureva L.N., Igumnov S.A. (Editors). Current problems in the study of burnout among specialists of communicative professions: collective monograph. Kursk: Kursk State University, 2008. Print.
7. Ronginskaya T.I. "Burnout in social professions." *Psihologicheskij zhurnal* 3 (2002): 85-95.
8. Sirota N.A. Yaroslavskaya M.A, "Psychological features of adaptation of health and social workers in problematic situations." *Medicinskaya psihologiya v Rossii: ehlektronnyj nauchnyj zhurnal* 2 (2010). Accessed at: http://www.medpsy.ru/mprij/archiv_global/2010_3_4/nomer/nomer02.php
9. Skugarevskaya M.M. "Burnout syndrome." *Medicinskie novosti* 7 (2002): 3-9.

10. Sobolev V.A. Mel'nikov A.I. Yaroslavskaya M.A, Features of stress-overcoming conduct in medical and social workers in problematic situations. In: Actual problems of psychiatry, narcology, psychotherapy and clinical psychology. Scientific papers of Saratov State Medical University. Vol 14. Saratov. 2014. Print.
11. Yaroslavskaya M.A. Petrovskaya A.N, "Psychological characteristics of patients with Meniere's disease and their psychosocial adaptation." *Vestnik Otorinolaringologii* 6 (2013): 99-101.
12. Crane M. "Why burn-out doctors get sued more often." *Medical Economics*. Vol. 75 (10) (1988): 210-212.
13. Embriaco N., Papazian L., Kentish-Barnes N., Pochard F., Azoulay E. "Burnout syndrome among critical care healthcare workers." *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5): 482-8.
14. Kilfedder C.J., Power K.G., Wells T.J. "Burnout in psychiatric nursing." *J Adv Nurs*. 2001 May;34(3):383-96.
15. Lu H., While A.E., Barriball K.L. "Job satisfaction among nurses: a literature review." *Int J Nurs Stud*. 2005 Feb; 42(2): 211-227.
16. Maslach C., Jackson S.E. "The measurement of experienced burnout." *J Occup Behav*, 1981, 2: 99-113.
17. Park C., Lee Y.J., Hong M., Jung C.H., Synn Y., Kwack Y.S., Ryu J.S., Park T.W., Lee S.A., Bahn G.H. "Study Investigating Empathy and Burnout Characteristics in Medical Residents with Various Specialties." *J Korean Med Sci*. 2016 Apr 4 31(4):590-7.
18. Roth M., Morrone K., Moody K., Kim M., Wang D., Moadel A., Levy A. "Career burnout among pediatric oncologist." *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 15; 57(7): 1168-73.
19. Schaufeli W., Enzmann D. *The Burnout Companion to Study and Practice: A Critical Analysis*. London: Taylor & Francis Ltd, 1999. Print.
20. Felton J. S. "Burnout as a clinical entity – its importance in health care workers." *Occupational medicine*. 1998. – vol. 48:237-250.

Информационная система офтальмологической клиники

Терещенко А. В.

д.м.н., директор Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, nauka@mntk.kaluga.ru

Долгов Ю. В.

начальник отдела информационных технологий Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, dol@eye-kaluga.com

Румянцев Д. С.

ведущий программист отдела информационных технологий Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, dimitr@eye-kaluga.com

Сайдумаров К. В.

программист первой категории отдела информационных технологий Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, dimitr@eye-kaluga.com

Успехи медицины и офтальмологии, в частности, во многом определяются наукоёмкостью и технологичностью процессов диагностики и лечения. Современная офтальмологическая клиника может полноценно функционировать и развиваться только с применением последних ИТ-разработок. На современном этапе всё хирургическое и диагностическое оборудование способно участвовать в обмене цифровой информацией, систематизировать ее и организовывать в базы данных; все выполняемые операции и манипуляции требуют строгого медико-экономического учета, контроля и анализа. В 1988 году Калужский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» создавался как медицинский офтальмологический комплекс, в котором изначально планировалось широкое применение вычислительной техники. Отличительной особенностью является объединение экономической и медицинской подсистем в единое информационное пространство, доступность всей необходимой информации с любого рабочего места в полном объеме. Открытие подразделений клиники в регионах, внедрение мобильных структур потребовало создания распределенной межрегиональной системы. На текущий момент медицинская информационная система клиники является неотъемлемой частью и инструментом лечебного процесса, научной и экономической деятельности, объем оперативной части данных на более чем 330000 пациентов превышает 7 Гбайт. Информационная система Калужского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» позволяет наиболее оптимально и с наименьшими затратами автоматизировать подавляющее большинство задач, стоящих перед офтальмологической клиникой.

Ключевые слова: медицинская информационная система, офтальмологическая клиника, система управления базой данных Oracle

Введение

Информатизация и компьютеризация являются необходимыми условиями успешной работы любой медицинской клиники в современных условиях [3]. Также необходимы инструменты для анализа экономической деятельности и оперативного управления лечебным учреждением.

Анализ комплекса данных способствует принятию правильных управленческих решений, выбору наиболее перспективных направлений для оказания медицинских услуг и

дальнейшего развития. Для этого в клинике должна быть не только медицинская информационная система (МИС) [2,4], но и система полного экономического и статистического анализа в совокупности с медицинской частью. При этом следует учитывать постоянно меняющееся законодательство в области здравоохранения, принятие новых нормативных документов.

Кроме того, взаимодействие с «внешними факторами», такими как Фонд обязательного медицинского страхования, страховые компании, становится также необходимой и обязательной частью функционирования информационной системы клиники.

Поэтому наличие высокого уровня информатизации и компьютеризации в медицинском учреждении на сегодняшний день является неотъемлемым условием его успешного функционирования.

Материалы и методы

В Калужском филиале ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России еще в 90-е годы прошлого века была создана и успешно развивается комплексная информационная система.

Идеологически система была задумана и реализована на объединении экономической и медицинской подсистем в единое информационное пространство с обеспечением доступности всей необходимой информации с любого рабочего места в полном объеме.

На 90-е годы приходилась первая волна перестройки здравоохранения – начало оказания платных услуг населению. Появилась необходимость учитывать экономическую эффективность, стоимость лечения, а в связи с переходом на новую систему начисления заработной платы – долю трудового участия каждого сотрудника. Была проведена масштабная работа по созданию методики оценки труда персонала, экономически обоснована стоимость как каждой услуги, так и комплекса услуг, определена взаимосвязь лечебной и экономической деятельности.

В медицинской части разработаны электронные формы для ввода данных о пациенте (регистратура), данные диагностических обследований, поставленный диагноз, лечебные назначения, планирование оперативного вмешательства, карта операции, послеоперационное долечивание, формирование выписного эпикриза и т.д.

Для успешного лечения пациентов были разработаны так называемые маршруты лечения по каждой нозологии – это набор необходимых процедур, диагностических обследований, анализов, методов и методик оперативного и консервативного лечения.

Каждая медицинская услуга (обследование, консультация врача, операция, долечивание) однозначно сопоставлялась с экономической частью лечебного процесса, работой персонала клиники. Тогда это позволило перейти от принятого в здравоохранении «койко-дня» к «пролеченному случаю». Новая идеология обеспечила не только внедрение передовых технологий лечения, но и экономически подтвердила их обоснованность в ежедневной практике лечебного процесса.

Результаты

Актуальное состояние МИС клиники. В настоящее время вычислительный парк клиники представляет собой 6 серверов, 230 рабочих станций, 8 шлюзов безопасности для построения VPN-каналов (англ. Virtual Private Network) через Интернет. Работа удаленных подразделений осуществляется в терминальном режиме.

Инфраструктура филиала, как показал 28-летний опыт ее развития и эксплуатации, позволяет достаточно гибко адаптироваться к различным изменениям условий функционирования клиники, как внешним, так и внутренним. Структурированная кабельная сеть общей протяженностью около 8 км легко расширяется при создании дополнительных площадей: строительства нового корпуса и реорганизации медицинских и лечебных кабинетов. Использование оптоволоконных линий связи в качестве магистралей между зданиями и коммутаторов 3-го уровня позволяет избежать «узких» мест с точки зрения пропускной способности и сегментировать сеть, разбив ее на отдельные VLAN (Virtual Local Area Network) (3 виртуальные сети).

Филиал продолжает развивать информационную систему, используя вертикальное масштабирование. Открытие региональных лечебно-диагностических отделений (Орел, Обнинск, Смоленск) привело к вводу дополнительного сервера лицензирования удаленных рабочих столов и увеличению пропускной способности каналов передачи данных.

Наряду с этим было введено их резервирование с подключением к различным провайдерам услуг Интернет. Традиционная файл-серверная архитектура и приложение не предполагают кластеризации, поэтому увеличение производительности достигается путем модернизации серверного и сетевого оборудования. Так, например, были запущены в эксплуатацию 2 сервера, одно- и двухпроцессорный, на базе 6-ядерных Intel Xeon E5.

Подобная практика (резервирование каналов и использование дополнительных серверных компонентов с возможностью «горячей» замены) имеет своей целью повышение отказоустойчивости и доступности системы. Время восстановления после сбоя

не превышает 30 минут. Общее время простоя в рабочее время из-за сбоев и отказов за последние 2 года не превысило 10 часов/год.

За многолетнюю историю функционирования в медицинской информационной системе Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» накоплены данные более чем на 500 тысяч успешно пролеченных пациентов со всех регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Использование СУБД Oracle. В клинике развернута система управления базой данных (СУБД) Oracle 10.2.0.2 [6], на платформе которой выполняются «тяжелые» аналитические отчеты, данные для которых формируются во время минимальной рабочей нагрузки на серверы, обычно в ночное время. В структуры Oracle также перенесено около 30% данных, полученных при вводе и обработке в реальном времени (OLTP). Сочетание файл-серверной архитектуры и БД Oracle позволило сохранить высокую скорость работы клиентов и обеспечить отделы мощной системой подготовки отчетности. Стоит заметить, что практически все изменения в функционале МИС выполняются в настоящее время только на платформе Oracle, т.е. осуществляется планомерная миграция на эту СУБД.

Одна из задач, успешно решенная с применением Oracle – организация информационного обмена с территориальным фондом обязательного медицинского страхования (ФОМС). Основная сложность состоит в частой смене региональных форматов пересылаемых данных, тарифов на медицинские услуги и отсутствие в тарифных соглашениях такого условия лечения как «амбулаторная хирургия», являющегося ведущим в Калужском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза».

В итоге была реализована подсистема загрузки и верификации первичных данных МИС в Oracle с последующим формированием реестров услуг и пациентов, пролеченных по ОМС (ВМП) (высокотехнологичная медицинская помощь за счет средств обязательного медицинского страхования). Особая роль принадлежит верификации выгружаемых данных в соответствии с перечнем причин отказов в оплате территориального ФОМС (ТФОМС): ошибки, выявляемые в ТФОМС и страховой медицинской организации, стали единичными, не более 2-3 за квартал.

Электронная очередь. В настоящее время широко распространена электронная запись пациентов [7,9,11]. Особенности планирования потока пациентов в Калужском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» нашли отражение в разработанной подсистеме «Очередь». Запись на прием осуществляется как в самой клинике, так и во всех структурных подразделениях, а также по телефону и через сеть Интернет. Обновляемая по таймеру сетка записи на выбранный день позволяет в режиме реального времени отслеживать состояние текущей очереди. Каждая запись в очереди обладает следующими параметрами: источник финансирования, назначенное время, номер талона, идентификационные данные пациента и отметки о выдаче талона на руки и явке пациента. Такой набор данных позволяет эффективно осуществлять контроль за

перемещениями пациентов и загрузкой кабинетов. Шаблон записи индивидуален для каждой очереди и может динамически изменяться во время работы. Допускается планирование записи на неограниченное время в будущем, что особенно важно для посещений с квотируемым финансированием, таким как оплата из средств ФОМС или ВМП.

Важной особенностью, отражающей процесс прохождения пациентами диагностической линии, является возможность параллельной записи на одно время нескольких пациентов. Использование объектно-реляционной СУБД Oracle с возможностями пессимистической блокировки записей позволяет полностью исключить двойную запись и порождаемые этим коллизии. Указанная подсистема используется не только для ведения записи пациентов, но и для учета планируемых операций.

Ежедневно по программе «Очередь» обслуживается более 1200 записей, а во всей системе обрабатывается более 25 тысяч оперативных записей по услугам, медицинским данным (данные по диагностике, операциям, оплате), формируется до 50 различных отчетов и справок. На сегодняшний день объем оперативной части данных на более чем 330000 пациентов превышает 7 Гбайт.

За 2015 год число посещений пациентами клиники составило более 180 тысяч, проведены 26 тысяч курсов лечения, из них более 22 тысяч хирургических вмешательств.

Хранение и визуализация данных диагностики. Отдельного упоминания заслуживает внедрение автоматизации процессов проведения исследований с использованием диагностического оборудования с активной опцией DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), хранением и последующим анализом полученных изображений [1,5,8,10]. К DICOM PACS (Picture Archiving and Communication System) серверу подключены оптический когерентный томограф, ретинальная педиатрическая система RetCam-3 для обследования недоношенных детей и ряд других. В филиале используется проприетарное решение компании Merge Healthcare, охватывающее весь спектр офтальмологического оборудования. Емкость дисковой RAID-системы – 14 Тб. Просмотр и аналитика данных доступны со всех лицензированных рабочих станций врачей-офтальмологов.

Имеющаяся в филиале аппаратная система видеоконференцсвязи LifeSize открывает возможности для организации телемедицинских конференций в масштабах всей распределенной сети клиник МНТК. Все это делает технологию DICOM приоритетным направлением в развитии диагностических технологий филиала.

Информационная поддержка оказания ВМП. Внедрение в нашей стране высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) привело к необходимости персонализированного учета пациентов, подпадающих под действие этой программы. С этой целью МИС филиала было дополнена подсистемой учета талонов ВМП.

Вышеуказанная подсистема позволяет отслеживать статус талона на всем протяжении его обработки в клинике, формировать специализированные реестры, контролировать объемы оказываемой ВПМ в соответствии с государственным заданием. Значимой является возможность автоматического обмена информацией с федеральным порталом «Оказание высокотехнологичной медицинской помощи», что позволяет избежать ошибок дублированного ввода и существенно сократить время работы персонала.

После создания талона-направления на оказание ВМП и появления его на федеральном портале, данные талона импортируются в подсистему МИС. Прохождение всех этапов лечения сопровождается изменением статуса талона от состояния «импорт» через «действующий» и «находится на лечении» до «пролечен». На разных этапах лечения осуществляется печать необходимых юридически значимых документов и заполнение требуемого набора записей об операциях. По завершении лечения осуществляется экспорт всех данных на федеральный портал.

Удаленные структурные подразделения. Открытие территориально удаленных подразделений клиники в Орле, Обнинске и Смоленске привело к необходимости обеспечить их работу в режиме реального времени в общей МИС филиала. Единственной возможностью обеспечить связность подразделений стало использование публичной сети Интернет, поскольку в имеющихся на сегодняшний день условиях нет выделенного канала от точки подключения к центральному сегменту компьютерной сети клиники. В связи с повышенными требованиями к конфиденциальности передаваемых медицинских данных было принято решение использовать технологию IPSec Virtual Private Network, которая обеспечивает надежное шифрование всего трафика между точками подключения.

Используемая схема позволила обеспечить безопасный способ доступа к ресурсам корпоративной сети через глобальную сеть Интернет без необходимости выделения линии. Каждое из удаленных подразделений имеет собственную компьютерную сеть, включающую несколько десятков рабочих станций и принтеров, и шлюз безопасности, обеспечивающий защищенный доступ к центральному сегменту сети филиала.

Таким образом, все сетевые устройства и компьютеры, разнесенные географически, оказываются включенными в одну логическую сеть. Это позволяет прозрачно для пользователей использовать любые сетевые ресурсы компьютерной сети. Единственное ограничение связано с низкой пропускной способностью и высокой стоимостью передачи данных в сети Интернет, предоставляемой провайдерами. Поэтому доступ удаленных пользователей к МИС осуществляется с использованием сервера терминалов, расположенного в центральном сегменте филиала.

Терминальный доступ позволяет значительно снизить общий объем передаваемых данных в зашифрованном канале между различными сегментами сети и использовать

физические подключения с низкой пропускной способностью, вплоть до xDSL-подключений со скоростями 1 Мбит/с.

Мобильный клинико-диагностический комплекс. В 2015 году Калужский филиал начал осуществлять выездную консультативную деятельность в регионах на мобильной платформе (передвижной комплекс на автомобильном шасси Volvo), оснащенной базовым комплектом офтальмологического диагностического оборудования. Выездная работа потребовала организации автоматизированных рабочих мест в передвижном комплексе.

Одним из основных требований было обеспечение работы как в онлайн, так и офлайн, используя локальную копию БД с последующей синхронизацией.

В передвижном комплексе организованы 3 автоматизированных рабочих места (АРМ): медицинский регистратор, диагностика и врач. Вся структура АРМов в плане организации работы медперсонала представляет собой полнофункциональную копию информационной системы клиники (отсутствуют подсистемы аналитической отчетности). Информационная система передвижного комплекса представляет собой 3 ноутбука и 2 multifunctional устройства (МФУ), объединенных в беспроводную локальную сеть. Хранение данных обеспечивается на файловом сетевом хранилище NAS (Network Attached Storage, сетевая система хранения данных) емкостью 2 Тб. Все активное сетевое оборудование подключено через портативные источники бесперебойного питания 600Va, питаемые от автономной электросети передвижного комплекса или внешней сети переменного тока.

В областях с уверенным приемом 3G (4G) сигнала возможна непосредственная работа с БД клиники в терминальном режиме по каналу VPN. При отсутствии стабильной связи данные с передвижного комплекса передаются по электронной почте и синхронизируются при помощи специального приложения. Таким образом, исчезает необходимость повторного ввода данных пациента и результатов первичного осмотра в клинике.

Перспективы развития МИС клиники

Любая информационная система проходит в своем развитии несколько этапов. МИС Калужского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» на сегодняшний день является основным используемым в клинике медико-экономическим прикладным решением, охватывающим все направления работы: лечебную, финансово-экономическую, юридическую, научную – и все подразделения: от справочной службы и регистратуры до диагностики, лечебных отделений, операционного блока, отдела маркетинга, бухгалтерии, планово-экономического отдела и отдела кадров.

Ведется проработка проекта новой информационно-аналитической медицинской системы (ИАМС), которая подразумевает переход на новую платформу разработки, позволяющую реализовать ИАМС как web-приложение, взаимодействующее с промышленной СУБД и единой системы хранения данных. Использование кластеризации и виртуализации HyperV позволит выполнять горизонтальное масштабирование БД и более эффективно использовать вычислительные мощности. Ключевым моментом является обязательное взаимодействие с единой государственной информационной системой здравоохранения и более тесная интеграция с региональным ФОМС. При этом планируется до 90% работ по поддержке МИС отдать на аутсорсинг.

Относительно DICOM PACS системы можно сказать, что имеющийся парк диагностического оборудования (на сегодняшний день КФ располагает всеми приборами, позволяющими провести полную диагностику органа зрения) требует дополнительных подключений и лицензирования новых рабочих мест офтальмологов. Роль хранилища цифровых медицинских изображений выросла за 3 года эксплуатации, и DICOM-сервер стал обязательным инструментом анализа в клинической и научной практике.

Заключение

Информационная система Калужского филиала ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» позволяет наиболее оптимально и с наименьшими затратами автоматизировать подавляющее большинство задач, стоящих перед офтальмологической клиникой.

В ней реализована вся идеология системы МНТК «Микрохирургия глаза», направленная исключительно на движение вперед, на постоянное развитие и совершенствование.

Оценивая полученные за 28 лет результаты по разработке, внедрению и сопровождению МИС, можно сделать вывод, что выбор платформы и бизнес-логики был верным, а перенос парадигмы нашей клиники на новое приложение создаст достаточные резервы для будущего развития.

Конфликт интересов

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов по поводу материалов, представленных в данной статье.

Авторский вклад

Концепция – Терещенко А. В., Долгов Ю. В.

Написание текста – Долгов Ю. В., Румянцев Д. С., Сайдумаров К. В.

Редактирование – Терещенко А. В., Долгов Ю. В., Румянцев Д. С.

Литература

1. Беликов Т.П., Лапшин В.В. Системы архивирования и передачи медицинских изображений (PACS) // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1994. Т. 39. № 2. С. 66-72.
2. Гусев А.В., Романов Ф. А., Дуданов И.П., Воронин А.В. Медицинские информационные системы. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2005. 404 с.
3. Ермаков Д.Е. Средства представления структурированных данных в медицинской информатике // Информационные технологии в здравоохранении. 2003. № 3-4. С. 30-32.
4. Назаренко Г. И., Гулиев Я. И., Ермаков Д. Е. Медицинские информационные системы: теория и практика / Под редакцией Г. И. Назаренко, Г. С. Осипова. М.: Физматлит, 2005. 320 с.
5. Boos J., Meineke A., Rubbert C. et al. Cloud-Based CT Dose Monitoring using the DICOM-Structured Report: Fully Automated Analysis in Regard to National Diagnostic Reference Levels // Rofo. 2016. Vol. 188. No. 3. P. 288-294.
6. Chambers H. The Delphi consensus technique: oracle of gait analysis // Dev Med Child Neurol. 2016. Vol. 58. No. 3. P. 228.
7. Gumi S. Electronic patient record: the competition begins // Rev Med Suisse. 2015. Vol. 29. No. 11(472). P. 998.
8. Haak D., Page C., Reinartz S. et al. DICOM for Clinical Research: PACS-Integrated Electronic Data Capture in Multi-Center Trials // J Digit Imaging. 2015. Vol. 28. No. 5. P. 558-566.
9. Poulymenopoulou M., Papakonstantinou D., Malamateniou F. et al. A conceptual security framework for personal health records (PHRs) // Stud Health Technol Inform. 2013. Vol. 190. P. 129-131.
10. Robinson J. Beyond the DICOM header: additional issues in deidentification // AJR Am J Roentgenol. 2014. Vol. 203. No. 6. P. W658-664.
11. Schneider H. Electronic patient record as the tool for better patient safety // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2015. Vol. 58. No. 1. P. 61-66.

Information system of ophthalmologic clinic

Tereshhenko A.V.

Doctor of Medicine, Director, Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, klg@eye-kaluga.com

Dolgov Ju.V.

Head, Department of information technology, Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, dol@eye-kaluga.com

Rumjancev D. S.

Leading programmer, Department of information technology, Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, dimitr@eye-kaluga.com

Sajdumarov K. V.

Programmer of the first category, Department of information technology, Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, mail@eye-kaluga.com

The progress of medicine and ophthalmology, in particular, are largely determined by the research intensity and technological processes of diagnosis and treatment. Modern ophthalmological clinic can be fully operational and develop only applying the latest IT-technologies. At the present stage, all surgical and diagnostic equipment can exchange digital information, systematize it and organize in a database; all operations and manipulations require strict health and economic accounting, control and analysis. In 1988, Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» was created as an ophthalmic medical complex, where wide use of computer technology was originally planned. A distinctive feature is the unification of economic and medical subsystems into a single information space, full availability of all necessary information from any workstation. The opening of the clinic branches in the regions, introduction of mobile structures required the creation of a distributed interregional system. Currently, medical information system of the clinic is an integral part and instrument of the therapeutic process, scientific and economic activities, and the operational part of the data on more than 330000 patients exceeds 7 GB. Information system of Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» allows to automate most optimal and cost-effective the vast majority of the challenges facing the ophthalmologic clinic.

Key words: medical information system, ophthalmic clinic, database management system Oracle

References

1. Belikov T.P., Lapshin V.V., "Systems for archivation and transmission of medical images (PACS)." *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'* 2 (1994): 66-72.
2. Gusev A.V. Romanov F.A. Dudanov I.P., Voronin A.V, Medical information systems. Petrozavodsk: PetrGU, 2005. Print.
3. Ermakov D.E, "Means of structured data representation in medical informatics." *Informacionnye tekhnologii v zdravooohranenii* 3-4 (2003): 30-32.
4. Nazarenko G. I., Guliev Ya. I., Ermakov D. E. Medical Information Systems: Theory and Practice (Nazarenko G. I., Osipov G. S, editors). Moscow: Fizmatlit, 2005. Print.
5. Boos J. Meineke A. Rubbert C. et al. "Cloud-Based CT Dose Monitoring using the DICOM-Structured Report: Fully Automated Analysis in Regard to National Diagnostic Reference Levels." *Rofo* 3 (2016): 288-294.
6. Chambers H. "The Delphi consensus technique: oracle of gait analysis." *Dev Med Child Neurol.* 3 (2016): 228.
7. Gumi S. "Electronic patient record: the competition begins." *Rev Med Suisse* 11 (2015): 998.
8. Haak D. Page C. Reinartz S. et al. "DICOM for Clinical Research: PACS-Integrated Electronic Data Capture in Multi-Center Trials." *J Digit Imaging* 5 (2015): 558-566.

9. Poulymenopoulou M. Papakonstantinou D. Malamateniou F. et al. "A conceptual security framework for personal health records (PHRs)." *Stud Health Technol Inform.* Vol. 190 (2013): 129-131.
10. Robinson J. "Beyond the DICOM header: additional issues in deidentification." *AJR Am J Roentgenol.* 6 (2014): 658-664.
11. Schneider H. "Electronic patient record as the tool for better patient safety." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 1 (2015): 61-66.

Отдаленные эффекты влияния физических упражнений на сердечно-сосудистую систему больных артериальной гипертензией

Кильдебекова Р. Н.

д.м.н., профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа, Россия) E-mail: ufus@bk.ru

Дмитриев А. В.

аспирант кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа, Россия)

Низамов А. К.

к.м.н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа, Россия)

Установлено, что у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией (АГ) наблюдаются снижение толерантности к физическим нагрузкам и изменения психологической адаптации. Применение физической реабилитации в амбулаторных условиях показало значимое повышение толерантности к физическим нагрузкам, позитивную динамику психологического здоровья и повышение уровня самоуважения у лиц с АГ, в сравнении с группой с изолированной антигипертензивной терапией. Эффект от проведения физической реабилитации сохраняется и в отдаленном периоде, но имеет тенденцию к снижению коррекционного влияния, что доказывает необходимость регулярных занятий физической культурой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, психологическое здоровье, толерантность к физическим нагрузкам

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 600 миллионов человек страдают АГ [9]. Низкая физическая активность рассматривается как один из основных факторов риска в развитии АГ и ИБС. Действующие стандарты лечения больных подчеркивают, что на фоне антигипертензивной терапии необходимо увеличивать физическую активность [6,7,8]. Тем не менее, в настоящее время кардиологи не имеют однозначного ответа на вопросы использования физических тренировок в лечении АГ. Разноречивые взгляды касаются объема и характера нагрузки, механизма гемодинамических изменений на фоне тренировок у больных АГ, сочетания физической тренировки с медикаментозной терапией, сохранения эффекта физической реабилитации в отдаленном периоде и др. [4]. Противоречивые результаты исследований, касающихся влияния физических упражнений на течение АГ, возможно объяснить различием в построении схем тренировочного процесса по интенсивности, длительности, частоте

тренировок и типу физических упражнений [5]. Учитывая недостаточность информации о влиянии физических нагрузок на состояние здоровья пациентов с АГ и различные мнения исследователей об их эффективности, разработка новых технологий с применением физических упражнений на поликлиническом этапе реабилитации остается актуальной.

Цель исследования

Цель исследования - изучить отдаленные эффекты влияния физических упражнений на толерантность к физическим нагрузкам и психоэмоциональное состояние у мужчин молодого возраста больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы

В проспективное открытое исследование, методом случайных чисел было отобрано 92 мужчин молодого возраста с АГ II степени из числа обратившихся в Центр здоровья поликлиники № 46 г. Уфа, средний возраст составил $39,5 \pm 4,6$ лет и давность заболевания $4,1 \pm 0,8$ года.

Диагноз АГ верифицировался при клиническом обследовании и исключении вторичных форм АГ в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010) [1]. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, индексом массы тела более 30 и сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Для определения эффективности физической реабилитации на поликлиническом этапе были сформированы две группы обследуемых пациентов с АГ, сопоставимые по возрасту: I-группа положительного контроля ($n=30$), получали антигипертензивную терапию: блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан, при необходимости комбинировали с диуретиком – гипотиазид, и рекомендовали повысить двигательную активность – ежедневная ходьба не менее 1 часа, II-основная группа ($n=62$) дополнительно применяли разработанный нами комплекс физических упражнений.

В зависимости от уровня индекса массы тела (ИМТ) основная группа обследуемых с АГ была разделена на две подгруппы: IIA ($n=23$) пациенты с нормальным весом (ИМТ менее 25) и IIB подгруппа ($n=39$) с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 29,9). Всем пациентам с АГ основной группы на фоне базисной антигипертензивной терапии проводили занятия лечебной гимнастикой с применением статических нагрузок с отягощением в течении 40 минут. Упражнения выполнялись в изометрическом режиме, при исходном положении стоя с гантелями массой 1 кг, сочетали с произвольным расслаблением мышц (постизометрическая релаксация) в соотношении 1:2 с последующими дыхательными

упражнениями продолжительностью 4-6 минут, после этого проводилась механотерапия на велотренажерах Horizon продолжительностью 20 минут. Всем пациентам с АГ подбор физических нагрузок проводился индивидуально с учетом толерантности к физической нагрузке. Величина нагрузки в среднем составляла 60% от максимальной, с дальнейшим увеличением до 80%. Общая продолжительность занятия составила 60 минут. Тренировочный уровень ЧСС определялся как 60% от максимального пульса. Кардиотренировки проводились 3 раза в неделю в течение 3 месяцев, в остальные дни пациенты с АГ самостоятельно выполняли упражнения лечебной гимнастики. Контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы осуществляли до начала, после лечения, и через 6 месяцев самостоятельных занятий. Исследование закончили 90 пациентов с АГ, от дальнейшего участия в исследовании отказались 2 больных из группы положительного контроля по разным причинам.

Всем пациентам с АГ было проведено общеклиническое обследование. Толерантность к физической нагрузке определялась с помощью велоэргометрии (ВЭМ) на аппарате Schiller, ступени нагрузки составили 25–50–75–100 Вт длительностью по 3 минуты каждая, с постоянным контролем ЭКГ и АД в покое и в конце каждой ступени нагрузки. Использовались общепринятые критерии для прекращения велоэргометрической пробы.

Характеристику психоэмоционального состояния изучали по методике оперативной оценки самочувствия, активности и настроения (тест «САН» [2]).

Индивидуальное информированное согласие на использование материалов обследования в научных исследованиях было получено от каждого обследуемого, согласно Хельсинкской декларации (2000).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 7.0. Для сравнения зависимых выборок применялся U-критерий Манна-Уитни, для независимых выборок Z-критерий знаков. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В предыдущем исследовании [3] нами было установлено положительное влияние разработанного комплекса реабилитации на уровень артериального давления, толерантность к физической нагрузке и психоэмоциональное состояние у больных с АГ, более выраженное у лиц, которым дополнительно применяли физические упражнения. У пациентов с АГ и избыточной массой тела (IIБ подгруппа) систолическое АД уменьшилось на 23,6% и диастолическое АД на 26,5%, во IIA подгруппе на 22,5 % и 25,4%, а в I группе на 16,6% и 18,1 % соответственно (Табл. 1). Через 6 месяцев наблюдалось снижение коррекционного эффекта – уровень систолического АД во IIБ подгруппе стал ниже

исходного на 22,9% и диастолического АД на 24,5%, во IIA подгруппе на 22,2% и 23,2%, а в I группе на 15,9% и 14,2% соответственно, при этом пациенты с АГ, выполнявшие физические упражнения, демонстрируют лучшие результаты.

Таблица 1. Динамика артериального давления у пациентов с АГ при физической реабилитации

Показатели АД	I группа (n=30)			II A подгруппа (n=23)			II Б подгруппа (n=39)		
	до (n=30)	После (n=28)	через 6 мес. (n=28)	до (n=23)	после (n=23)	через 6 мес. (n=23)	до (n=39)	После (n=39)	Через 6 мес. (n=39)
САД мм рт. ст.	169,5 ±6,9	141,3 ±6,1*	142,5 ±5,3*	168,2 ±6,5	130,4 ±6,6*	130,9 ±5,3*	173,4 ±8,0	132,5 ±7,3*	133,6 ±6,5*
ДАД, мм рт. ст.	104,7 ±5,3	85,7 ±5,8*	89,8 ±6,4*	103,3 ±4,8	77,1 ±5,2*	79,3 ±5,4*	106,2 ±6,1	78,1 ±5,8*	80,2 ±5,7*

* при $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем

У больных с АГ по результатам велоэргометрии выявлен исходно низкий уровень толерантности к физической нагрузке, у 24 (26%) при нагрузке в 50 Вт велоэргометрия была прекращена из-за чрезмерного повышения АД, из них 14 (58,2%) – лица с избыточной массой тела. Нагрузку в 75 Вт выполнили 54 (58,7%), высокий уровень толерантности к физической нагрузке (100 Вт) выявлен у 30 (32,6%) больных АГ.

Сравнительный анализ результатов физической реабилитации у больных АГ показал значимое увеличение толерантности к физическим нагрузкам, так в I группе на 3 (10,7%) увеличилось число лиц, преодолевших нагрузку мощностью в 50 Вт, во II A подгруппе на 4 (17,4%) и в II Б на 14 (35,9%); нагрузку в 75 Вт на 6 (21,4%), 6 (26,1%) и 21 (53,8%), нагрузку в 100 Вт на 4 (14,3%), 11 (47,8%) и 29 (74,4%) соответственно. Наблюдалось увеличение пороговой мощности у больных с АГ в I группе на 17,2%, во II A подгруппе на 24,7% и во II Б подгруппе на 55,7%.

Таблица 2. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с АГ

Нагрузки ВЭМ	I группа			II A подгруппа			II Б подгруппа		
	до (n=30)	после (n=28)	через 6 мес. (n=28)	до (n=23)	после (n=23)	через 6 мес. (n=23)	до (n=39)	после (n=39)	через 6 мес. (n=39)
50Вт	24 (80%)	27 (96,4%)	28 (100%)	19 (82,6%)	23 (100%)	23 (100%)	25 (64,1%)	39 (100%)	39 (100%)
75 Вт	19 (63,3%)	25 (89,3%)	26 (92,8%)	17 (73,9%)	23 (100%)	23 (100%)	18 (46,1%)	39 (100%)	39 (100%)
100 Вт	12 (40%)	16 (57,1%)	15 (53,6%)	11 (47,8%)	22 (95,6%)	23 (100%)	7 (17,9%)	36 (92,3%)	37 (94,9%)
Пороговая мощность (Вт)	87,29 ±5,1	102,31 ±5,6	104,45 ±5,2	92,65 ±4,9	115,51 ±5,3	118,42 ±5,8	73,65 ±5,2	114,67 ±4,3	115,74 ±5,1

Как видно из данных, представленных в Таблице 2, физическая реабилитация больных с АГ значительно повышает толерантность к физическим нагрузкам, при этом выраженная динамика отмечалась у больных АГ с избыточной массой тела, процент прироста толерантности к физической нагрузке и пороговой мощности был значимо выше. Через 6 месяцев, после курса физических тренировок у больных АГ позитивный эффект физической реабилитации сохранялся. В отдаленном периоде лучший результат наблюдался у пациентов с АГ без избыточной массы тела, которые преодолели нагрузку в 100 Вт, пороговая мощность увеличилась на 27,8% по сравнению с исходным уровнем.

Изучение психоэмоционального состояния больных с АГ показало, что исходно уровень «Самочувствия» был самым низким у лиц с избыточной массой тела, такая же тенденция наблюдалась по показателю «Активность» и «Настроение» (Табл. 3).

После 3 месяцев регулярных занятий физическими упражнениями на тренажерах в амбулаторных условиях у больных с АГ наблюдались положительные изменения в психоэмоциональной сфере, так уровень «Самочувствие» в I группе увеличился на 7,4%, во II А подгруппе на 15,8% ($p < 0,01$) и во II Б подгруппе на 28,7% ($p < 0,01$); показатель «Активность»: на 32,1% ($p < 0,01$), 46,4% ($p < 0,01$) и 61,8% ($p < 0,01$), «Настроение» на 20,1% ($p < 0,01$), 29,0% ($p < 0,01$) и 48,6% ($p < 0,01$) соответственно в сравнении с исходным уровнем. Представленные данные свидетельствуют о более выраженной положительной динамике психоэмоционального состояния у больных АГ с избыточной массой тела. В отдаленном периоде сохраняется позитивный эффект, лучшая динамика психоэмоционального состояния также наблюдалась у пациентов АГ с избыточной массой тела.

Таблица 3. Динамика САН у пациентов с АГ на фоне физической реабилитации

Шкала САН (баллы)	I группа			II А подгруппа			II Б подгруппа		
	до (n=30)	после (n=28)	через 6 мес. (n=28) через 6 мес. (n=28)	до (n=23)	после (n=23)	через 6 мес.(n=23)	до (n=39)	после (n=39)	через 6 мес. (n=39)
Самочувствие	4,05 ±0,20	4,35 ±0,20	4,31 ±0,19	4,11 ±0,20	4,76 ±0,23*	4,79 ±0,24*	3,87 ±0,19	4,98 ±0,24*	4,96 ±0,21*
Активность	3,27 ±0,16	4,32 ±0,20*	4,34 ±0,22*	3,34 ±0,16	4,89 ±0,24*	4,93 ±0,22*	3,14 ±0,15	5,08 ±0,25**	5,11 ±0,21**
Настроение	3,44 ±0,17	4,23 ±0,21*	4,27 ±0,19*	3,51 ±0,17	4,53 ±0,20*	4,58 ±0,22*	3,48 ±0,17	5,17 ±0,25**	5,19 ±0,19**

* при $p < 0,01$ в сравнении с исходным уровнем, при $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Таким образом, проведенные исследования у больных с АГ показали низкий уровень толерантности к физической нагрузке и психоэмоционального состояния, которые были более выражены у лиц с избыточной массой тела. В результате применения физической реабилитации в амбулаторных условиях у больных с АГ основной группы наблюдалась позитивная динамика уровня АД, повышение толерантности к физической нагрузке,

пороговой мощности, улучшение психоэмоционального состояния по показателям «Самочувствие», «Активность», «Настроение» в сравнении с группой положительного контроля. Эффект от проведения физической реабилитации сохраняется и в отдаленном периоде с тенденцией к снижению, что доказывает необходимость регулярных занятий физической культурой.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3: 5-26.
2. Карелин А.А, Большая энциклопедия психологических тестов. – М.: Эксмо, 2007. – 416 с. (с. 36-38)
3. Кильдебекова Р.Н. Дмитриев А.В. Исаков Э.Р. Мингазова Л.Р, Влияние физических упражнений на физическое и психоэмоциональное состояние больных артериальной гипертензией // Российский семейный врач. Том 18, № 4 – Санкт-Петербург, 2014. – С.40-43.
4. Носков С.М. Маргазин В.А. Шкребко А.Н. Носкова А.С. Некоркина О.А, Реабилитация при заболеваниях сердца и суставов. М.: ГЭОТАР Медиа, 2010. – 640 с.
5. Таирова О.С. Микелли М. Лазари А, Физические тренировки в лечении больных с артериальной гипертензией // Сердце. 2006. – Т.5, №4. – С. 200-203.
6. Chobanian A.V. Bakris G.L. Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42(6):1206–52.
7. Daskalopoulou S.S. Khan N.A. Quinn R.R. et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. Can J Cardiol. 2012; 28(3):270-87.
8. Semlitsch T. Increasing Physical Activity for the Treatment of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis/ T. Semlitsch, K. Jeitler, LG. Hemkens, K. Horvath, E. Nagele, C. Schuermann, N. Pignitter, K.H. Herrmann, S. Waffenschmidt, A. Siebenhofer, Sports Med., 2013. Vol.43, №7: 1009-1023p.
9. World Health Organization. Chronic disease – key risk factors include high cholesterol, high blood pressure, low fruit and vegetable intake. 2003.

The long-term results of physical training programme for patients with arterial hypertension (physiological and psychological aspects)

Kildebekova R. N.

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa. E-mail: ufus@bk.ru

Dmitriev A. V.

postgraduate, Chair for Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa

Nizamov A. K.

PhD, Assistant Professor, Chair for Healthcare Mobilization and Disaster Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa

In young men with arterial hypertension (AH) reduced tolerance to physical stress and psychological change adaptation was observed. The use of outpatient physical rehabilitation showed a significant increase in exercise tolerance, positive dynamics of mental health and increase self-esteem levels in patients with hypertension, compared with the group with isolated anti-hypertensive therapy. The effect of physical rehabilitation is preserved in the long term, but the effect of the correction tends to decrease, which proves the need for regular physical training.

Key words: arterial hypertension, psychological health, tolerance to physical activities

References

1. "Diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology (4th revision)." *Sistemnye gipertenzii* 3 (2010): 5-26.
2. Karelin A.A, Great Encyclopedia of psychological tests. Moscow: EKSMO, 2007. Print.
3. Kildebekova R.N., Dmitriev A.V., Iskhakov E.R., Mingazova L.R., Дмитриев А.В. Исхаков Э.Р. Мингазова Л.Р., "Effect of physical exercise on the physical and psycho-emotional state of patients with arterial hypertension." *Rossiyskij semejnyj vrach* 4 (2014): 40-43.
4. Noskov S.M., Margazin V.A., Shkrebko A.N., Noskova A.S., Nekorkina O.A, Rehabilitation in the heart and joints diseases. Moscow: GEOTAR Media, 2010. Print.
5. Tairova O.S., Mikelli M., Lazari A, "Physical exercise in the treatment of patients with hypertension." *Serdce* 4 (2006): 200-203.
6. Chobanian A.V. Bakris G.L. Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 42(6) (2003): 1206-52.
7. Daskalopoulou S.S. Khan N.A. Quinn R.R. et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol*. 28(3) (2012): 270-87.
8. Semlitsch T. Increasing Physical Activity for the Treatment of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis/ T. Semlitsch, K. Jeitler, LG. Hemkens, K. Horvath, E. Nagele, C. Schuermann, N. Pignitter, K.H. Herrmann, S. Waffenschmidt, A. Siebenhofer, *Sports Med*. 7 (2013): 1009-1023.
9. World Health Organization. Chronic disease – key risk factors include high cholesterol, high blood pressure, low fruit and vegetable intake. 2003.

Уровни содержания аминокислот в плазме крови, ассоциированные с высоким риском неблагоприятного исхода у больных в критическом состоянии

Алексеева Е. В.

к.м.н, анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, Москва, Российская Федерация, E-mail: aev_69@mail.ru

На сегодняшний день проведены первые метаболомные работы по изучению у больных в критическом состоянии при их госпитализации в отделения реаниматологии (в период начальных 24-72 часов) прогностической значимости уровней содержания широкого спектра низкомолекулярных веществ в отношении функции 28-дневной выживаемости. В настоящем исследовании у 62 пациентов в критическом состоянии (КС) в первые 6 часов при поступлении в отделение реаниматологии (ОР) определены уровни содержания 32 аминокислот в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии. Ретроспективно, в соответствии с 28-дневной выживаемостью в ОР выделены две группы больных: Группа 1 (n=25) – выживших, Группа 2 (n=37) умерших. Аминограммы сопоставлены в группах пациентов и анализированы с применением классических методов статистического анализа (ППП Statistica 12) и метатехнологии интеллектуального анализа данных (приложения Data Mining Statistica 12). Результаты: 1) Исходные аминограммы плазмы крови различны в группах больных, впоследствии выживших и умерших в течение 28-дневного периода. 2) Учет показателей аминограмм при прогнозировании вероятностного исхода повышает точность его определения. 3) Наиболее достоверными предикторами неблагоприятного течения патологического процесса у больных в КС, со стороны аминокислотного состава плазмы крови, являются: измененные, в сравнении с референсными значениями, концентрации цитруллина / отношение шансов (ОШ) =15,3; прогностичность теста – 0,89; специфичность – 0,88) и сниженные уровни глутаминовой кислоты (ОШ = 5,0; прогностичность – 0,82; специфичность – 0,84). Выводы: сокращение срока включения пациентов в исследование позволило выявить более ранние патогенетические механизмы, ведущие к неблагоприятному исходу патологического процесса у больных в критическом состоянии.

Ключевые слова: больные в критическом состоянии, метаболиты, аминокислоты, прогнозирование

Введение

Использование в реаниматологии интеграции молекулярных методов исследований и математического моделирования расширяет возможности изучения механизмов танатогенеза и определения «ранних» биомаркеров, коррелирующих с функцией выживаемости. Почти треть из 187 метаболитов, определенных в плазме крови у больных в первые 24-72 часа с момента поступления их в отделение реаниматологии (ОР), по данным А.И. Rogers и соавт. (2014) были различны у впоследствии выживших и умерших в ОР. [24]. Аналогичные результаты получены Mickiewicz В, (2013) у пациентов детского возраста с септическим шоком. [16]. Однако, представленные работы являются лишь первыми шагами в изучаемой области, и время включения больных в исследования не позволяло учесть метаболиты, возможно обладающие прогностическим потенциалом, но изменяющиеся при проведении лечебных воздействий более быстро. [24].

В связи с ролью аминокислот (АК) в качестве метаболитов и метаболических регуляторов физиологических и патологических процессов, исследования аминокислотного профиля плазмы крови могут служить необходимым инструментом для идентификации молекулярных механизмов, участвующих в развитии критического состояния [27]. К настоящему времени проведено небольшое количество экспериментальных и клинических работ по исследованию изменений аминокислотного спектра крови (включающего 18-23 АК) в условиях развития критического состояния (КС) организма. [15,26,9,12]. И только единичные работы адресованы изучению прогностической значимости уровней содержания отдельных АК (преимущественно: цитруллина и глутамина) в плазме крови. По данным предшествующих исследований с необходимой степенью достоверности можно утверждать о прогностическом характере у реаниматологических больных для сниженных уровней содержания глутамина (в отношении госпитальной смертности) [18,23]. На сегодняшний день, сочетанное использование таких аналитических технологий, как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и масс-спектрометрия (МС), делает возможным одновременное и точное определение в биосредах организма человека концентрации тридцати трёх АК [27]. Представляется актуальным изучение уровней содержания всего доступного комплекса аминокислот в плазме крови у больных в критическом состоянии при их поступлении в ОР.

Цель исследования

Целью настоящего исследования являлось определение уровней содержания аминокислот плазмы крови у пациентов в критическом состоянии при поступлении в отделение реаниматологии, взаимосвязанных с неблагоприятным исходом в ближайшем периоде времени (в течение 28 дней).

Материалы и методы исследования

У 62 больных при поступлении в отделение общей реаниматологии определены уровни содержания 32 АК в плазме крови. В исследуемую выборку больных вошли 33 женщины, 29 мужчин, 65 (57; 80) лет. У 31/62 (50%) пациентов в развитии критического состояния (КС) иницирующая роль принадлежала заболеваниям «хирургического профиля», абдоминальным и экстраабдоминальным в 20/62 (32 %) и 11/62 (18%), соответственно. У 31/62 (50%) пациентов формирование КС было обусловлено заболеваниями «терапевтического профиля». Преобладали больные с перитонитом, пневмонией, внутримозговыми кровоизлияниями травматической и нетравматической этиологии. Оценка общей тяжести состояния пациентов при поступлении в ОР по шкале APACHE II – 26 (14; 34) балла. Время включения пациентов в исследование – поступление в ОР, время окончания сбора данных – 28 суток лечения в ОР или более ранние сроки (перевод в

профильное отделение, смерть). Критерии включения больных в исследование: возраст старше 18 лет. Критерии исключения: хронические заболевания, требующие проведения экстракорпоральных методов детоксикации и перевод пациента в ОР другого стационара до окончания сбора данных. Всем больным проведено комплексное обследование и лечение, согласно Федеральным стандартам оказания специализированной медицинской помощи и современным международным рекомендациям. Ретроспективно выделены две группы больных: 1) выживших ($n=25$) в течение 28 дней в ОР и 2) умерших ($n=37$) в течение 28 дней в ОР.

У всех больных учитывали:

- 1) Содержание в плазме крови 32 АК, D-димеров, мочевины, креатинина, билирубина, прокальцитонина, лактата; оценку общей тяжести состояния пациента по APACHE II; уровень насыщения гемоглобина кислородом в верхней полой вене, непосредственно над правыми отделами сердца ($ScvO_2$) – в первые 6 часов с момента поступления в ОР.
- 2) 28-дневную выживаемость в ОР.

Забор венозной крови на содержание АК осуществляли в пробирки с антикоагулянтом K2-ЭДТА, до проведения энтерального или парентерального питания – поступления АК извне и использования методов экстракорпоральной детоксикации. Непосредственно после забора пробирку с кровью центрифугировали в режиме 2000 g в течение 10 мин. Плазму отделяли и хранили при температуре минус 40° C в течение не более 5 суток до проведения анализа [3]. Лабораторная часть исследования выполнена в научно-лабораторном научном комплексе ХРОМОЛАБ г. Москва. Уровни АК в плазме крови определены методом ВЭЖХ-МС на тройном квадрупольном масс-спектрометрическом детекторе Shimadzu LC-MS 8030 с применением реагентов Chromsystems, и на аминокислотном анализаторе AAA 400 (INGOS). В качестве референсных значений (для взрослого населения, старше 18 лет) приведены диапазоны концентраций аминокислот в плазме крови, используемые в настоящее время в научно-лабораторном комплексе ХРОМОЛАБ, город Москва.

В ходе исследования выполнены. 1. Сравнительный анализ исходного содержания 32 АК в плазме крови в группах пациентов, выживших и умерших в течение 28 дней в ОР. 2. Изучены взаимосвязи показателей аминокислот с неблагоприятным исходом. 3. Проведено сопоставление прогностической значимости (в отношении 28-дневной выживаемости в ОР) изменений содержания аминокислотного спектра крови у больных в КС и наиболее известных маркеров функции выживаемости у больных в КС.

Статистическая обработка данных проведена с применением классических математических методов современного статистического анализа (ППП Statistica 12) и метатехнологий интеллектуального анализа данных (приложений Data Mining Statistica

12). Статистическая мощность исследования > 90%. Пороговый уровень статистической значимости (p) < 0,05, клинической – индивидуально для каждого полученного результата. Использованы непараметрические методы представления и сопоставления данных. Сравнение показателей в двух группах – проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни и точного критерия Фишера. Наличие/отсутствие и выраженность взаимосвязей между исследуемыми параметрами оценена по результатам корреляционно-ассоциативного анализа (методу Гамма). Оценка функции выживаемости произведена по методу Каплана-Мейера, сравнение выживаемости в различных подгруппах – посредством F-критерия Кокса. Прогностическая значимость предикторов оценена посредством: прогностичности положительного теста, специфичности теста и отношения шансов (ОШ) неблагоприятного исхода в ОР в течение 28-дневного периода. Зависимость времени жизни от независимых переменных оценивалась по адекватности регрессионных моделей: пропорциональных интенсивностей Кокса, экспоненциальной и нормальной регрессии. В приложении Data Mining использованы: 1) Программа Feature Selection and Variable Screening (выбор признаков и экранирование переменной), позволяющая автоматически выбирать «лучшие» предикторы прогнозируемой переменной. 2) Алгоритмы построения моделей (классификаторов) деревьев решений. 3) Программа «быстрого развёртывания» (Rapid deployment) – для сравнения качества нескольких моделей (классификаторов).

Исследование выполнено с соблюдением международного стандарта этических норм и качества научных исследований – «Надлежащая клиническая практика» («Good Clinical Practice» (ГОСТР 52379-2005)).

Результаты исследования

Сводные данные об исходном содержании 32 АК в плазме крови у пациентов, впоследствии умерших и выживших в течение 28-дневного периода в ОР приведены в Таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1. Сводная таблица содержания 32 АК в плазме крови у больных в КС, впоследствии умерших в течение 28-дней в ОР

№ п/п	Исследуемая АК	Концентрация исследуемой АК в плазме крови (мкмоль/л)		Доля (процент) больных, у которых концентрация исследуемой АК относительно референсных показателей		
		Референсные значения	У больных (n=37) Me(25%;75%)	Не изменена	Снижена	Повышена
1	Лейцин (LEU)	74-196	80 (55; 90)↓	22/37 (59%)	15/37 (41%)	-
2	Изолейцин (ILEU)	35-104	45 (37; 56)	33/37 (89 %)	3/37 (8 %)	1/37 (3%)
3	Гидроксипролин (HPRO)	0-26	10 (2; 11)	37/37 (100%)	-	-
4	Серин (SER)	60-172	66 (62; 74)	32/37 (86 %)	5/37 (14 %)	-
5	Аспарагин (ASN)	31-90	40 (32; 44)	30/37 (81%)	7/37 (19 %)	-
6	α-аминоадипиновая(AAA)	0-1,5	0 (0; 0,2)	37/37 (100%)	-	-
7	Глутамин (GLN)	372-876	394 (371; 405)↓	27/37 (73 %)	10/37 (27 %)	-
8	β-аланин(BALA)	0-5	0 (0; 1,03)	40/37 (100%)	-	-
9	Таурин(TAU)	29-136	34 (31; 41)	33/37 (89 %)	4/37 (11%)	-
10	Гистидин(HIS)	57-114	62 (59; 77)	29/37 (78 %)	8/37 (22 %)	-
11	Треонин (THRE)	73-216	84 (76; 95)	35/37(95 %)	2/37 (5 %)	-
12	1-метилгистидин(1MHIS)	0-12	0 (0; 2,4)	37/37 (100%)	-	-
13	3-метилгистидин(3MHIS)	0-9,8	0 (0; 1,3)	37/37 (100%)	-	-
14	γ-аминомасляная (GABA)	0 - 1,5	0 (0; 0,016)	37/37 (100%)	-	-
15	β-аминоизомасляная (BAIBA)	0-3,2	0 (0; 0,12)	37/37 (100%)	-	-
16	α-аминомасляная (AABA)	0-40	0 (0; 11)	37/37 (100%)	-	-
17	Пролин(PRO)	99-363	106 (102; 114)	32/37(86 %)	5/37(14 %)	-
18	Цистатинин (CYST)	0-0,3	0,01(0; 0,07)	36/37(97 %)	-	1/37(3%)
19	Лизин(LYS)	120-318	129 (124; 150)	30/37(81 %)	7/37 (19 %)	-
20	Цистин(CYS)	0,8-30	1,5 (0,95; 4,6)	31/37 (84 %)	6/37 (16%)	-
21	Цистеиновая (CYSA)	в норме отсутствует	0 (0; 0)	37/37 (100%)	-	-
22	Аланин(ALA)	177-583	158 (128;238)↓↓	16/37 (43 %)	21/37 (57 %)	-
23	Аргинин(ARG)	15-140	27 (20; 39)	33/37 (89 %)	4/37 (11 %)	-
24	Аспарагиновая (ASP)	1-240	35 (26; 54)	37/37 (100%)	-	-
25	Валин(VAL)	92-313	96 (79; 119)↓	23/37(62 %)	14/37 (38 %)	-
26	Глицин(GLY)	122-422	117 (87; 156)↓↓	16/37(43 %)	20/37(54 %)	1/37(3 %)
27	Глутаминовая (GLU)	92-497	92 (71; 119)↓	19/37(52 %)	18/37(48%)	-
28	Метионин (MET)	6-34	7,5 (5,3; 12,2)↓	24/37(65 %)	12/37(32 %)	1/37(3 %)
29	Орнитин (ORN)	27-183	35 (27; 63)	29/37 (78 %)	7/37 (19 %)	1/37(3 %)
30	Тирозин(TYR)	24-96	41 (30; 61)	32/37(86%)	4/37 (11 %)	1/37 (3 %)
31	Фенилаланин (PHE)	20-87	32 (26; 51)	35/37 (95%)	2/37 (5%)	-
32	Цитруллин (CIT)	16-51	14 (7,5; 16,5)↓↓	12/37 (32 %)	24/37(65 %)	1/37 (3 %)

Условные обозначения: ↓- значения показателя в исследуемой выборке снижены относительно референсных показателей более, чем у 25% больных; ↓↓ - значения показателя в исследуемой выборке снижены относительно референсных показателей более, чем у 50% больных; Me (25%; 75%) – медиана и интерквартильный размах (25%-й и 75%-й квартили).

Таблица 2. Сводная таблица содержания 32 АК в плазме крови у больных в КС, впоследствии выживших в течение 28-дней в ОР

№ п/п	Исследуемая АК	Концентрация исследуемой АК в плазме крови (мкмоль/л)		Доля (процент) больных, у которых концентрация исследуемой АК относительно референсных показателей		
		Референсные значения	У больных (n=25) Me(25%;75%)	Не изменена	Снижена	Повышена
1	Лейцин (LEU)	74-196	86 (77; 99)	21/25 (84 %)	4/25 (16 %)	-
2	Изолейцин (ILEU)	35-104	43 (39; 56)	23/25 (92 %)	1/25 (4%)	1/25 (4%)
3	Гидроксипролин (HPRO)	0-26	10 (2; 12)	25/25 (100%)	-	-
4	Серин (SER)	60-172	68 (65; 78)	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-
5	Аспарагин (ASN)	31-90	41 (34; 45)	25/25 (100%)	-	-
6	α-аминоадипиновая(AAA)	0-1,5	0,25 (0; 0,56)	25/25(100%)	-	-
7	Глутамин(GLN)	372-876	396 (383; 406)	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-
8	β-аланин(BALA)	0-5	0,38 (0; 2,2)	25/25 (100%)	-	-
9	Таурин(TAU)	29-136	34 (32; 37)	22/25 (88 %)	3/25 (12%)	-
10	Гистидин(HIS)	57-114	65 (60; 69)	24/25 (96%)	1/25 (4%)	-
11	Треонин (THRE)	73-216	85 (79; 98)	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-
12	1-метилгистидин(1MHIS)	0-12	1,0 (0; 2,3)	25/25(100%)	-	-
13	3-метилгистидин(3MHIS)	0-9,8	0,4 (0; 2,9)	25/25(100%)	-	-
14	γ-аминомасляная (GABA)	0 - 1,5	0,07 (0; 0,44)	25/25(100%)	-	-
15	β-аминоизомасляная (BAIBA)	0-3,2	0,4 (0; 1,1)	25/25(100%)	-	-
16	α-аминомасляная (AABA)	0-40	3,7 (0; 11,1)	25/25(100%)	-	-
17	Пролин(PRO)	99-363	106 (104; 127)	24/25 (96%)	1/25 (4%)	-
18	Цистатионин (CYST)	0-0,3	0 (0; 0,032)	25/25(100%)	-	-
19	Лизин(LYS)	120-318	135 (125; 162)	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-
20	Цистин(CYS)	0,8-30	2,4 (1,2; 5,2)	24/25 (96%)	1/25 (4%)	-
21	Цистеиновая (CYSA)	в норме отсутствует	0 (0; 0)	25/25(100%)	-	-
22	Аланин(ALA)	177-583	178 (144;235)↓	13/25 (52 %)	12/25 (48%)	-
23	Аргинин(ARG)	15-140	30 (20; 58)	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-
24	Аспарагиновая кислота (ASP)	1-240	56 (35; 137)	25/25(100%)	-	-
25	Валин(VAL)	92-313	111 (93; 126)	19/25 (76%)	5/25 (20%)	1/25 (4%)
26	Глицин(GLY)	122-422	139 (109; 192)↓	18/25 (72%)	7/25 (28%)	-
27	Глутаминовая (GLU)	92-497	115 (97; 158)	21/25 (84%)	4/25 (16%)	-
28	Метионин (MET)	6-34	8,2 (5,4; 11,4)↓	18/25 (72%)	7/25 (28%)	-
29	Орнитин (ORN)	27-183	34 (29; 52)	23/25 (92%)	2/25 (8%)	-
30	Тирозин(TYR)	24-96	44 (35; 62)	22/25 (88%)	2/25 (8%)	1/25 (4%)
31	Фенилаланин(PHE)	20-87	30 (23; 35)	25/25 (100%)	-	-
32	Цитруллин (CIT)	16-51	18 (17; 22)	22/25 (88%)	3/25 (12%)	-

Условные обозначения:↓- значения показателя в исследуемой выборке снижены относительно референсных показателей более, чем у 25% больных; Me (25%; 75%) – медиана и интерквартильный размах (25%-й и 75%-й квартили).

I. Результаты, полученные с помощью современных классических методов статистического анализа данных

1. В группе умерших больных исходно наблюдались чаще (по точному критерию Фишера), чем в группе выживших: 1) измененные, по отношению к референсным значениям, концентрации цитруллина (в 5,6 раз чаще, $p=0,0001$); 2) сниженные, по отношению к референсным значениям, концентрации: цитруллина (в 5,4 раз чаще, $p=0,0001$); глутаминовой кислоты (в 3 раз чаще; $p=0,007$), лейцина (в 2,5 раза чаще, $p=0,02$), аспарагина (у 19% больных, впоследствии умерших, в группе выживших – во всех случаях были референсные значения, $p=0,04$).
2. В группе умерших больных исходно были ниже (по методу Манна-Уитни) абсолютные концентрации: цитруллина (в среднем на 35%, $p=0,0003$), глутаминовой кислоты (на 25%, $p=0,01$), аспарагиновой кислоты (на 60%, $p=0,01$), α -аминоадипиновой кислоты (в 2,5 раза, $p=0,01$), β -аминоизомасляной кислоты (в 4 раза, $p=0,04$).
3. Выявлена прямая ассоциативная взаимосвязь (по методу Гамма, $p<0,05$) между неблагоприятным исходом в течение 28-дней в ОР и наличием у больных при поступлении в ОР: 1) измененного содержания: цитруллина ($r=0,877$); глицина ($r=0,549$); орнитина ($r=-0,525$). 2) сниженных уровней: аспарагина ($r=1,0$); гистидина ($r=0,737$); глутаминовой кислоты ($r=0,665$); цистина – ($r=0,645$); глутамина ($r=0,619$); лейцина ($r=0,563$).
4. Показано снижение функции 28-дневной выживаемости (по F-критерию Кокса) у больных в КС с наличием исходных изменений в плазме крови уровней, следующих АК: 1) цитруллина (как измененного содержания, $p=0,00003$, так и сниженного содержания, $p=0,00011$); 2) сниженного содержания: глутаминовой кислоты ($p=0,001$); аспарагина ($p=0,004$); гистидина ($p=0,02$); лейцина ($p=0,03$); цистина ($p=0,03$) и глутамина ($p=0,04$); 3) измененного содержания глицина ($p=0,006$).
5. Статистическим подтверждением наличия причинно-следственной связи между функцией 28-дневной выживаемости больных в ОР и изменениями относительно референсных значений концентрации в плазме 8 вышеописанных АК (цитруллина, глицина, глутаминовой кислоты, лейцина, цистина, аспарагина, гистидина и глутамина) могут служить регрессионные модели: пропорциональных интенсивностей Кокса (Chi-Square: 18,6; $df=8$; $p=0,01$); экспотенциальной регрессии (Chi-Square: 20,7; $df=8$; $p=0,007$) и нормальной регрессии (Chi-Square: 18,9; $df=8$; $p=0,01$).

Таким образом, по результатам проведенного классического статистического анализа, наиболее значимым прогностическим потенциалом в отношении н 28-дневной

смертности в ОР у больных в КС обладают: исходно измененные и сниженные уровни цитруллина и сниженные уровни глутаминовой кислоты в плазме крови. Вероятность неблагоприятного исхода (по отношению шансов, прогностичности и специфичности тестов) в течение 28-дневного периода в ОР выше у больных: 1) с измененными, относительно референсных значений, концентрациями в плазме крови цитруллина (ОШ = 15,3, прогностичность положительного теста 0,89; специфичность 0,88), 2) со сниженными уровнями в плазме крови: цитруллина (ОШ = 13; прогностичность 0,88; специфичность 0,88) и 3) со сниженными уровнями в плазме крови глутаминовой кислоты (ОШ = 4.5, прогностичность 0,82; специфичность 0,84), (Таблица 3).

Таблица 3. Прогностическая значимость наиболее достоверных предикторов

Исследуемый тест		Выборки больных, количество больных в выборках (n=)		Отношение шансов наступления неблагоприятного исхода; ОШ = (a/v)/(c/d)	Прогностичность положительного теста (a/a+b)	Специфичность теста d/b+d
		Пациенты, впоследствии умершие в течение 28-дней в ОР	Пациенты, впоследствии выжившие в течение 28-дней в ОР			
«Уровень цитруллина изменен»	Положительный тест	a(n=25)	b(n=3)	15,3	0,89	0,88
	Отрицательный тест	c (n=12)	d(n=22)			
«Уровень цитруллина снижен»	Положительный тест	a (n=24)	b (n=3)	13, 5	0,88	0,88
	Отрицательный тест	c (n=13)	d (n=22)			
«Уровень глутаминовой кислоты снижен»	Положительный тест	a (n=18)	b (n=4)	5	0,82	0,84
	Отрицательный тест	c (n=19)	d (n=21)			

Прогностичность положительного результата теста (a/a+b) – в настоящем исследовании вероятность того, что пациент с положительным результатом теста будет действительно иметь неблагоприятный исход в течение 28 дней в ОР. Для измененного относительно референсных значений уровня цитруллина в плазме крови у больных в КС она равна 89%. Это означает, что у 89 пациентов из 100 с положительным тестом («уровень цитруллина в плазме крови изменен»), наступит неблагоприятный исход в течение 28 дней в ОР. Положительный результат теста указывает на нежелательное значение теста, или отклонение от нормы.

Специфичность теста (доля истинно отрицательных результатов = d/b+d) – способность отрицательного теста правильно идентифицировать пациентов с благоприятным прогнозом. Для уровня цитруллина в плазме крови в пределах референсных значений у больных в КС она равна 88%. То есть из 100 больных с благоприятным в последующем прогнозом выживаемости в течение 28 дней в ОР

отрицательный тест («уровень цитруллина в пределах референсных»), способен правильно идентифицировать 84% больных. [4].

II. Результаты, полученные с помощью метатехнологий интеллектуального анализа данных

Известно утверждение, о том, что не следует полагаться на единственный классификатор, «...в одиночку ни один классификатор не в состоянии наделить нас способностями безошибочного принятия решений» [5]. Программа Feature Selection and Variable Screening (выбор признаков и экранирование переменной) в приложении Data Mining Statistica 12. позволяет выбрать произвольное количество «лучших» предикторов прогнозируемой категориальной переменной (исхода лечения больных в КС в течение 28 дней в ОР). В Табл. 4 представлены отобранные, с помощью программы, восемь «лучших» предикторов (уровней АК), с учетом их статистической достоверности. С высокой статистической достоверностью ($p < 0,01$) в качестве значимых предикторов функции 28-дневной выживаемости больных в ОР служат два: изменение относительно референсных показателей в плазме крови цитруллина и снижение глутаминовой кислоты.

Таблица 4. Восемь наиболее информативных показателей содержания АК в плазме крови для прогнозирования 28-дневного исхода в ОР

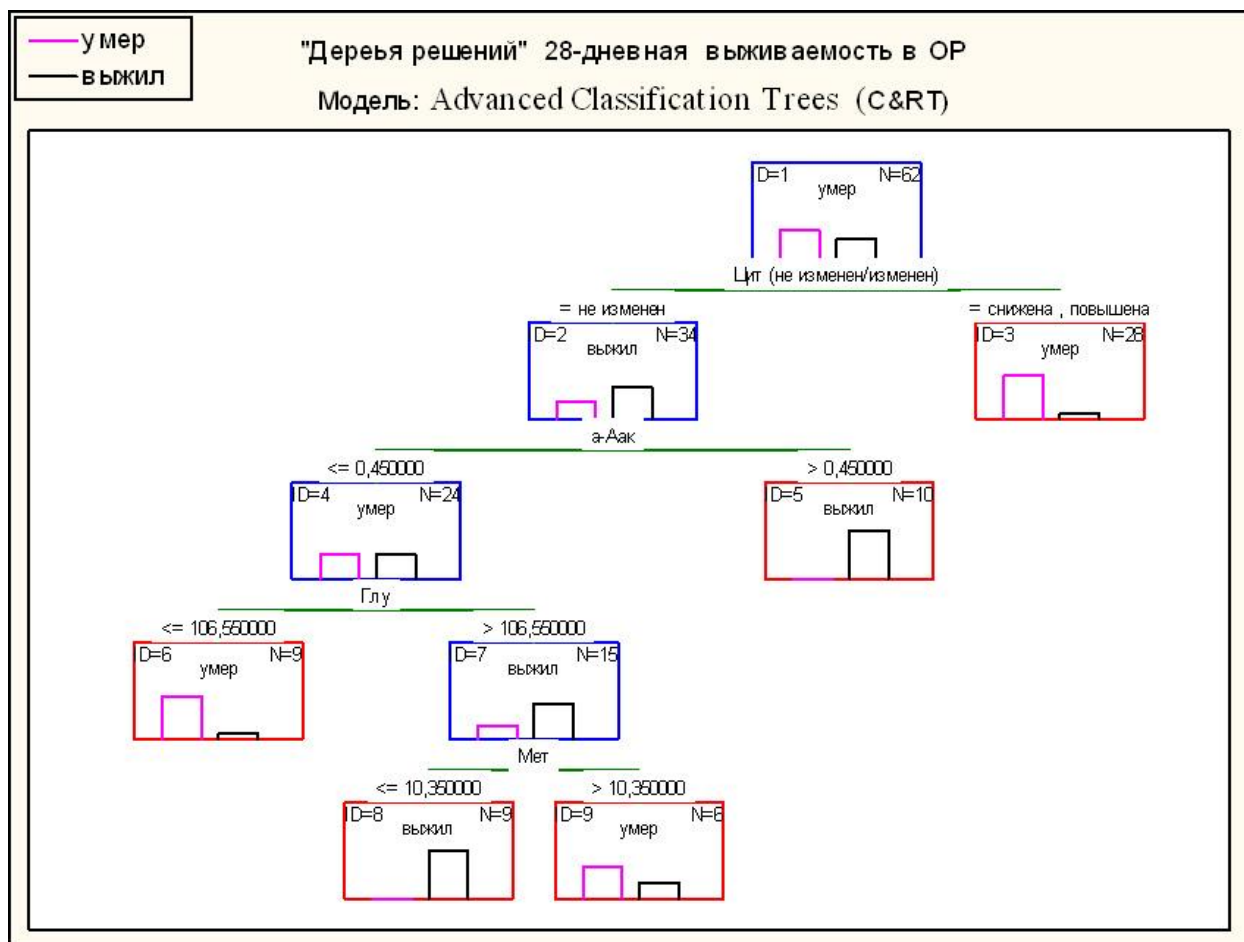
Исследуемые предикторы (абсолютные уровни аминокислот в плазме крови и изменения или снижение их по отношению к референсным значениям)	Значимость исследуемого предиктора для прогнозируемой переменной – 28-дневного исхода в ОР	
	Chi-square	p
<i>Цитруллин (изменение)</i>	18,6	0,00008
<i>Глутаминовая кислота (снижение)</i>	6,9	0,008
<i>Цитруллин</i>	16,7	0,01
<i>Аспарагин (снижение)</i>	5,3	0,020
<i>А-аминоадипиновая кислота</i>	12,8	0,025
<i>У-аминомасляная кислота</i>	12,4	0,029
<i>Лейцин (снижение)</i>	4,2	0,03
<i>В-аланин</i>	13,0	0,04

Условные обозначения: Аминокислота – абсолютный уровень аминокислоты; Аминокислота (изменение) – наличие изменения уровня содержания аминокислоты по отношению к референсным значениям. Аминокислота (снижение) – наличие снижения уровня содержания аминокислоты по отношению к референсным значениям.

Применив наиболее легко интерпретируемый метод создания классификационных моделей в пакете компьютерных программ Data Mining Statistica 12 – деревья решений и используя его разновидности, были построены четыре модели (классификаторы) зависимости 28-дневной выживаемости больных в КС в ОР от уровня содержания 32 АК в плазме крови: Самый низкий уровень ошибочной классификации (9,6 %, величина стандартной ошибки – 3,7%) был выявлен при работе модели Advanced Classification Trees (C&RT) – «Усовершенствованные деревья решений». Согласно представленной модели (Рис. 1), функция 28-дневной выживаемости больных в КС в ОР, зависит от: исходного

наличия изменения концентрации цитруллина; уровней содержания: α -аминоадипиновой кислоты, глутаминовой кислоты, метионина.

Рисунок 1. «Деревья решений» 28-дневная выживаемость в ОР



Условные обозначения: Цит – цитруллин, α -Аак – α -аминоадипиновая кислота, Глу – глутаминовая кислота, Мет – метионин.

Зависимость 28-дневной выживаемости у больных в ОР от исходного аминокислотного состава плазмы крови (использован алгоритм «Усовершенствованные деревья решений» Advanced Classification Trees (C&RT) приложения Data Minig пакета ППП Statistica 1 2).

Итак, в настоящем исследовании с помощью методов классической математической статистики и технологий интеллектуального анализа данных показано достоверное различие функции 28-дневной выживаемости у больных в КС в зависимости от исходного (при поступлении пациентов в ОР) содержания АК в плазме крови. Наиболее значимыми из уровней АК, связанных с высоким риском неблагоприятного исхода больных в КС в течение 28-дневного периода в ОР являются: измененная в сравнении с референсными значениями концентрация в плазме крови цитруллина и сниженный уровень глутаминовой кислоты.

Проведено сопоставление значимости содержания АК в плазме крови у больных в КС для прогнозирования 28-дневной выживаемости в ОР с наиболее известными маркерами риска неблагоприятного исхода. Рассмотрена точность работы (процент ошибок) классификатора – модели Advanced Classification Trees (C&RT) – «усовершенствованные деревья решений», при использовании в роли предикторов *известных маркеров* риска неблагоприятного исхода (таких, как уровень прокальцитонина [28], лактата [7], D-димеров и другие) а также, значения общей тяжести состояния больных по шкале APACHE II [14]; в качестве прогнозируемой переменной – выживаемость больных в течение 28 дней в ОР. Данные представлены в Табл. 5.

Таблица 5. Сводная таблица точности работы классификатора – модели Advanced Classification Trees (C&RT) – «усовершенствованные деревья решений», при использовании различных маркеров для прогнозирования 28-дневной выживаемости в ОР

Исследуемый предиктор		Точность прогнозирования 28-дневной выживаемости на основе исследуемого предиктора	
		Доля ошибочной классификации	Величина стандартной ошибки
APACHE II (баллы)		0,080	0,034
Содержание в плазме крови	32 аминокислот	0,096	0,037
	D-димеры	0,139	0,052
	Мочевина	0,226	0,053
	Прокальцитонин	0,239	0,062
	Креатинин	0,274	0,056
	Билирубин	0,295	0,058
ScvO ₂		0,288	0,062
Содержание в плазме крови лактата		0,310	0,060
Одновременный учет APACHE II и содержания в плазме крови 32 аминокислот		0,064	0,031

Закономерным результатом проведенного сравнения была наибольшая точность прогнозирования 28-дневной выживаемости при одновременном использовании в модели в качестве исследуемых предикторов оценки общей тяжести состояния по APACHE II – интегрального маркера неблагоприятного исхода у больных в КС, и уровней содержания 32-АК в плазме крови. Но в задачи исследования не входило создание более оптимальной, чем имеющиеся в настоящее время модели прогнозирования неблагоприятного исхода у больных в КС. Вместе с тем, из представленной Табл. 5 видно, что качество работы модели (Boosted Trees) при использовании в роли предикторов уровней содержания 32-АК в плазме крови превосходит точность прогнозирования этой модели при использовании в качестве предикторов многих известных метаболитов – *маркеров* риска неблагоприятного исхода. Следовательно, у больных в КС значимость изменений уровней АК в плазме крови для прогнозирования 28-дневной выживаемости высока и её необходимо учитывать – при этом повышается точность прогностических расчетов (Табл.5).

Обсуждение результатов исследования

Общим результатом, ранее проведенных работ и настоящего исследования, служит заключение о том, что аминокислотный состав плазмы крови различен у реаниматологических пациентов с неблагоприятным и благоприятным последующим прогнозом [25,24,16,11].

Полученные нами результаты в отношении прогностической значимости у больных в критическом состоянии сниженного уровня содержания в плазме крови глутаминовой кислоты в определенной мере согласуются с данными A.J. Rogers et al. (2014). В проводимом этими авторами исследовании уровни глутаминовой кислоты в плазме крови, у 90 больных в первые 72 часа с момента поступления в ОР, были также ниже у пациентов, впоследствии умерших в течение 28 дней в ОР, по сравнению с выжившими (значение β в уравнении логистической регрессии равняется 0.35; уровень $p = 0,1543$). Однако, A.J. Rogers et al. (2014) не получили необходимой статистической достоверности. Возможным объяснением этому, по мнению самих авторов служит интервал времени для включения больных в исследование – 72 часа с момента поступления в ОР. Таким образом, были учтены лишь метаболиты, которые остаются измененными у пациентов в критическом состоянии в течение нескольких дней с момента начала лечения в отделении интенсивной терапии, и, возможно, пропущены метаболиты с прогностическим потенциалом, которые изменяются при проведении лечебных воздействий более быстро [24]. В настоящем исследовании аминокислотный состав плазмы пациентов изучен непосредственно при поступлении в ОР (в течение первых 6 часов) – на самых ранних стадиях критического состояния. Выявленные метаболические изменения отражают патогенетические механизмы, обуславливающие начальные этапы развития критического состояния и, в то же время, обладают прогностической значимостью в отношении дальнейшего развития патологического процесса и функции 28-дневной выживаемости. Глутаминовая кислота (одна из наиболее распространенных многофункциональных нейромедиаторных АК, «универсальная молекула», присутствующая, как в центральной нервной системе, так и в периферических органах и тканях), входит в состав большого количества метаболических реакций и принимает участие в регулировании множества ключевых физиологических процессов [17,8]. И, вместе с тем, она до настоящего времени остается малоизученной. Предшествующие исследования в абсолютном большинстве были адресованы функциональному действию глутаминовой кислоты в центральной нервной системе, их итогом служат многочисленные дискуссионные концепции относительно бифазных эффектов глутамата и повреждающего действия повышенного и сниженного внеклеточного уровня глутаминовой кислоты на активность нейронов головного мозга в экспериментальных моделях травмы, ишемии и воспаления [1,2]. Доказательства участия глутаминовой кислоты в регуляции физиологических и патологических процессов в других органах и тканях: легких, почках, печени, сердце, желудочно-кишечном тракте и иммунной системе, были получены лишь в последние годы [10]. Анализ накопленных к настоящему времени экспериментальных и клинических данных позволяет считать снижение функциональной

активности глутаматергической нейромедиаторной системы у реаниматологических больных, в качестве индикатора наиболее неблагоприятного её состояния в прогностическом отношении и одного из возможных факторов развития основных механизмов танатогенеза.

В настоящем исследовании показана высокая статистическая достоверность прогностической значимости исходно измененного (чаще сниженного) уровня содержания в плазме крови цитруллина у больных при поступлении отделение реаниматологии, в отношении их неблагоприятного исхода в течение 28-дневного периода. В этом заключении наши данные полностью согласуются с результатами работ G Piton et al. (2010) и G Piton et al. (2013). В двух исследования G Piton et al. (2010) у 67 реаниматологических больных и G Piton et al. (2013) у 103 пациентов в критическом состоянии, низкий уровень в плазме цитруллина в первые сутки поступления в ОР был установлен независимым предиктором неблагоприятного исхода в течение 28 дневного периода лечения в ОР. (ОШ =8,7 и ОШ – 5,17) [21, 23]. Данные также согласуются с результатами более позднего исследования – Kulu R et al. (2016), показавшим, что уровни цитруллина в предоперационном периоде были статистически значимыми для прогнозирования исхода заболевания у больных с острой абдоминальной патологией [13]. На сегодняшний день вопрос о возможности признания сниженного уровня содержания в плазме крови цитруллина в качестве доказанного биомаркера у больных в критическом состоянии все ещё остается дискуссионным. Известно, что цитруллин представляет собой аминокислоту, которая практически не содержится в пищевых веществах и в основном синтезируется энтероцитами. Пациенты в критическом состоянии могут иметь сниженную синтетическую способность тонкой кишки, также, уменьшение концентрации цитруллина в плазме крови у реаниматологических больных может быть обусловлено отличными, от пониженной массы энтероцитов, механизмами. Однако, снижение концентрации цитруллина у пациентов в критическом состоянии может быть ограничено наличием у них почечной дисфункции, поскольку цитруллин метаболизируется преимущественно в проксимальных канальцах почек. [22]. По данным настоящего и ряда других исследований низкая концентрация цитруллина в плазме крови плазмы связана с неблагоприятным прогнозом [20].

В настоящей работе (как и в исследовании A.J. Rogers et al. (2014)), выборки больных были гетерогенны по основному заболеванию, обусловившему развитие критического состояния. Это, свидетельствует о том, что выявленные метаболические «маркеры» являются обобщенными, и имеют патогенетическое и прогностическое значение в отношении развития патологического процесса у реаниматологических пациентов, как «терапевтического», так и «хирургического» профиля. Изучаемые образцы плазмы крови были высокого качества: технология их подготовки предотвращала изменения концентраций аминокислот, вследствие возможных ферментативных реакций. Все аминокислоты определены методом ВЭЖХ-МС с расчетом абсолютной концентрации каждой аминокислоты в плазме крови. В настоящее время лишь спектроскопические методы ВЭЖХ-МС и ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) признаны наиболее точными для

метаболических исследований. Но масс-спектрометрия обладает большей чувствительностью, в сравнении с ЯМР [6]. Поэтому, результаты лабораторной части исследования корректно отражали изменения аминокислотного спектра крови в исследуемой выборке больных.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Выводы

1. Значимость исходных уровней аминокислот в плазме крови у больных в критическом состоянии для прогнозирования функции 28-дневной выживаемости в отделении реаниматологии высока, при их учете повышается точность прогностических расчетов.
2. Со стороны показателей аминокислотного состава плазмы крови, наиболее достоверными предикторами неблагоприятного исхода у реаниматологических пациентов в течение 28-дневного периода, являются исходно измененные, в сравнении с референсными значениями, концентрации цитруллина и сниженные уровни глутаминовой кислоты.
3. Выявленные метаболические изменения отражают ранние патогенетические механизмы, ведущие к неблагоприятному исходу патологического процесса у больных в критическом состоянии.

Список литературы

1. Александрова Е. В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы: Дисс. Москва. 2013.
2. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 7: 40-6.
3. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Огурцов П.П. Подготовка пациента, правила взятия, хранения и транспортировки биоматериала для лабораторных исследований: Методические рекомендации для студентов медицинских учебных заведений, лечащих врачей, сотрудников процедурных кабинетов и клиничко-диагностических лабораторий. Общие правила. М.: РУДН, 2012.
4. Ланг Т.А. Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011.

5. Марманис Х. Бабенко Д. Алгоритмы интеллектуального интернета. Передовые методики сбора, анализа и обработки данных. СПб.: Символ-Плюс, 2011.
6. Antcliffe D., Gordon A.C. Metabonomics and intensive care Crit Care. 2016; 20(1): 68.
7. Bao L., Zhang M., Yan P., Wu X., Shao J., Zheng R. Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2015; 27(1): 38-42.
8. Brosnan J.T., Brosnan M. E. Glutamate: a truly functional amino acid. Amino Acids. 2013; 45(3): 413-8
9. Chan D.L., Rozanski E.A., Freeman L.M. Relationship among plasma amino acids, C-reactive protein, illness severity, and outcome in critically ill dogs. J.Vet Intern Med. 2009; 23 (3):559-63.
10. Du J., Li X.H., Li Y.J. Glutamate in peripheral organs: biology and pharmacology. Eur J. Pharmacol. 2016 May 6.
11. Ferrario M., Cambiaghi A., Brunelli L., Giordano S., Caironi P., Guatteri L. et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. Sci Rep. 2016; 6:20391.
12. Gielen M., Vanhorebeek I., Wouters P.J., Mesotten D., Wernerman J., Van den Berghe G., rooyackers O. Amino acid concentrations in critically ill children following cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med. 2014;15 (4):314-28.
13. Kulu R., Akyildiz H., Akcan A., Oztürk A., Sozuer E. Plasma citrulline measurement in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia. ANZ J Surg. 2016; Apr 8.
14. Liu J., Cheng Q., Yang Q., Li X., Shen X., Zhang L. et al. Prognosis-related factors in intensive care unit (ICU) patients with hematological malignancies: A retrospective cohort analysis in a Chinese population. Hematology. 2015; Jan 13.
15. Martínez MJ, Giráldez J. Plasma aminogram in critical patients. Nutr Hosp. 1993; 8(2):79-93.
16. Mickiewicz B., Vogel H.J., Wong H.R., Winston B.W. Metabolomics as a novel approach for early diagnosis of pediatric septic shock and its mortality. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(9): 967-76.
17. Newsholme P., Lima M.M., Procopio J., Pithon-Curi T.C., Doi S.Q., Bazotte R.B. et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. Braz J Med Biol Res. 2003; 36 (2):153-63.
18. Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Treskes M., van der Spoel, H.J., Zandstra D.F. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. Intensive Care Med. 2001; 27: 84–90
19. Piton G., Belon F., Cypriani B., Regnard J., Puyraveau M., Manzon C. et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. Crit Care Med. 2013; 41(9): 2169-76.
20. Piton G., Capellier G. Plasma citrulline in the critically ill: intriguing biomarker, cautious interpretation. Crit Care. 2015; 19:204.
21. Piton G., Manzon C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients // Intensive Care Med. 2010; 36(4):702-6
22. Poole A., Deane A., Summers M., Fletcher J., Chapman M. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill. Crit Care. 2015; 19:16.
23. Rodas, P.C., Rooyackers, O., Hebert C., Norberg, A., Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. Clin Sci (Lond). 2012; 122: 591–7

24. Rogers A.J, McGeachie M., Baron rM., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K. et al. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. PLoS One. 2014; 9(1): e87538.
25. Seymour C.W., Yende S., Scott M.J., Pribis J., Mohny R.P., Bell L.N. et al. Metabolomics in pneumonia and sepsis: an analysis of the GenIMS cohort study. Intensive Care Med. 2013; 39(8):1423-34.
26. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., Luiking Y.C., Engel M., Deutz N.E. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation within inflammation. Am J. Clin Nutr. 2007; 86 (5):1438-44.
27. Wang H., McNeil Y.R., Yeo T.W., Anstey N.M. Simultaneous determination of multiple amino acids in plasma in critical illness by high performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013; 940:53-8.
28. Wang S., Chen D. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2015; 27(2):97-101.

Levels of Amino Acid Content in Blood Plasma Associated with an Increased Risk of Adverse Outcomes in Critically Ill Patients

Alekseeva E. V.

candidate of medical sciences, anesthesiologist-reanimatologist, Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital and Outpatient Department" Department for President Affairs of the Russian Federation, Moscow

First metabolomic studies were conducted in patients being in critical condition on admission in the resuscitation department (during the initial 24-72 hours), to determine prognostic significance of the levels of a wide variety of low molecular weight substances in relation to 28-day survival. In this study, we determined levels of 32 amino acids in the blood plasma of 62 patients being in a critical condition (CC) in the first 6 hours on admission to the intensive care unit (ICU) by the method of high performance liquid chromatography - mass spectrometry. In retrospect, we allocated two groups of ICU patients in accordance with 28-day survival rate: Group 1 (n = 25) - survivors, Group 2 (n = 37) - deceased. Aminograms were compared in groups of patients, and analyzed by using classical methods of statistical analysis (software package Statistica 12) and meta-data mining (Data Mining Statistica 12 applications). Results: 1) Initial aminograms of the blood plasma are different in groups of patients who subsequently died and survived within 28-day period. 2) Accounting of aminogram parameters in predicting probable outcomes increase the accuracy of its determination. 3) The most significant predictors of adverse course of the pathological process in patients being in critical condition in amino acid composition of the blood plasma are the following: changes, compared to the reference values of citrulline level/odds ratio (OR) = 15.3; predictive test - 0.89; specificity - 0.88), and decreased levels of glutamic acid (OR = 5.0; predictability - 0.82; specificity - 0.84). Conclusions: more rapid inclusion of patients in the study revealed earlier pathogenetic mechanisms leading to the adverse outcome of the pathological process in patients being in critical condition.

Keywords: patients in critical condition, metabolites, amino acids, prediction

References

1. Aleksandrova E. V. Dysfunction Syndromes of neurotransmitter systems in the process of recovery of consciousness after severe traumatic brain injury. PhD Thesis, Moscow, 2013.

2. Aleksandrova E.V., Zajcev O.S., Potapov A.A., "Clinical syndromes of neurotransmitter systems dysfunction in severe brain injury." Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 7: 40-6.
3. Kochetov A.G., Lyang O.V., Ogurcov P.P., Preparation of the patient, rules for taking, biomaterial storage and transportation of laboratory analysis: Guidelines for medical students, doctors, employees of treatment rooms and clinical diagnostic laboratories. General rules. Moscow: RUDN, 2012. Print.
4. Lang T.A., Sesik M, How to describe the statistics in medicine. Annotated Guide for authors, editors and reviewers. Moscow: Prakticheskaya medicina. 2011. Print.
5. Marmanis H. Babenko D, Mining Algorithms in Internet. Best practices in data collection, analysis and data processing. St. Petersburg: Simvol-Plyus, 2011. Print.
6. Antcliffe D., Gordon A.C. Metabonomics and intensive care Crit Care. 2016; 20(1): 68.
7. Bao L., Zhang M., Yan P., Wu X., Shao J., Zheng R. Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015; 27(1): 38-42.
8. Brosnan J.T., Brosnan M. E. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids*. 2013; 45(3): 413-8
9. Chan D.L., Rozanski E.A., Freeman L.M. Relationship among plasma amino acids, C-reactive protein, illness severity, and outcome in critically ill dogs. *J.Vet Intern Med*. 2009; 23 (3):559-63.
10. Du J., Li X.H., Li Y.J. Glutamate in peripheral organs: biology and pharmacology. *Eur J. Pharmacol*. 2016 May 6.
11. Ferrario M., Cambiaghi A., Brunelli L., Giordano S., Caironi P., Guatteri L. et al. Mortality prediction in patients with severe septic shock: a pilot study using a target metabolomics approach. *Sci Rep*. 2016; 6:20391.
12. Gielen M., Vanhorebeek I., Wouters P.J., Mesotten D., Wernerman J., Van den Berghe G., rooyackers O. Amino acid concentrations in critically ill children following cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15 (4):314-28.
13. Kulu R., Akyildiz H., Akcan A., Oztürk A., Sozuer E. Plasma citrulline measurement in the diagnosis of acute mesenteric ischaemia. *ANZ J Surg*. 2016; Apr 8.
14. Liu J., Cheng Q., Yang Q., Li X., Shen X., Zhang L. et al. Prognosis-related factors in intensive care unit (ICU) patients with hematological malignancies: A retrospective cohort analysis in a Chinese population. *Hematology*. 2015; Jan 13.
15. Martínez MJ, Giráldez J. Plasma aminogram in critical patients. *Nutr Hosp*. 1993; 8(2):79-93.
16. Mickiewicz B., Vogel H.J., Wong H.R., Winston B.W. Metabolomics as a novel approach for early diagnosis of pediatric septic shock and its mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(9): 967-76.
17. Newsholme P., Lima M.M., Procopio J., Pithon-Curi T.C, Doi S.Q., Bazotte R.B. et al. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res*. 2003; 36 (2):153-63.
18. Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Treskes M., van der Spoel, H.J., Zandstra D.F. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 84–90
19. Piton G., Belon F., Cypriani B., Regnard J., Puyraveau M., Manzon C. et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med*. 2013; 41(9): 2169-76.

20. Piton G., Capellier G. Plasma citrulline in the critically ill: intriguing biomarker, cautious interpretation. *Crit Care*. 2015; 19:204.
21. Piton G., Manzon C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients // *Intensive Care Med*. 2010; 36(4):702-6
22. Poole A., Deane A., Summers M., Fletcher J., Chapman M. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill. *Crit Care*. 2015; 19:16.
23. Rodas, P.C., Rooyackers, O., Hebert C., Norberg, A., Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122: 591–7
24. Rogers A.J, McGeachie M., Baron rM., Gazourian L., Haspel J.A., Nakahira K. et al. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients. *PLoS One*. 2014; 9(1):e87538.
25. Seymour C.W., Yende S., Scott M.J., Pribis J., Mohny R.P., Bell L.N. et al. Metabolomics in pneumonia and sepsis: an analysis of the GenIMS cohort study. *Intensive Care Med*. 2013; 39(8):1423-34.
26. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., Luiking Y.C., Engel M., Deutz N.E. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. *Am J. Clin Nutr*. 2007; 86 (5):1438-44.
27. Wang H., McNeil Y.R., Yeo T.W., Anstey N.M. Simultaneous determination of multiple amino acids in plasma in critical illness by high performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. *J. Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013; 940:53-8.
28. Wang S., Chen D. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015; 27(2):97-101.

Эффективность использования жидких перфторорганических соединений при хирургическом лечении активных стадий ретинопатии недоношенных

Терещенко А. В.

д.м.н., директор Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, E-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Трифаненкова И. Г.

к.м.н., зам. директора по научной работе Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, E-mail: itrifanenkova@mail.ru

Юдина Н. Н.

к.м.н., зав. отделением витреоретинальной хирургии Калужского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, E-mail: niyudina@yandex.ru

Целью работы являлась оценка результатов использования перфторорганических соединений (ПФОС) как одномоментного интраоперационного пособия, так и в качестве тампонирующего вещества витреальной полости при хирургическом лечении ретинопатии недоношенных (РН). Клинический материал исследования составили 11 пациентов (17 глаз) в возрасте 7-12 недель жизни (постконцептуальный возраст – 36-42 недели) с различными стадиями ретинопатии недоношенных. Учитывая высокую активность патологического процесса, риск развития тотальной отслойки сетчатки, всем пациентам была выполнена ленсберегающая 3-портовая витрэктомия с использованием ПФОС как одномоментного интраоперационного пособия, так и в качестве тампонирующего вещества витреальной полости при хирургическом лечении ретинопатии недоношенных. В результате из 9-ти глаз, где операцию завершали заменой ПФОС на воздух, в отдаленном периоде в 6-ти случаях сетчатка полностью прилежала, в 3-х случаях выявлялись складки сетчатки, незначительные по протяженности и высоте, в местах бывшего вала экстраретинальной пролиферации. В случаях краткосрочной тампонады ПФОС (5 глаз) при ее завершении сетчатка полностью прилежала, разрывы были блокированы, отмечались пигментированные коагуляты, дополнительную ЛК не проводили. В 2-х глазах, где тампонада ПФОС продолжалась 2 недели при проведении второго этапа вмешательства (замена на СМ или газовоздушную смесь) были выявлены негативные проявления нахождения ПФОС в витреальной полости. Исходя из результатов исследования можно сделать заключение о том, что применение ПФОС в качестве интраоперационного пособия в ходе хирургического лечения тяжелых прогрессирующих форм РН является эффективным методом, который значительно облегчает проведение ключевых этапов вмешательства, повышает его безопасность и способствует скорейшей стабилизации патологического процесса с достижением правильных анатомических соотношений глазного яблока. Краткосрочная тампонада ПФОС целесообразна при разрывах сетчатки, что способствует их эффективному блокированию посредством лазеркоагулятов и обеспечивает прилежание сетчатки без применения силиконовой тампонады. Более длительное пребывание ПФОС в витреальной полости нецелесообразно из-за усиления воспалительной реакции и неэффективности витреального вмешательства.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, витреальная хирургия, перфторорганические соединения (ПФОС)

Введение

Естественное течение или неэффективное лечение активных стадий ретинопатии недоношенных (РН) нередко приводит к прогрессированию патологического процесса с разрастанием фиброваскулярной пролиферации и одновременно развивающейся тракционной отслойкой сетчатки (ОС) [1,3,15,20]. В короткие сроки могут развиваться терминальные стадии заболевания (IVб и V), при которых витреальная хирургия, как правило, не приводит к удовлетворительным функциональным результатам [5,16,18]. Поэтому в последние годы отмечается устойчивая тенденция к проведению ранних витреальных вмешательств при активной РН [4,14,20,23].

При этом ключевыми моментами являются проведение оперативного лечения до развития тяжелых форм отслойки сетчатки (ОС) с вовлечением макулярной зоны и массивного разрастания фиброваскулярной ткани (ФВТ), а также переход на малый калибр инструментов (25-27g), позволяющий осуществлять более щадящую хирургию [16,18].

В таких случаях для достижения максимальных анатомических результатов очень важна хорошая визуализация и стабилизация сетчатки в ходе хирургического вмешательства [2].

В этом плане представляет интерес техника проведения витрэктомии с использованием перфторорганических соединений (ПФОС), которые благодаря своим уникальным свойствам: высокий удельный вес, низкая вязкость, оптическая прозрачность, физическая и химическая инертность – нашли широкое применение в оперативном лечении различной витреоретинальной патологии, но до сих пор мало использовались в хирургическом лечении РН [18].

Цель исследования

Цель исследования – оценить результаты использования ПФОС как одномоментного интраоперационного пособия, так и в качестве тампонирующего вещества витреальной полости при хирургическом лечении ретинопатии недоношенных.

Материал и методы исследования

Клинический материал составили 11 пациентов (17 глаз) в возрасте 7-12 недель жизни (постконцептуальный возраст – 36-42 недели). У 3-х пациентов (5 глаз) с III стадией РН и у 2-х пациентов (4 глаза) с задней агрессивной РН проведено витреальное вмешательство вследствие дальнейшего прогрессирования заболевания через 2-3 недели после

лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС). 2 пациента (4 глаза) с задней агрессивной РН на стадии манифестации и 4 пациента (4 глаза) с IV а стадией РН обратились в клинику впервые, по месту жительства лечение не проводилось.

От всех родителей было получено добровольное информированное согласие на выполнение лечебно-диагностических мероприятий.

Всем пациентам выполняли комплексное диагностическое обследование, включавшее, помимо стандартных методов, цифровую ретиноскопию с использованием цифровой ретиальной педиатрической видеосистемы «RetCam-3» («Massie Research Laboratories Inc», Dublin, CA) и цифровую морфометрию с использованием программы «ROP-MORPHOMETRY» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2009613950 от 24.07.2009 г., Калужский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза»).

Учитывая высокую активность патологического процесса, риск развития тотальной ОС, всем пациентам была выполнена ленсберегающая 3-портовая витрэктомия.

Техника операции. Выполняли 3-портовую витрэктомию по стандартной методике (вакуум – 30-60 мм рт. ст., частота – 2500 резов в минуту). После отсепаровывания конъюнктивы, с 9-ти до 3-х часов концентрично лимбу, в 12-часовом меридиане выполняли склеротомию с помощью системы траокар-катетер 25g в 1,0 мм от лимба через pars plicata. Затем траокар удаляли из центрального канала катетера и в него вводили инфузионную систему. Таким же образом формировали проколы склеры в верхне-височном и верхне-носовом квадрантах для эндоосветителя и витреотома 25g.

Витрэктомию начинали с удаления витреоретинальных тракций, идущих к хрусталику, цилиарному телу и периферии сетчатки, постепенно переходя к экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации в первой зоне, стараясь исключить усиление тракционного момента, и заканчивали удалением тракций в макулярной области.

Далее аспирировали заднюю гиалоидную мембрану (ЗГМ) с разросшейся ФВТ в направлении, которое зависело от локализации патологического процесса. Если патологический процесс располагался во второй-третьей зонах (на 9-ти глазах), то аспирацию начинали от диска зрительного нерва (ДЗН) к периферии, постепенно продвигаясь к валу пролиферации, отделяя и удаляя на всем протяжении ЗГМ. Затем удаляли базис СТ от периферии сетчатки к центру, освобождая вал от тракций. Удаляя основную массу СТ в центральной области и области вала, старались максимально дифференцировать и удалить незрелую ФВТ. На следующем этапе в витреальную полость вводили ПФОС до уровня приподнятости сетчатки у вала пролиферации. Используя бимануальную технику, подхватывали пинцетом ФВТ за валом пролиферации и перемещали ПФОС к зоне удаления. Далее, придерживая ФВТ пинцетом, выполняли тупое расслаивание раскрытыми браншами витреальных ножниц. Затем отделяли ФВТ от

поверхности сетчатки и удаляли её. ФВТ удалялась в виде единого конгломерата напоподобие снятия «вуали» с поверхности сетчатки.

После полного удаления ФВТ дополнительно вводили ПФОС за зону вала пролиферации и выполняли эндолазерную коагуляцию сетчатки. Вдоль вала пролиферации и по валу в участках, где сетчатка прилежит, проводили плотную коагуляцию умеренной интенсивности (до появления коагулятов 2-3 степени по классификации L'Esperance) в 2-3 ряда с тенденцией к слиянию. В оставшихся участках аваскулярной сетчатки выполняли рассеянную коагуляцию, площадь проведения которой зависела от возможности выдвижения лазерных эндозондов. При наличии плотных участков адгезии ЗГМ в пределах васкуляризированной сетчатки выполняли локальную ограничительную эндолазерную коагуляцию сетчатки.

Если патологический процесс был расположен в первой зоне (на 8-ми глазах), то отслоение ЗГМ начинали с периферии, постепенно продвигаясь к центру, используя метод активной аспирации. В 5-ти случаях вводили ПФОС под частично отслоенную ЗГМ для отделения ее от сетчатки. В 3-х случаях, когда ЗГМ контактировала с сетчаткой только в 1-й зоне, ПФОС вводили для более щадящего отделения мембраны, чтобы уменьшить тракционное воздействие на сетчатку и не увеличить площадь ее отслоения. Далее, с помощью пинцета отделяли остатки ЗГМ и ФВТ от сетчатки, стараясь максимально освободить сетчатку, в местах плотного сращения использовали витреальные ножницы или наконечник витреотома в режиме максимальной частоты резов с минимальным вакуумом. Затем заполняли ПФОС всю витреальную полость и проводили лазеркоагуляцию по вышеописанной методике.

У пациентов, где предварительно была проведена ЛКС (9 глаз), основные этапы хирургии были идентичны, однако, более зрелая в таких случаях ФВТ удалась небольшими фрагментами с сохранением участков, где ее полное удаление было невозможно.

В 9-ти случаях операцию завершали заменой ПФОС на воздух. В полость глаза с использованием иглы 30g трансклерально-клапанно вводили 1 мм³ 20% SF6 газа (газовоздушная тампонада), достигая легкого гипертонуса. На участки склеротомий и на конъюнктиву накладывали узловые швы 8-00 викрил, субконъюнктивально вводили гормональные препараты и антибиотики широкого спектра действия.

В 1-м случае из-за ятрогенного разрыва, при полном прилегании сетчатки, после замены ПФОС на воздух в витреальную полость вводили силиконовое масло (СМ).

В случаях возникновения разрывов сетчатки или выраженной ее складчатости и большой протяженности отслойки ПФОС оставляли в витреальной полости на 3 дня (краткосрочная тампонада). Однако у 2-х детей (2 глаза) тампонаду удалось завершить только через 2 недели (среднесрочная тампонада) вследствие тяжелого соматического состояния ребенка. Замена ПФОС проводилась на СМ (2 глаза) или газовоздушную смесь (5 глаз).

Силиконовая тампонада была завершена в сроки 4-6 месяцев.

Дополнительных вмешательств ни в одном случае больше не проводили.

В послеоперационном периоде в определенные сроки выполнялись биомикроскопия, офтальмоскопия, В-сканирование, тонометрия.

Сроки послеоперационного наблюдения составили до 6-ти месяцев.

Результаты

Из интраоперационных осложнений необходимо выделить незначительные кровотечения из новообразованных сосудов в ходе удаления ФВТ, купировавшиеся проведением дополнительной подводной диатермокоагуляции, вымыванием и удалением сгустков крови, и созданием гипертонуса. В послеоперационном периоде в 6-ти случаях наблюдался частичный гемофтальм, который самостоятельно рассосался в сроки до 1 месяца.

Из 9-ти глаз, где операцию завершали заменой ПФОС на воздух, в отдаленном периоде в 6-ти случаях сетчатка полностью прилежала, в 3-х случаях выявлялись складки сетчатки, незначительные по протяженности и высоте, в местах бывшего вала экстраретинальной пролиферации.

В случаях краткосрочной тампонады ПФОС (6 глаз) при ее завершении сетчатка полностью прилежала, разрывы были блокированы, отмечались пигментированные коагуляты, дополнительную ЛК не проводили.

В 2-х глазах, где тампонада ПФОС продолжалась 2 недели при проведении второго этапа вмешательства (замена на СМ или газовоздушную смесь) были выявлены негативные проявления нахождения ПФОС в витреальной полости: выраженная макрофагальная активность на поверхности ПФОС, усиление сосудистой активности в виде увеличения диаметра и извитости сосудов сетчатки, появлении новообразованной ФВТ на поверхности сетчатки, участки ретинофиброза, которые привели к сокращению сетчатки с разблокированием разрыва и затеканием ПФОС под сетчатку. В ходе вмешательства по замене ПФОС на воздух полностью удаляли ПФОС из витреальной полости, проводили послабляющую ретинотомию, полного прилегания сетчатки не было достигнуто из-за выраженного ретинофиброза и сокращения сетчатки, затем вводили СМ. В отдаленном периоде отслойка сетчатки сохранялась.

Из 17-ти пролеченных глаз полное прилегание сетчатки наблюдалось в 12-ти глазах, частичное прилегание – в 3-х глазах, в 2-х случаях сетчатка не прилегла.

Обсуждение результатов

Возможность применения ПФОС в медицине была открыта Clark Jr. и Gollan в 1966 г. В 1982 г. Haidt S. с соавт. сообщили об использовании ПФОС для тампонады витреальной полости в эксперименте [11], а Zimmerman N. и Faris D. – для расправления отслоенной сетчатки [25]. В 1987 году, после исследований *in vivo* и *in vitro*, показавших эффективность и безопасность интраоперационного применения, Chang S. и др. описали результаты применения ПФОС в хирургии ОС у пациентов с тяжелой пролиферативной витреоретинопатией (ПВР) [7].

ПФОС стали широко использоваться в витреоретинальной хирургии последние несколько лет. Особые физические свойства делают их незаменимым интраоперационным инструментом, способствующим повышению эффективности и безопасности хирургических вмешательств. ПФОС имеют высокий удельный вес ($1,9 \text{ г/см}^3$), высокую относительную плотность (от 1,76 до 2,03), низкое поверхностное натяжение и вязкость (8,03 сСт), близкий к оптическим средам глаза коэффициент преломления, прозрачность [13].

Основными интраоперационными функциями ПФОС являются: стабилизация и фиксация сетчатки (функция «третьей руки»), вытеснение субретинальной и субхориоидальной жидкости, выделение ФВТ для дальнейших манипуляций, защита макулы от возможного токсического воздействия химических веществ, вспомогательный инструмент в ходе удаления инородных тел. Дробное введение ПФОС способствует более равномерному действию на еще не освобождённую сетчатку и снижает риск ее повреждения.

Для краткосрочной тампонады и в качестве дополнительного интраоперационного инструмента ПФОС применяют при отслойках сетчатки с тяжелой ПВР, гигантских разрывах, диабетической ретинопатии, дислокациях хрусталика и интраокулярной линзы, внутриглазных инородных телах, супрахориоидальных гемorragиях [6,21,24].

В литературе, в ряде исследований *in vitro* на животных, а также в клинических исследованиях, отмечается токсическое воздействие ПФОС на сетчатку при длительной тампонаде [22]. В основном рекомендуется полное удаление ПФОС из глаза в конце хирургического вмешательства. При этом дети наиболее подвержены риску развития воспалительных реакций, что требует удаления ПФОС [8,19]. Однако в случаях, когда пролиферативные изменения затрагивают прилежащую сетчатку, считается, что тампонада газом или СМ малоэффективна или неэффективна из-за их низкого удельного веса, и в качестве временной тампонады у пациентов детского возраста можно использовать ПФОС [12].

У пациентов с РН ПФОС используют в хирургическом лечении ОС при 4 и 5 стадиях заболевания, а также в хирургии ПВР вследствие РН [9,10,12,17].

В нашей работе мы применяли ПФОС интраоперационно в качестве вспомогательного инструмента в ходе хирургического лечения пациентов с прогрессированием III стадии РН и задней агрессивной РН после лазерной коагуляции сетчатки, а также для тампонады витреальной полости с последующей заменой на СМ или газовоздушную смесь.

Проведенные исследования показали, что ПФОС является эффективным интраоперационным пособием, позволяющим безопасно отделить ЗГМ от сетчатки, максимально удалить ФВТ, ограничить распространение ОС, обеспечить плотный контакт сетчатки с хориоидеей для проведения эффективной лазерной коагуляции.

Использование краткосрочной тампонады ПФОС способствует формированию полноценных отграничительных лазеркоагулятов в случаях интраоперационных разрывов сетчатки и их качественной герметизации без силиконовой тампонады. Малые сроки пребывания ПФОС в витреальной полости не вызывали проявления его токсических свойств.

В случаях длительного нахождения в витреальной полости проявлялись негативные физико-химические свойства ПФОС на фоне активности основного патологического процесса, приводящие к усилению сосудисто-пролиферативной реакции, которая выражалась в макрофагальной активности на поверхности ПФОС, усилении сосудистой активности в виде повышения диаметра и извитости сосудов сетчатки, появлении новообразованной ФВТ на поверхности сетчатки, участков ретинофиброза и тракционной ОС, что значительно осложнило и дальнейшее оперативное лечение, и отдаленный прогноз. Это позволяет нам сделать вывод о необоснованности длительной тампонады ПФОС.

Заключение

Применение ПФОС в качестве интраоперационного пособия в ходе хирургического лечения тяжелых прогрессирующих форм РН является эффективным методом, который значительно облегчает проведение ключевых этапов вмешательства, повышает его безопасность и способствует скорейшей стабилизации патологического процесса с достижением правильных анатомических соотношений глазного яблока.

Краткосрочная тампонада ПФОС целесообразна при разрывах сетчатки, что способствует их эффективному блокированию посредством лазеркоагулятов и обеспечивает прилежание сетчатки без применения силиконовой тампонады.

Более длительное пребывание ПФОС в витреальной полости нецелесообразно из-за усиления воспалительной реакции и неэффективности витреального вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов по поводу материалов, представленных в данной статье.

Авторский вклад

Концепция – Терещенко А. В., Трифаненкова И. Г., Юдина Н. Н.

Написание текста – Юдина Н. Н., Трифаненкова И. Г.

Редактирование – Терещенко А. В., Трифаненкова И. Г.

Литература

1. Баранов А.В., Трояновский Р.Л. Хирургическое лечение поздних стадий ретинопатии недоношенных – последний шанс видеть. Анализ анатомических результатов // Вестн. офтальмологии. 2012. № 4. С. 12 – 25.
2. Терещенко А.В., Белый Ю.А. Витрэктомия на воздухе в хирургическом лечении ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. 2015. № 3. С. 32-36.
3. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Панамарева С.В. Тактика хирургии отслойки сетчатки при прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазерного лечения // Бюллетень СО РАМН. 2015. Т. 35. № 1. С. 28-32.
4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г. и др. Ранняя витреоретинальная хирургия задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Офтальмохирургия. 2007. № 1. С. 42-46.
5. Azuma N., Ito M., Yokoi T. et al. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity // JAMA Ophthalmol. 2013. Vol. 131. No. 10. P. 1309-13.
6. Bottoni F., Bailo G., Arpa P. et al. Management of giant retinal tears using perfluorodecalin as a postoperative short-term vitreoretinal tamponade: a long-term follow-up study // Ophthalmic Surg. 1994. Vol. 25. No. 6. P. 365-73.
7. Chang S., Ozmert E., Zimmerman N. Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy // American Journal of Ophthalmology. 1988. Vol. 106. No. 6. P. 668-674.
8. Cohen Y., Dubois L., Elmaleh C. Retinal hole as a complication of long-standing subretinal perfluorocarbon liquid // Retina. 2006. Vol. 26. No. 7. P. 843-844.
9. Devenyi R. Perfluorocarbon liquid as a surgical adjunct in the surgical repair of stage V retinopathy of prematurity // Br J Ophthalmol. 1993. Vol. 77. No. 4. P. 258.
10. Devenyi R. The use of perfluorocarbon liquid in the surgical repair of stage 5 retinopathy of prematurity // Can J Ophthalmol. 1993. Vol. 28. No. 6. P. 294-295.

11. Haidt S., Clark L., Ginsberg J. Liquid perfluorocarbon replacement in the eye // Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1982. Vol. 22. Article. 233.
12. Imaizumi A., Kusaka S., Noguchi H. et al. Efficacy of short-term postoperative perfluoro-n-octane tamponade for pediatric complex retinal detachment // Am J Ophthalmol. 2014. Vol. 157. No. 2. P. 384-389.
13. Jousseaume A., Wong D. The concept of heavy tamponades – chances and limitations // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2008. Vol. 46. No. 9. P. 1217-1224
14. Kychenthal A., Dorta P. 25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity // Retina. 2008. Vol. 28. No. 3. P. 65-8.
15. Lambrou F., Burke J., Aaberg T. Effect of silicone oil on experimental traction retinal detachment // Arch Ophthalmol. 1987. Vol. 105. No. 9. P. 1269-1272.
16. Micelli Ferrari T., Furino C., Lorusso V. et al. Three-port lens-sparing vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity: early surgery before tractional retinal detachment appearance // Eur J Ophthalmol. 2007. Vol. 17. No. 5. P. 785-789.
17. Millsap C., Peyman G., Ma P., Greve M. The surgical management of retinopathy of prematurity using a perfluorocarbon liquid // Int Ophthalmol. 1994. Vol. 18. No. 2. P. 97-100.
18. Nishina S., Yokoi T., Yokoi T. et al. Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography // Ophthalmology. 2009. Vol. 116. No. 12. P. 2442-7.
19. Sakurai E., Ogura Y. Removal of residual subfoveal perfluoro-n-octane liquid // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007. Vol. 45. No. 7. P. 1063-1064.
20. Singh R., Reddy D., Barkmeier A. et al. Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity // Br J Ophthalmol. 2012. Vol. 96. No. 11. P. 1395-8.
21. Sirimaharaj M., Balachandran C., Chan W. et al. Vitrectomy with short term postoperative tamponade using perfluorocarbon liquid for giant retinal tears // Br J Ophthalmol. 2005. Vol. 89. No. 9. P. 1176-1179.
22. Sparrow J., Ortiz R., MacLeish P., Chang S. Fibroblast behavior at aqueous interfaces with perfluorocarbon, silicone, and fluorosilicone liquids // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990. Vol. 31. No. 4. P. 638-646.
23. Tereshchenko A.V., Belyi I.A., Sidorova Yu.A., Trifanenkova I.G. Early Vitrectomy for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity // Ophthalmic Res. 2015. Vol. 54. No. 1. P. 46.
24. Yu Q., Liu K., Su L. et al. Perfluorocarbon liquid: its application in vitreoretinal surgery and related ocular inflammation // Biomed Res Int. 2014. Article ID 250323. 6 p.
25. Zimmerman N., Faris D. The use of N-perfluorocarbon amines in complicated retinal detachments // Investigative Ophthalmology&Visual Science. 1984. Vol. 25. Article. 258.

The effectiveness of the use of liquid perfluororganic compounds in the surgical treatment of active stages of retinopathy of prematurity

Tereshchenko A. V.

Doctor of Medicine, Director, Kaluga branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, E-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Trifanenkova I. G.

PhD, Deputy Director for Science, «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, E-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

Yudina N. N.

PhD, Head, Department of vitreoretinal surgery, «IRTC «Eye Microsurgery» named after academician S. N. Fedorov» of the Ministry of Health of Russia, E-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

The study evaluates results of the perfluororganic compounds (PFOC) use as an immediate intraoperative tool, and as tamponade agent for vitreal cavity during surgical treatment of retinopathy of prematurity (ROP). The study group was 11 patients (17 eyes) aged 7-12 weeks (post-conceptual age 36-42 weeks) with different stages of retinopathy of prematurity. Given the high activity of the pathological process and the risk of a total retinal detachment, all patients were performed 3-port vitrectomy with the use of PFOC as immediate intraoperative tool, and as tamponade agent for vitreal cavity during surgical treatment of retinopathy of prematurity. In 9 cases when the operation was completed replacing PFOS with the air, long term outcomes in 6 cases were full retina attachment, in 3 cases minor folds of the retina persisted at the former shaft of extra retinal proliferation. In cases of short-term tamponade PFOC 5 eyes demonstrated full retina attachment, ruptures were blocked, pigmented coagulates were observed, additional laser photocoagulation was not performed. In 2 cases, where PFOC tamponade lasted for 2 weeks, under the second stage of the intervention (replacement with silicone oil or gas-air mixture) negative manifestations were identified in the form of PFOC in the vitreal cavity. Based on the results of the study it can be concluded that the use of PFOC as an intraoperative guide in surgical treatment of severe progressive forms of PH is an effective method which greatly facilitates the key stages of intervention, enhances safety and assists in stabilization of the pathological process, helping to achieve the proper anatomical proportions of the eyeball. Short-term tamponade with PFOC is advisable in cases of retinal ruptures, contributing to their effective blocking by laser photocoagulation and provides attachment of the retina without the use of silicone oil tamponade. A longer stay of PFOC in vitreal cavity is impractical due to intensification of the inflammation and ineffectiveness of vitreal intervention.

Key words: retinopathy of prematurity, vitreous surgery, perfluororganic compounds (PFOC)

References

1. Baranov A.V., Troyanovskij R.L., "Surgical treatment of late-stage retinopathy of prematurity - the last chance to see. Analysis of anatomical results." *Vestnik oftalmologii* 4 (2012): 12-25.
2. Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., "Air vitrectomy in the surgical treatment of retinopathy of prematurity." *Oftalmokhirurgiya* 3 (2015): 32-36.
3. Tereshchenko A.V., Belyj YU.A., Panamareva S.V., "Tactics of retinal detachment surgery in case of progression of retinopathy of prematurity after laser treatment." *Byulleten SO RAMN* 1 (2015): 28-32.
4. Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Trifanenkova I.G. et al. "Early vitreoretinal surgery of rear aggressive retinopathy of prematurity." *Oftalmokhirurgiya* 1 (2007): 42-46.
5. Azuma N., Ito M., Yokoi T. et al. "Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity." *JAMA Ophthalmol.* 10 (2013): 1309-13.
6. Bottoni F., Bailo G., Arpa P. et al. "Management of giant retinal tears using perfluorodecalin as a postoperative short-term vitreoretinal tamponade: a long-term follow-up study." *Ophthalmic Surg.* 6 (1994): 365-73.
7. Chang S., Ozmer E., Zimmerman N. "Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy." *American Journal of Ophthalmology* 6 (1988): 668-74.

8. Cohen Y., Dubois L., Elmaleh C. "Retinal hole as a complication of long-standing subretinal perfluorocarbon liquid." *Retina* 7 (2006): 843-44.
9. Devenyi R. "Perfluorocarbon liquid as a surgical adjunct in the surgical repair of stage V retinopathy of prematurity." *Br J Ophthalmol.* 4 (1993): 258.
10. Devenyi R. "The use of perfluorocarbon liquid in the surgical repair of stage 5 retinopathy of prematurity." *Can J Ophthalmol.* 6 (1993): P. 294-95.
11. Haidt S., Clark L., Ginsberg J. "Liquid perfluorocarbon replacement in the eye." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1982. Vol. 22. Article. 233.
12. Imaizumi A., Kusaka S., Noguchi H. et al. "Efficacy of short-term postoperative perfluoro-n-octane tamponade for pediatric complex retinal detachment." *Am J Ophthalmol.* 2 (2014): 384-89.
13. Jousseaume A., Wong D. "The concept of heavy tamponades – chances and limitations." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 9 (2008): 1217-24.
14. Kychenthal A., Dorta P. "25-gauge lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity." *Retina* 3 (2008): 65-8.
15. Lambrou F., Burke J., Aaberg T. "Effect of silicone oil on experimental traction retinal detachment." *Arch Ophthalmol.* 9 (1987): 1269-72.
16. Micelli Ferrari T., Furino C., Lorusso V. et al. "Three-port lens-sparing vitrectomy for aggressive posterior retinopathy of prematurity: early surgery before tractional retinal detachment appearance." *Eur J Ophthalmol.* 5 (2007): 785-89.
17. Millsap C., Peyman G., Ma P., Greve M. "The surgical management of retinopathy of prematurity using a perfluorocarbon liquid." *Int Ophthalmol.* 2 (1994): 97-100.
18. Nishina S., Yokoi T., Yokoi T. et al. "Effect of early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity detected by fundus fluorescein angiography." *Ophthalmology.* 12 (2009): 2442-7.
19. Sakurai E., Ogura Y. "Removal of residual subfoveal perfluoro-n-octane liquid." *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 7 (2007): 1063-64.
20. Singh R., Reddy D., Barkmeier A. et al. "Long-term visual outcomes following lens-sparing vitrectomy for retinopathy of prematurity." *Br J Ophthalmol.* 11 (2012): 1395-8.
21. Sirimaharaj M., Balachandran C., Chan W. et al. "Vitrectomy with short term postoperative tamponade using perfluorocarbon liquid for giant retinal tears." *Br J Ophthalmol.* 9 (2005): 1176-79.
22. Sparrow J., Ortiz R., MacLeish P., Chang S. "Fibroblast behavior at aqueous interfaces with perfluorocarbon, silicone, and fluorosilicone liquids." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 4 (1990): 638-46.
23. Tereschenko A.V., Belyi I.A., Sidorova Yu.A., Trifanenkova I.G. "Early Vitrectomy for Aggressive Posterior Retinopathy of Prematurity." *Ophthalmic Res.* 1 (2015): 46.
24. Yu Q., Liu K., Su L. et al. "Perfluorocarbon liquid: its application in vitreoretinal surgery and related ocular inflammation." *Biomed Res Int.* 2014. Article ID 250323. 6 p.
25. Zimmerman N., Faris D. "The use of N-perfluorocarbon amines in complicated retinal detachments." *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 1984. Vol. 25. Article. 258.

Анализ функционального состояния миокарда у больных нейроциркуляторной астенией с гиперхолестеринемией по данным дисперсионного картирования электрокардиограммы

Есина Е. Ю.

к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; E-mail: elena.esina62@mail.ru

Лютлов В. В.

д.м.н., начальник госпиталя, 442 Окружной военный клинический госпиталь Ленинградского военного округа; E-mail: oklinik@yandex.ru

Цыган В. Н.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой паталогической физиологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург; E-mail: vmeda-na@mail.ru

В статье сообщается о доклинических изменениях функционального состояния миокарда у больных нейроциркуляторной астенией мужского пола с гиперхолестеринемией по данным дисперсионного картирования электрокардиограммы.

Ключевые слова: нейроциркуляторная астенция, гиперхолестеринемия, дисперсионное картирование ЭКГ

Введение

В настоящее время нейроциркуляторная астенция (НЦА) встречается у 32%-38% населения, преимущественно у людей молодого трудоспособного возраста [4,5]. Распространенность факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и прежде всего, гиперхолестеринемии среди больных НЦА изучена недостаточно. Доказана положительная ассоциация атеросклеротических изменений сосудов у лиц молодого возраста с индексом массы тела (ИМТ), систолическим артериальным давлением (САД), диастолическим артериальным давлением (ДАД), уровнем общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) [7,8,9,10,11]. Также при исследовании (NHANES) было выяснено, что высокий уровень ХС-ЛНП имели 65% молодых взрослых с заболеваниями коронарных сосудов сердца, 26% – с двумя и более ФР ССЗ, 12% – с одним ФР ССЗ и 7% – без ФР ССЗ [8]. Следовательно, изучение распространенности гиперхолестеринемии у больных НЦА является актуальной проблемой. В настоящее время остается не изученным вопрос об особенностях функционального состояния миокарда у больных НЦА с гиперхолестеринемией, знание которого поможет выявить вклад функционального компонента при НЦА в развитие структурных нарушений. Решить этот вопрос поможет применение нагрузочных проб. Проба с физической нагрузкой (ФН) основана на том, что физическая нагрузка вызывает

функциональное напряжение всех адаптивных систем организма – сердечно-сосудистой, эндокринной, системы внешнего и тканевого дыхания, газообмена и т.д. Фактором, взаимосвязывающим перечисленные выше системы, является обеспечение адекватного физическому напряжению потребления организмом кислорода. Чем выше уровень потребления кислорода в процессе нагрузки, тем значительнее резервные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС). Но с другой стороны, неадекватное предъявляемой нагрузке увеличение потребления кислорода миокардом отражает неполноценность регуляторных систем организма. Нам представляется важным обследовать больных НЦА лиц мужского пола с гиперхолестеринемией с применением пробы с ФН с использованием метода дисперсионного картирования (ДК) электрокардиограммы (ЭКГ).

Метод ДК ЭКГ основан на компьютерном формировании карты электрических микроальтернаций ЭКГ – сигнала, отнесенного к определенным камерам сердца (два предсердия, два желудочка) и предназначен для выявления скрытых начальных патологических изменений миокарда ишемического характера.

Метод ДК ЭКГ регистрирует низкоамплитудные изменения ЭКГ-сигнала в последовательных сердечных сокращениях, проявляющихся в незаметных случайных колебаниях линии ЭКГ на однотипных участках записи ЭКГ, недоступных для интерпретации стандартной ЭКГ [3,4]. Эти низкоамплитудные аperiодические осцилляции интегрально отражают электрофизиологическое состояние миллионов кардиомиоцитов. Такая информация, невидимая на стандартной ЭКГ и недоступная для исследования стандартными технологиями анализа ЭКГ-сигнала, важна для интегративной оценки доклинического состояния сердца [2,3,4].

Таким образом, нам представляется целесообразным обследовать больных НЦА лиц мужского пола с гиперхолестеринемией во время пробы с ФН с использованием метода ДК ЭКГ, позволяющего получить недоступную для стандартных технологий обработки ЭКГ-сигнала информацию, позволяющую определить особенности функционального состояния миокарда у больных НЦА с ФР ССЗ.

Целью исследования является изучение функционального состояния миокарда по данным дисперсионного картирования ЭКГ, показателей гемодинамики и ЭКГ у больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией.

Задачи исследования

1. Определить распространенность гиперхолестеринемии у больных НЦА мужского пола.

2. Провести анализ функционального состояния миокарда у больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией по данным дисперсионного картирования ЭКГ во время пробы с физической нагрузкой.
3. Провести анализ показателей гемодинамики у больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией во время пробы с физической нагрузкой.
4. Провести анализ показателей ЭКГ у больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией во время пробы с физической нагрузкой.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 419 студентов лечебного и педиатрического факультетов, обучавшихся в ВГМА им. Н.Н. Бурденко в период с 2011 по 2015 год. Среди них – 310 девушек (возраст $22,5 \pm 1,5$ лет) и 109 юношей (возраст $22,8 \pm 0,1$ лет).

На первом этапе после проведения первичной диагностики было выделено 259 больных НЦА (возраст $22,5 \pm 1,2$ лет), среди них – 58 молодых лиц мужского пола (возраст $22,9 \pm 1,6$ лет) и 201 больная женского пола (возраст $22,7 \pm 1,6$ лет). Для постановки диагноза НЦА были использованы диагностические признаки [6]. Критериями включения в исследование были: личное согласие респондентов на прохождение всех этапов исследования, случайный характер включения в исследование. Критериями исключения: наличие острого заболевания на момент обследования, других хронических соматических заболеваний, черепно-мозговой травмы в анамнезе, беременности, кормления грудью, отказ от участия в исследовании. На втором этапе, среди больных НЦА лиц мужского пола, было выделено 6 (33 %) больных НЦА мужского пола с общим ХС ≥ 5 ммоль/л, которые вошли в первую группу и – 13 (68 %) больных НЦА мужского пола с общим ХС < 5 ммоль/л, которые составили вторую группу. Среди здоровых лиц мужского пола 6 (23 %) респондентов имели уровень общего ХС ≥ 5 ммоль/л, и – 20 (77 %) молодых лиц мужского пола с общим ХС < 5 ммоль/л., составивших третью и четвертую группы, соответственно. На третьем этапе респондентам проводилось дисперсионное картирование ЭКГ на приборе «Кардиовизор-06С» с оценкой «портрета сердца», интегральных показателей: «Миокард», «Ритм», «Код детализации» во время пробы с физической нагрузкой (ФН). Алгоритм проведения пробы с ФН состоял в обследовании в покое (Т1), после ФН (20 приседаний) (Т2), через 4 минуты (Т4) после ФН, с оценкой клинической реакции испытуемого на физическую нагрузку, показателей дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ, гемодинамики – АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ [3,4]. За норму принимали окраску «Портрета сердца» в зеленом цвете или с незначительными оттенками желтого, отражающую значения индикатора «Миокард» ≤ 15 % в покое и ≤ 17 % при ФН, «Ритм» от 0 до 60 %, «Код детализации» 0, а также достижение исходных значений индикатора «Миокард» через 4 минуты после ФН или его отклонение не более

1% от исходного. Интегральный индекс «Код детализации» включает 9 показателей. Значение показателей «Кода детализации» равное 0, интерпретировалось, как норма. Появление в любой группе G1 – G9 цифры, отличной от нуля, свидетельствовало о сходстве дисперсионных характеристик данного портрета в этой группе с определенной патологией (в этом случае цифра равна условному индексу патологии, который представлен в скобках). За норму принимали увеличение на пике нагрузки индексов G3, G4, G7, G9 не более, чем на 1-2 единицы каждый, и их возвращение к фоновому значению через 4 минуты [3,4]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение

Распространенность гиперхолестеринемии среди больных НЦА лиц мужского пола составила 33%.

Проведен анализ показателей ДК ЭКГ во время пробы с ФН у больных НЦА мужского пола и у здоровых лиц мужского пола с гиперхолестеринемией. Результаты пробы с ФН были следующими: в Т(2) у респондентов 1, 2, 3 и 4 групп индекс «Миокард» не превысил 17 %, характеризуя отсутствие ухудшения функционального состояния миокарда после ФН (рис. 1). В Т(4) индекс «Миокард» отличался на 4% ($p < 0,05$, по t-критерию Стьюдента) от исходного значения у больных НЦА 1 группы, указывая на ухудшение функционального состояния миокарда в периоде восстановления. У респондентов 2, 3 и 4 групп индекс «Миокард» в Т(4) отличался более, чем на 1% от исходного значения, также указывая на ухудшение функционального состояния миокарда в периоде восстановления, однако менее выраженное (Рис. 1).

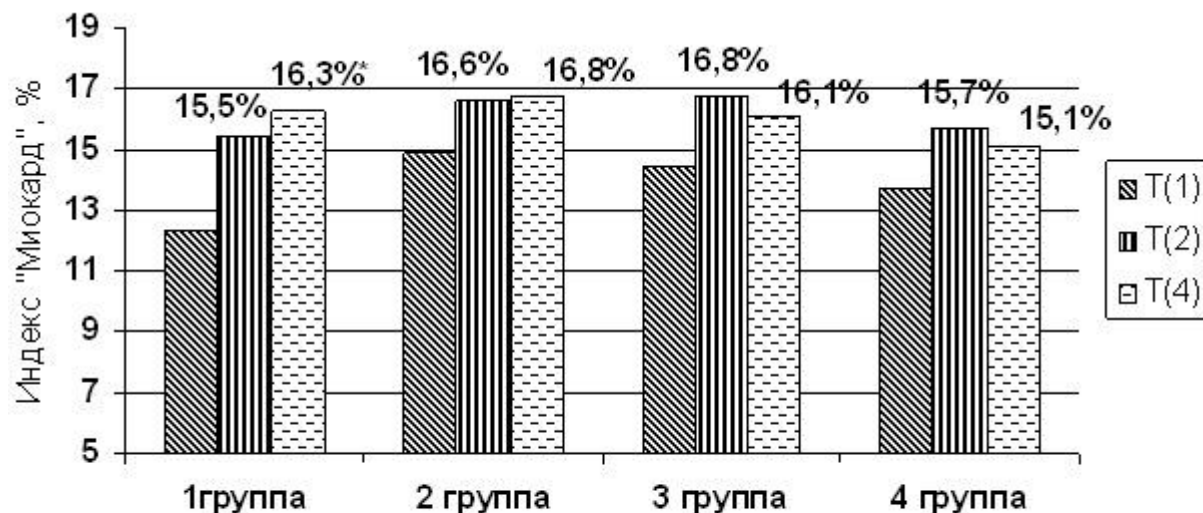
Проведен анализ показателей гемодинамики во время пробы с ФН у больных НЦА мужского пола и у здоровых лиц мужского пола с уровнем общего ХС > 5 ммоль/л.

В Т(2) у больных НЦА мужского пола 1 группы с уровнем общего ХС > 5 ммоль/л, ЧСС увеличилась до $91,6 \pm 6,0$ уд/мин (18,1%) ($p < 0,001$) (по t-критерию Стьюдента), САД – до $180,3 \pm 10,0$ мм рт ст (17,4 %) ($p < 0,05$), (по t-критерию Стьюдента), ДАД – до $110,0 \pm 10,1$ мм рт ст (8,2 %) ($p > 0,05$), характеризуя гипертонический тип реакции ССС на ФН (рис. 2). В Т(2) у здоровых молодых лиц мужского пола 3 группы с уровнем общего ХС > 5 ммоль/л ЧСС увеличилась до $83 \pm 13,6$ уд/мин (27,2 %) ($p < 0,05$), САД – до $166,6 \pm 29,4$ мм рт ст (25,7 %) ($p < 0,05$), ДАД – до $93,3 \pm 10,1$ мм рт ст (1,8 %) ($p > 0,05$), характеризуя гипертонический тип реакции ССС на ФН (Рис. 2).

У всех обследуемых индикатор «Ритм» во время пробы с ФН находился в пределах нормальных величин, не превышая 50%. Медиана индикаторов «Код детализации» G1-G9

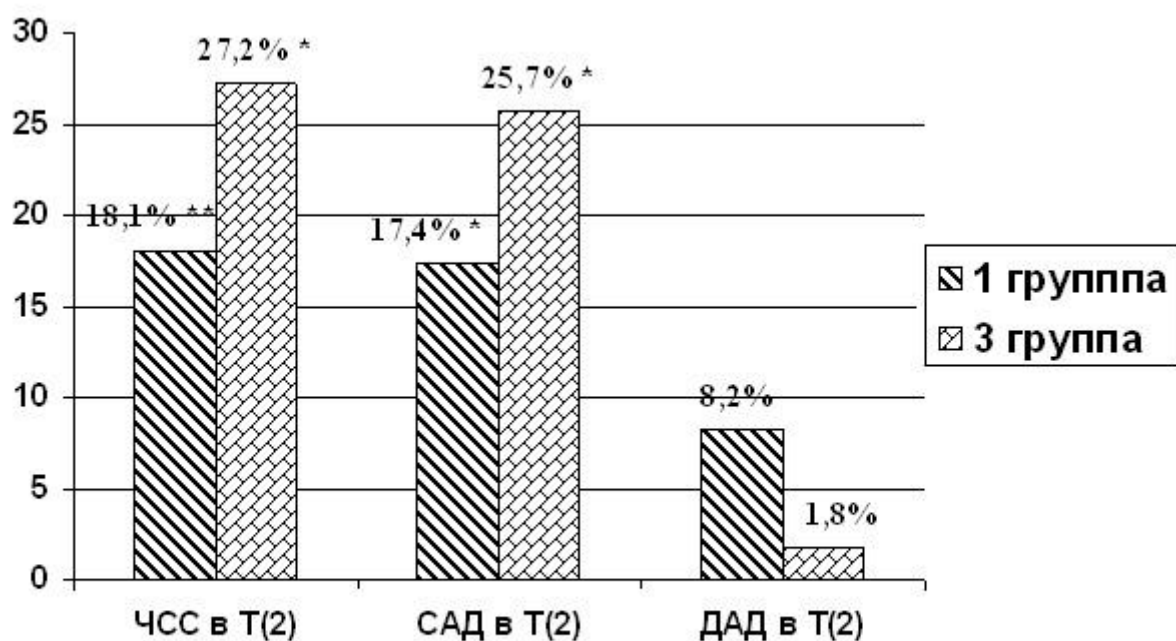
была равна 0 и совпадала с нормой в 70% случаев. Только 30% всех обследованных имели отклонения от нормы.

Рисунок 1. Динамика индекса «Миокард» у больных НЦА и здоровых лиц мужского пола с учетом уровня общего ХС во время пробы с физической нагрузкой.



* - $p < 0,05$ при сравнении значения индекса «Миокард» в T(1) и T(4) у больных 1 группы (по t-критерию Стьюдента)

Рисунок 2. Динамика ЧСС, САД и ДАД в T(2) у респондентов 1 и 3 групп с гиперхолестеринемией.



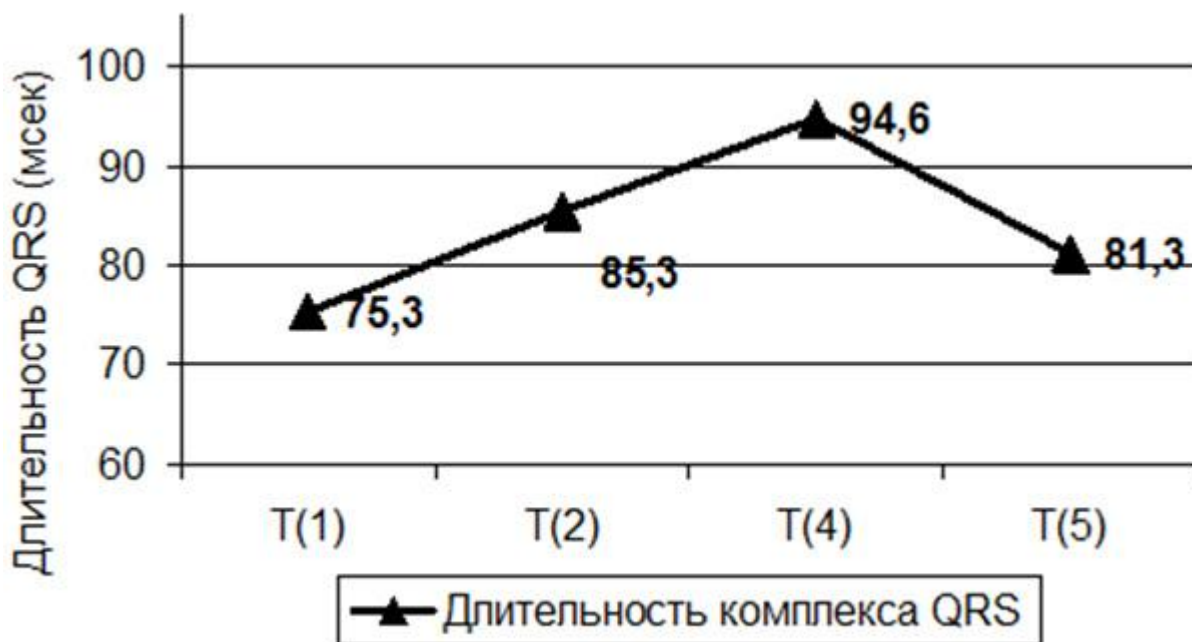
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ (по t-критерию Стьюдента)

Проведен анализ показателей ЭКГ во время пробы с ФН у больных НЦА мужского пола с уровнем общего ХС ≥ 5 ммоль/л и у здоровых лиц мужского пола с гиперхолестеринемией. Значения амплитуды зубца Р, длительность интервала PQ во время пробы с ФН у обследуемых с данным ФР ССЗ колебались в пределах нормальных величин. Длительность комплекса QRS у респондентов 3 и 4 групп колебалась в пределах нормальных величин.

В Т(2) у больных НЦА мужского пола с уровнем общего ХС ≥ 5 ммоль/л амплитуда зубца Т снизилась до $0,28 \pm 0,2$ мВ (-30 %) ($p < 0,05$), у здоровых лиц мужского пола с исследуемым ФР повысилась до $0,4 \pm 0,1$ мВ (21,2 %) ($p > 0,05$), у здоровых лиц мужского пола без изучаемого ФР не изменилась - $0,3 \pm 0,2$ мВ (0 %) ($p > 0,05$). В Т(4) амплитуда зубца Т у молодых лиц мужского пола с изучаемым ФР 1, 3 и 4 групп составила $0,32 \pm 0,2$ мВ (-20 %) ($p > 0,05$), $0,27 \pm 0,1$ мВ (-18,1 %) ($p > 0,05$) и $0,3 \pm 0,1$ мВ (0 %) ($p > 0,05$), соответственно.

В Т(2) длительность комплекса QRS у больных НЦА молодых лиц мужского пола 1 группы с уровнем общего ХС ≥ 5 ммоль/л увеличилась на 10 мсек ($p > 0,05$), в Т(4) – на 19,3 мсек ($p > 0,05$), в Т(5) – отличалась от исходного значения на 6 мсек (Рис. 3).

Рисунок 3. Длительность комплекса QRS у больных НЦА молодых лиц мужского пола 1 группы с уровнем общего ХС ≥ 5 ммоль/л.



Обсуждение

В структуре ССЗ у лиц молодого возраста вегетативные расстройства сердечной деятельности занимают первое место и составляют 75% [1]. Исследования последних лет продемонстрировали нарушение регуляции тонуса сосудистой стенки у больных НЦА в результате дисбаланса вегетативной нервной системы, проявляющееся в изменении соотношения между вазоактивными веществами, синтезируемыми эндотелием. Следствием этого процесса является постепенно возникающее со временем нарушение процессов вазодилатации сосудистой стенки, формируется склонность к вазоконстрикции, запускается рост и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, повышается выработка прокоагулянтных факторов [1]. Происходящие изменения позволяют предположить развитие у больных НЦА эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция является одним из механизмов атеросклеротического поражения артерий. Следовательно, проведенное обследование затрагивает актуальную проблему.

Проведенное обследование показало, что распространенность гиперхолестеринемии у больных НЦА мужского пола составляет 33%. Следовательно, у этих респондентов необходимо определение полного липидного профиля с целью подтверждения или исключения дислипидемии.

Анализ показателей ДК ЭКГ у здоровых лиц молодого возраста мужского пола с гиперхолестеринемией и у лиц молодого возраста мужского пола больных НЦА с гиперхолестеринемией во время пробы с ФН выявил ухудшение функционального состояния миокарда, более выраженное у молодых мужчин, больных НЦА. Патологические изменения ЭКГ, зарегистрированные нами у больных НЦА лиц мужского пола с гиперхолестеринемией во время пробы с ФН, являются признаками либо скрытого поражения миокарда, либо выраженных функциональных расстройств, генез которых требует уточнения. На основании протокола обследования, больные НЦА и здоровые лица мужского пола с гиперхолестеринемией, с преходящими функциональными изменениями миокарда, зарегистрированными с использованием метода ДК ЭКГ во время пробы с ФН, должны быть направлены к кардиологу для выяснения причины отклонений и дальнейшего обследования.

Заключение

С учетом проведенного обследования, можно сделать следующие выводы:

1. Распространенность гиперхолестеринемии у больных НЦА мужского пола составила 33%.

2. У больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией по данным дисперсионного картирования ЭКГ во время пробы с физической нагрузкой, а именно через 4 мин. после ФН были зарегистрированы преходящие функциональные изменения миокарда.
3. У больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией во время пробы с физической нагрузкой был зарегистрирован гипертонический тип реакции ССС на ФН.
4. У больных НЦА мужского пола с гиперхолестеринемией во время пробы с ФН было зарегистрировано увеличение длительности QRS, через 4 мин после ФН и снижение амплитуды зубца Т.

Необходимы новые исследования для выявления распространенности и структуры ФР ССЗ у больных НЦА, определения механизма действия ФР ССЗ на функциональное состояние миокарда с помощью новейших методов функциональной диагностики для оптимизации тактики диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у этой группы больных.

Личный вклад автора

С учетом обзора литературных данных, автором определены цели и задачи научной работы, составлен протокол обследования лиц молодого возраста, разработан дизайн исследования. Автором проводилось обследование лиц молодого возраста на кафедре поликлинической терапии и общей врачебной практики ВГМА им. Н.Н. Бурденко, которое включало: выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, общеклиническое обследование, проведение двух функциональных проб – с физической нагрузкой и активной ортоклиностатической, с регистрацией параметров дисперсионного картирования ЭКГ, показателей гемодинамики, ЭКГ и вариабельности ритма сердца. Полученные результаты систематизированы и внесены в электронную базу данных, выполнена статистическая обработка материала. Полученные результаты проанализированы, обсуждены, сопоставлены с литературными данными, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

Список литературы

1. Булгаков М.С. Роль оксидативного стресса в регуляции периферического кровообращения у больных с нейроциркуляторной астенией Д: автореф. дис. ...к-та мед. наук / М.С. Булгаков; Москва. мед. акад. постдиплом. образования. – Москва, 2015. – 24 с.

2. Есина Е.Ю. Донозологические изменения показателей дисперсионного картирования ЭКГ у студентов медицинского вуза с избыточной массой тела и ожирением / Е.Ю. Есина, А.А. Зуйкова // Донозоология и здоровый образ жизни. –2013. –№2. – С. 24-28.
3. Иванов Г.Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика / Г.Г. Иванов, А.С. Сула. – Москва: Техносфера, 2009. –192с.
4. Иванов Г.Г. Метод дисперсионного картирования ЭКГ в клинической практике / Г.Г. Иванов, А.С. Сула. – Москва, 2008. – 42с.
5. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232с.
6. Маколкин В.И. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике / В.И. Маколкин, С.А. Абакумов. – Москва: Медицина, 1985. – 192с.
7. Bassiony H.S. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. / H.S Bassiony, S Glasgow, C.K. Zarins // J Vasc. Surg. – 1994. – Vol.19. – P. 426-434.
8. Kuklina E.V. Prevalence of coronary heart disease risk factors and screening for high cholesterol levels among young adults. United States, 1999-2006 / E.V. Kuklina, P.W. Yoon, N.L. Keenan // Ann. Fam. Med. –2010. –Vol. 8, N 4. –P. 327-333.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III):final report// Circulation.– 2002. –Vol. 106, N 25. –P. 3143-3421.
10. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study / M.J. Pletcher [et al.] // Ann. Intern. Med.– 2010. –Vol. 153, N3. – P. 137-146.
11. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group Comparison of coronary heart disease risk factors in autopsied young adults from the PDAY Study with living young adults from the CARDIA study / C.A. Mc Mahan [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2007; Vol. 16. – P. 151-158.

Analysis of the functional state of the myocardium in patients with neurocirculatory asthenia with hypercholesterolemia according of the electrocardiogram dispersion mapping

Esina E. Y.

PhD, assistant professor of outpatient therapy and general practice, Voronezh H.H. Burdenko State Medical university, Voronezh, Russia; E-mail: elena.esina62@mail.ru

Lutov V. V.

Doctor of Medicine, Commandant, 442 District Military Clinical Hospital, Leningrad Military District, St. Petersburg, Russia; E-mail: oklinikg@yandex.ru

Tsygan V. N.

Doctor of Medicine, professor, Head, Chair of Pathological Physiology, Military Medical Academy named after SM Kirov, St. Petersburg, Russia; E-mail: vmeda-na@mil.ru

The article is reported on preclinical changes in the functional state of the myocardium in patients with neurocirculatory asthenia males with hypercholesterolemia according to the electrocardiogram dispersion mapping.

Keywords: neurocirculatory asthenia, hypercholesterolemia, dispersion mapping ECG

References

1. Bulgakov M.S. The role of oxidative stress in the regulation of peripheral circulation in patients with neuro asthenia. PhD Thesis. Moscow, 2015. Print.
2. Esina E. Y, "Prenosological change indicators in ECG dispersion charting among the medical school students with overweight and obesity." *Donozologiya i zdorovyj obraz zhizni* 2 (2013): 24-28.
3. Ivanov G.G. ECG dispersion mapping: the theoretical foundations and clinical practice. Moscow: Tekhnosfera, 2009. Print.
4. Ivanov G.G. The method of ECG dispersion mapping in clinical practice. Moscow, 2009. Print.
5. Cardiology: national guidelines. Belenkov Yu.N., Oganov R.G., Editors. Moscow: GEHOTAR-Media, 2009. Print.
6. Makolkin V.I. Cardiopsychoneurosis in therapeutic practice. Moscow: Medicina, 1985. Print.
7. Bassiony H.S. et al. Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc. Surg.* 19 (1994): 426-34.
8. Kuklina E.V. et al. Prevalence of coronary heart disease risk factors and screening for high cholesterol levels among young adults. United States, 1999-2006. *Ann. Fam. Med.* 4 (2010): 327-33.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. Vol. 106, No 25 (2002): 3143-421.
10. Pletcher M.J. et al. Nonoptimal lipids commonly present in young adults and coronary calcium later in life: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Ann. Intern. Med.* – 3 (2010): 137-46.
11. Mc Mahan C.A. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group Comparison of coronary heart disease risk factors in autopsied young adults from the PDAY Study with living young adults from the CARDIA study. *Cardiovasc. Pathol.* 16 (2007): 151-8.

Оценка состояния фильтрационных подушек после введения ранибизумаба в послеоперационном периоде синустрабекулэктомии

Мамиконян В. Р.

д.м.н., профессор, директор¹

Мазурова Ю. В.

к.м.н., заведующая хирургическим отделением¹

Петров С. Ю.

к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела глаукомы¹

Сафонова Д. М.

врач-офтальмолог, аспирант¹

Сорокин А. С.

к.э.н., доцент^{2,3}

¹ – ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Россолимо ул., 11 А, Б, 119021 Москва, Российская Федерация.

² – ФГБОУ ВО Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, кафедра математической статистики и эконометрики, 113054, Москва, Стремянный пер., 36.

³ – Московский финансово-промышленный университет «Синергия», кафедра Бизнес-статистики, 125190, Ленинградский проспект, 80.

Для контактов: Петров Сергей Юрьевич, post@glaucomajournal.ru

Авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи. Конфликт интересов: отсутствует.

Аннотация

ЦЕЛЬ. Изучить динамику состояния фильтрационных подушек (ФП) после субконъюнктивального введения ранибизумаба в послеоперационном периоде синустрабекулэктомии.

МЕТОДЫ. 90 пациентов (90 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой после проведения синустрабекулэктомии были рандомизированы в 3 группы по 30 человек: в группу введения 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба в область ФП на 2 сутки после операции, на 7 сутки и группу контроля без проведения дополнительных инъекций.

В послеоперационном периоде (1 сутки, 1, 2 неделя, 1, 3, 6 и 12 месяц от даты инъекции в группах введения препарата и от даты операции – в контрольной группе) проводилась тонометрия и оценка динамики характеристик фильтрационных подушек по Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек (WBCS) по следующим показателям: степень васкуляризации конъюнктивы, количество штопорообразно извитых сосудов, степень инкапсуляции, наличие конъюнктивальных микрокист. Степень показателя гиперемии фильтрационных подушек оценивали с помощью компьютерной программы «Гиперемия-3». Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При введении ранибизумаба на 2 сутки после вмешательства компенсация внутриглазного давления при расчете по индивидуальной шкале с учетом буферного диапазона без дополнительной

гипотензивной терапии наблюдалась на 16% чаще, чем в группе контроля, а с учетом гипотензивной терапии – на 13%. Компенсации ВГД при введении ранибизумаба на 7 сутки после вмешательства без дополнительной гипотензивной терапии в сравнении с группой контроля отмечалась чаще на 6%. При необходимости назначения гипотензивной терапии, частота компенсации в обеих группах была одинаковой.

Динамика показателей оценки фильтрационных подушек по все критериям WBCS, а также по степени гиперемии ФП была схожей: средние значения у пациентов с инъекцией на 2 или 7 сутки были выше, чем в контрольной группе. Сравнительная оценка характеристик фильтрационных подушек между группами с введением ранибизумаба на 2 и 7 сутки выявила различия по степени васкуляризации конъюнктивы и выраженности штопорообразных сосудов ($p<0,001$), а также степени инкапсуляции ($p=0,03$) с преимуществом группы с ранним введением препарата.

Динамика суммарного индекса Вюрцбургской шкалы повторяла общую тенденцию: на 1 неделе усредненная разница в показателях между группами составляла 1,47 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 1,0 балл. На 2 неделе – 1,67 и 1,37, к 1 месяцу – 0,73 и 0,70, к 3 месяцам – 0,4 в обеих группах, после 6 месяца разница ожидаемо снижалась до 0,47 и 0,27 баллов и к концу срока наблюдения составляет 0,87 и 0,44.

Анализ индекса гиперемии зоны фильтрации продемонстрировал существенное снижение степени гиперемии фильтрационных подушек после инъекции ранибизумаба, начиная с первых дней после введения, достигая 20% разницы с контрольной группой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Субконъюнктивальное введение ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг) в область фильтрационной подушки позволяет ускорить нормализацию основных характеристик фильтрационных подушек и снизить степень послеоперационной гиперемии в сравнении с контрольной группой в течение 1 года после вмешательства. Более раннее введение ранибизумаба продемонстрировало ряд преимуществ в сравнении с инъекцией на 7 сутки по характеристикам фильтрационной зоны.

Ключевые слова: глаукома, трабекулэктомия, избыточное рубцевание, ингибиторы VEGF, ранибизумаб, фильтрационная подушка, Вюрцбургская клиничко-морфологическая классификация

Согласно IV изданию европейского глаукомного руководства, послеоперационное рубцевание путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) является одним из ключевых факторов, определяющих успех фильтрующей хирургии в отдаленном периоде [6]. Для достижения желаемого уровня внутриглазного давления (ВГД) и продления послеоперационного гипотензивного эффекта нередко возникает необходимость регулирования процесса заживления раны. Рубцевание тканей – физиологический ответ организма, направленный на восстановление тканевой структуры и функций посредством ряда взаимосвязанных клеточных процессов. Хирургическая травма конъюнктивы, эписклеры, склеры и радужки способствует проникновению белков плазмы крови в зону фильтрации ВГЖ, запуску каскада реакций свертывания и активации комплемента [19]. Тромбоциты встраиваются в сеть фибриновых волокон, образуя тромб, формирование которого обеспечивает гемостаз и предоставляет временную основу для миграции воспалительных клеток и фибробластов – эффекторных клеток образования субконъюнктивального рубца [4,5]. За последние 15 лет сделан существенный шаг вперед в понимании процессов заживления раны на молекулярном уровне. Благодаря этому появилась возможность контролировать эти процессы посредством терапевтических стратегий, «мишенью» для которых служат белки и клетки.

Считается, что ключевую роль в рубцевании различных тканей играют три фактора роста: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). В последние годы наблюдается повышение интереса к VEGF, что связано с его доказанной ролью в патогенезе экссудативной возрастной макулодистрофии. Wong J. (1994) изучил влияние трех ингибиторов ангиогенеза на пролиферацию и миграцию фибробластов и выяснил, что они существенно подавляют оба процесса, что заставило обратить внимание на эффекты VEGF в антиглаукомных хирургических вмешательствах [22]. В ходе клинического исследования после фистулизирующей хирургии Hu D. показал, что при глаукоме повышается уровень VEGF по сравнению с клинически здоровыми глазами, причем даже в предоперационном периоде [8]. Кроме того, для глаукомных глаз с повышенным содержанием VEGF в предоперационном периоде характерен более высокий риск неудачного исхода хирургии, чем для глаукомных глаз с его не столь высоким содержанием [14]. Li Z. в эксперименте на кроликах продемонстрировал, что уже в первые сутки после трабекулэктомии уровень VEGF повышается и остается увеличенным до 30 дней после вмешательства по сравнению с предоперационным периодом [13]. Известно, что различные изоформы VEGF имеют разные функции: VEGF121 и VEGF165 задействованы в процессах ангиогенеза, а VEGF121 и VEGF189 ускоряют рост фибробластов. Следовательно, целевое уменьшение содержания VEGF перед хирургией глаукомы потенциально может улучшить исход операции.

В 2008 г. было проведено первое пилотное исследование D. Grewal с введением 1,25 мг бевацизумаба (0,05 мл) в полость фильтрационной подушки в конце трабекулэктомии, после чего хороший гипотензивный эффект (8-14 мм рт.ст.) наблюдался у 92% пациентов [7]. J. Jurkowska-Dudzinska сравнила действие интраоперационной аппликации 5-фторурацила с 4-кратным субконъюнктивальным введением бевацизумаба, получив более продолжительный эффект в группе с анти-VEGF препаратом [9]. Похожее исследование с однократным субконъюнктивальным введением 2,5 мг бевацизумаба было проведено N. Nilforushan, получившим схожие результаты с группой митомицина C [16]. Также, согласно исследованию E. Vanderwalle, введение 0,05 мл (1,25 мг) бевацизумаба в переднюю камеру интраоперационно существенно повысило уровень успеха и снизило необходимость проведения послеоперационного нидлинга [21].

В пилотном исследовании эффективности ранибизумаба в сочетании с митомицином C, проведенном Kahook M. (2010), в основной группе цитостатик применяли в сочетании с 0,5 мл ранибизумаба интравитреально. Лучшие результаты при оценке фильтрационных подушек (ФП) по Мурфилдской классификации показала группа с ранибизумабом в сравнении с контрольной группой монотерапии цитостатиком [10].

Прогностическую оценку гипотензивного вмешательства по характеристикам фильтрационной подушки офтальмологи начали давать задолго до Kahook M. Первую попытку классифицировать фильтрационные подушки сделал P. Kronfeld в 1949, описав 3 типа ФП в зависимости от их внешнего вида и гипотензивного эффекта: поликистозные

тонкостенные с низким ВГД, диффузные перилимбальные с низким ВГД и плоские с высоким ВГД [11,12]. В 1982 году Van Buskirk дополнил классификацию Kronfeld, описав инкапсулированные ФП как кисты теноновой капсулы [20]. Позже, применив цветное фотографирование, к этой теме в 1983 вернулись С. Migdal и R. Hitchings [15]. С этой целью авторы разработали собственную классификацию т.н. «дренажных подушек» из 6 позиций: отсутствие ФП; приподнятая ФП, наполненная жидкостью; приподнятая ФП с бледной возвышенной частью; ФП с застойными конъюнктивальными сосудами в области шва; бледная разлитая ФП; кистозная ФП. Авторы воздержались от однозначной трактовки гипотензивной эффективности выделенных типов подушек, однако, сошлись во мнении, что признаки активной сосудистой воспалительной реакции коррелируют со снижением их функциональной активности.

Shingleton описал характеристики ФП, являющиеся ранними прогностическими признаками срыва компенсации ВГД вследствие избыточного рубцевания: гиперемия, расширенные канатовидные сосуды, утолщение стенки, отграничение и увеличение высоты подушки. В качестве положительных прогностических признаков он приводит плоские разлитые подушки с низкой степенью васкуляризации и ровной гладкой поверхностью, а также наличие конъюнктивальных микроцист.

В 1997 Grehn F. (Университетская глазная клиника, г. Вюрцбург, Германия) предложил клинко-морфологическую классификацию ФП, впоследствии получившую название Вюрцбургской (Wuerzburg bleb classification score, WBCS) [17], учитывающую следующие признаки:

- 1) «Васкуляризация конъюнктивы» – степень конъюнктивальной гиперемии, развивающейся в области формирования фильтрационной подушки в послеоперационном периоде. Васкуляризация является одним из проявлений местной аутоиммунной воспалительной реакции и образуется вследствие расширения конъюнктивальных сосудов (преимущественно венозных). Избыточная конъюнктивальная васкуляризация считается прогностически неблагоприятным признаком в оценке отдаленной гипотензивной эффективности вмешательства.
- 2) «Штопорообразно извитые сосуды» (англ. corkscrew vessels) – преимущественно венозные поверхностные сосуды конъюнктивы, имеющие характерную извитость в виде штопора. Образуются в послеоперационном периоде вследствие застойных тканевых процессов. Также считаются прогностически неблагоприятным признаком.
- 3) «Инкапсуляция фильтрационной подушки» – возникновение высокой ограниченной фильтрационной подушки, имеющей плотную наружную стенку, представленную конъюнктивой, субконъюнктивой и теноновой капсулой. Образуется в случае фильтрации жидкости под тенонову оболочку вместо

конъюнктивы, вследствие развития рубцовых процессов между склерой и теноновой капсулой.

4) «Конъюнктивальные микрокисты» – не визуализируемые биомикроскопически в норме бестканевые субэпителиальные пространства в бульбарной конъюнктиве. Активное движение внутриглазной жидкости в субконъюнктиве в послеоперационном периоде предположительно приводит к ее поступлению в эти пространства, что, в свою очередь сопровождается их визуализацией в виде плотного скопления конъюнктивальных микроскопических кист. Трактруется как благоприятный признак в оценке отдаленной гипотензивной эффективности.

Во многих работах Вюрцбургская классификация используется и в настоящее время, как метод косвенной оценки перспектив гипотензивного эффекта глаукомной хирургии.

Цель исследования – изучить влияние введения ранибизумаба в фильтрационную подушку в ранние сроки после синустрабекулэктомии на гипотензивную эффективность вмешательства и состояние фильтрационных подушек.

Основанием для проведения клинического исследования с введением ранибизумаба в фильтрационную подушку явилось положительное решение Локального биомедицинского этического комитета ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН (протокол № 17 от 14.10.2013).

Материалы и методы

В 2014-2015 году на базе отдела глаукомы ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было набрано 90 пациентов (90 глаз) старшей возрастной группы (от 50 до 80 лет) для проведения первичной синустрабекулэктомии (СТЭ). Все больные имели диагноз первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и находились на гипотензивной терапии минимум 6 месяцев.

Критерии включения в группы исследования:

- установленный диагноз первичной открытоугольной глаукомы II-III стадии;
- декомпенсация ВГД на максимальном гипотензивном режиме;
- длительность инстилляций гипотензивных препаратов не более чем 5 лет;
- возраст: от 50 до 80 лет.

- Критериями исключения стали:
- офтальмохирургия в анамнезе, включая лазерные операции и введение анти-VEGF препаратов;
- наличие одного функционирующего глаза;
- вторичная или врожденная глаукома;
- местные или системные противопоказания для введения ранибизумаба (инфекции, цереброваскулярные нарушения);
- наличие сопутствующих воспалительных заболеваний.

Средний возраст пациентов составил $68,7 \pm 7,5$ лет. Среднее исходное ВГД составило $28,2 \pm 5,1$ мм рт.ст., а число применяемых препаратов до операции – $2,6 \pm 1,2$. Распределение по полу составило 38 (42%) мужчин и 52 (48%) женщин.

После включения пациенты были рандомизированы в одну из трех групп для получения сопоставимых групп по стадии нейропатии и уровню предоперационного офтальмотонуса.

Группа I (30 пациентов, 30 глаз): на 2 сутки после фистулизирующей антиглаукомной операции под местной инстилляционной анестезией раствором проксиметакаина (Алкаин, Alcon) в полость фильтрационной подушки инъецировали 0,05 мл (0,5 мг) ранибизумаба инсулиновым шприцом с иглой 27 G.

Группа II (30 пациентов, 30 глаз): инъекцию 0,5 мг ранибизумаба в полость фильтрационной подушки выполняли на 7 сутки после операции.

Группа III (30 пациентов, 30 глаз) являлась контрольной, в которой дополнительных инъекций не проводилось.

Тип исследования: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование. В исследование включался только 1 глаз одного пациента.

Исследование, оценку гипотензивной эффективности операции и статистическую обработку результатов выполняли согласно «Руководству по проведению глаукомных хирургических исследований» Всемирной глаукомной ассоциации (2009) [18].

До операции всем пациентам проводили следующие стандартные исследования: визометрию стандартным методом с использованием проектора оптометров (Reichert, США); биомикроскопию; гониоскопию; компьютерную статическую периметрию методом

порогового тестирования SITA-Standard по центральному «30-2» тесту (анализатор поля зрения Humphrey Field Analyser II 750i, Carl Zeiss Meditec, Германия) с определением стандартного отклонения (MD, dB) и паттерна стандартного отклонения (PSD, dB); ретинальную томографию (HRT) с определением площади нейроретинального пояса (rim area, мм²), объема нейроретинального пояса (rim volume, мм³) и регрессионного анализа MRA (actual/disc area, %) (ретинотомограф HRT3, Heidelberg Engineering, Германия); подсчет клеток эндотелия роговицы (количество клеток в 1 мм²) (компьютерный эндотелиальный микроскоп SP-3000 (Topcon, Япония).

Исследование ВГД проводили с помощью бесконтактного пневмотонометра (Reichert 7, США) с определением показателя тонометрии по Гольдману (IOPg) и показателя роговично-компенсированного офтальмотонуса (IOPcc). Уровень индивидуального толерантного давления (тВГД) оценивали с помощью флоуметрии – метода определения максимума индивидуальной нормы ВГД, основанного на определении величины объемного глазного кровотока.

Подробные характеристики по группам представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристика предоперационных показателей по трем исследуемым группам

	Группа I	Группа II	Группа III
Возраст (годы)	69±6	67±9	67±6
Пол (муж/жен)	15/15	7/23	16/14
Стадия нейропатии (II/III)	9/21	10/20	14/16
Степень декомпенсации ВГД (B/C)	17/13	18/12	15/15
Острота зрения	0,6±0,2	0,5±0,3	0,6±0,2
Статическая периметрия			
стандартное отклонение, MD (dB)	-11,8±4,2	-11,9±2,2	-12,5±3,4
паттерн станд. отклонения, PSD (dB)	8,6±3,3	10,0±2,8	9,9±2,9
Гейдельбергская ретинальная томография, HRT			
площадь НРП, rimarea (мм ²)	0,9±0,2	0,9±0,2	0,9±0,1
Объем НРП, rim volume (мм ³)	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
Регрессионный анализ MRA, actual/disc area (%)	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1
Пневмотонометрия (Reichert)			
по Гольдману, IOPg	26,7±5,3	25,6±4,6	26,8±5,6
роговично-компенсированное, IOPcc	28,3±5,2	27,6±4,6	28,8±5,5
Толерантное ВГД	12,8±2,1	12,1±2,1	12,3±2,0
Эндотелий роговицы (кол-во клеток в 1 мм ²)	2350±298	2241±226	2203±200

Определение компенсации достигнутого офтальмотонуса осуществляли согласно вышеуказанным нормативам соответствия стадии нейропатии (17 и 14 мм рт.ст.) [2] и

соответствию толерантному ВГД (тВГД) с учетом буферного диапазона по данным флоуметрического исследования.

Стадийность глаукомы определяли согласно классификации «Национального руководства по глаукоме» (2013) по результатам статической периметрии Humphrey Field Analyzer II [1].

При определении показаний к хирургическому лечению глаукомы руководствовались принципами «Национального руководства по глаукоме» (2013): отсутствие компенсации ВГД или невозможность достижения индивидуального «целевого» ВГД гипотензивными препаратами, невозможность выполнения методов лечения (несоблюдение рекомендаций, побочные эффекты, недоступность терапии).

При выполнении операций использовали технику модифицированной трабекулэктомии (Moorfields Eye Hospital, Великобритания) [3]. Все операции были выполнены одним хирургом. В послеоперационном периоде все больные инстиллировали фиксированную комбинацию дексаметазона и тобрамицина (Тобрадекс, Alcon) и раствор непафенака (Неванак, Alcon) по 4 раза в день в течение месяца.

Оценку характеристик фильтрационных подушек проводили согласно Вюрцбургской клинико-морфологической классификации фильтрационных подушек (Табл. 2, Рис. 1-4).

Таблица 2. Критерии оценки прогностической эффективности Вюрцбургской классификации фильтрационных подушек

Параметры	Балльная система
Васкуляризация конъюнктивы	3 – аваскулярная 2 – близкая к норме 1 – повышенная 0 – массивная
Штопорообразно извитые сосуды	3 – отсутствуют 2 – присутствуют в ½ подушки 1 – присутствуют в ⅓ подушки 0 – присутствуют по всей подушке
Инкапсуляция подушки	3 – отсутствует 2 – присутствует в ½ подушки 1 – присутствует в ⅓ подушки 0 – присутствует по всей подушке
Конъюнктивальные микрокисты	3 – присутствуют по всей подушке 2 – присутствуют латерально или медиально от склерального лоскута 1 – присутствуют только над склеральным лоскутом 0 – отсутствуют

Рис. 1. Васкуляризация конъюнктивы, близкая к норме (2 балла).

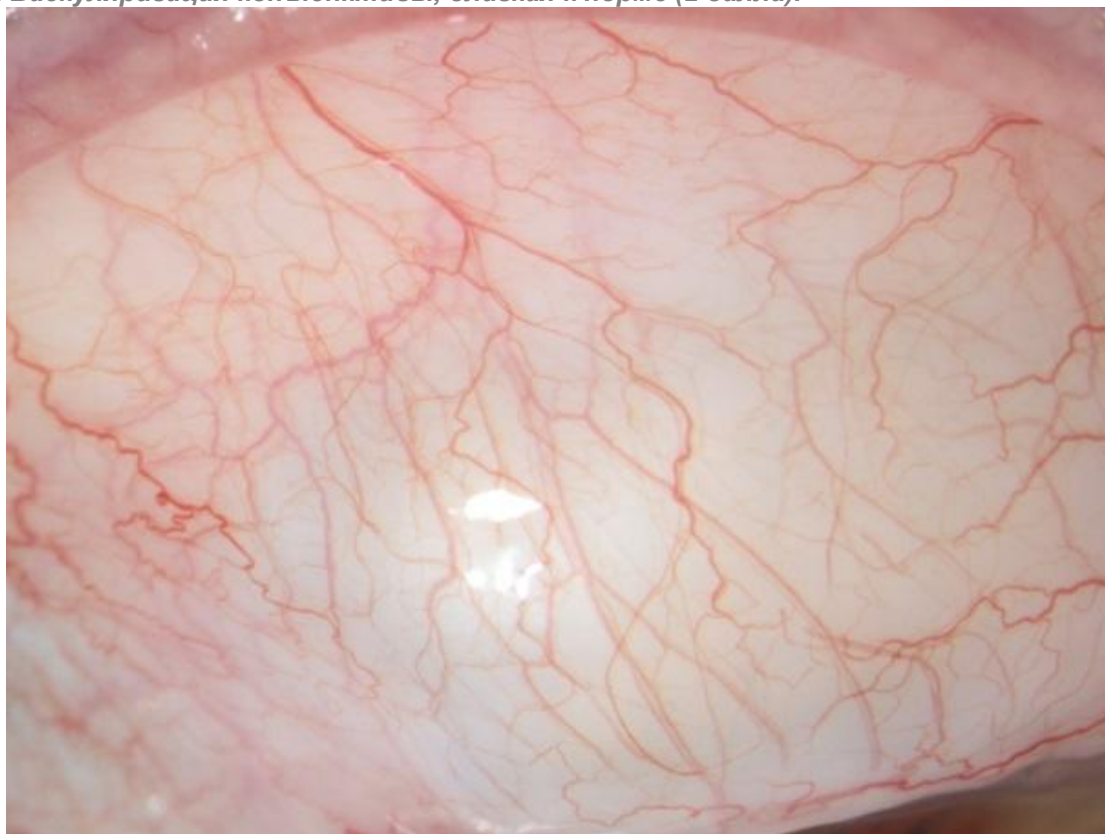


Рис. 2. Штопорообразно извитые сосуды по всей подушке (0 баллов)



Рис. 3. Инкапсуляция подушки в $\frac{1}{2}$ (2 балла).

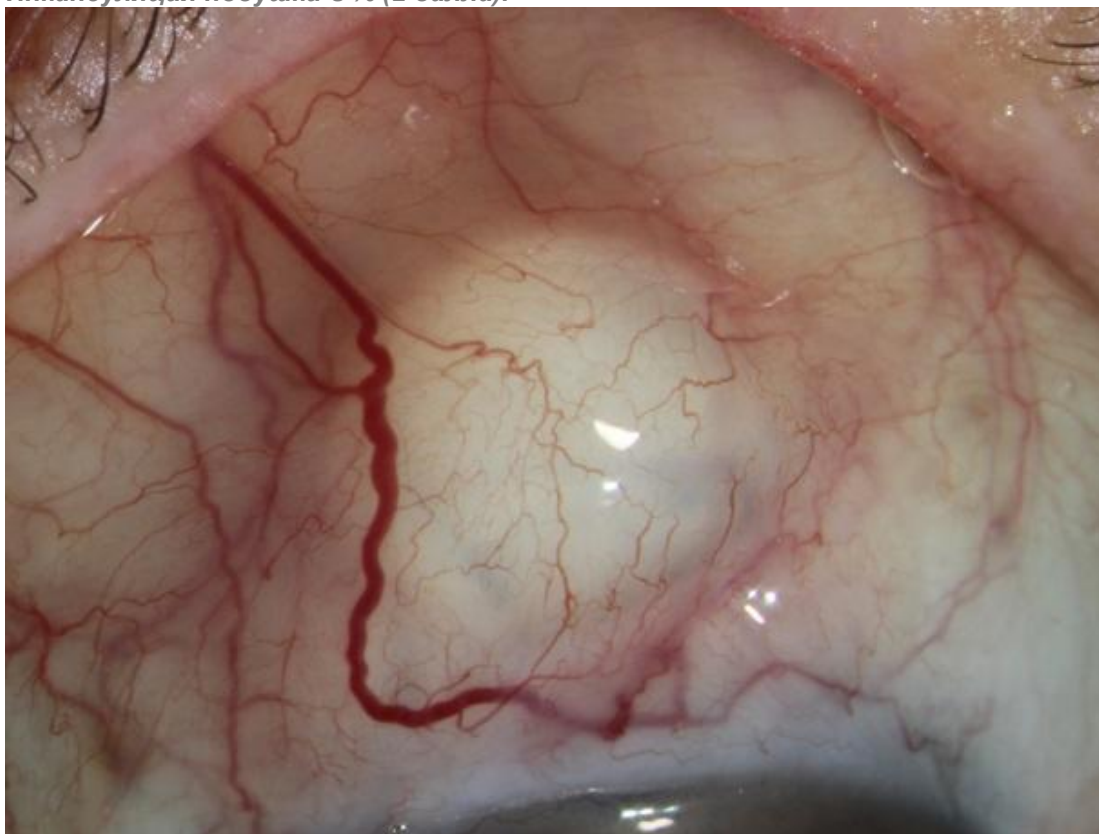
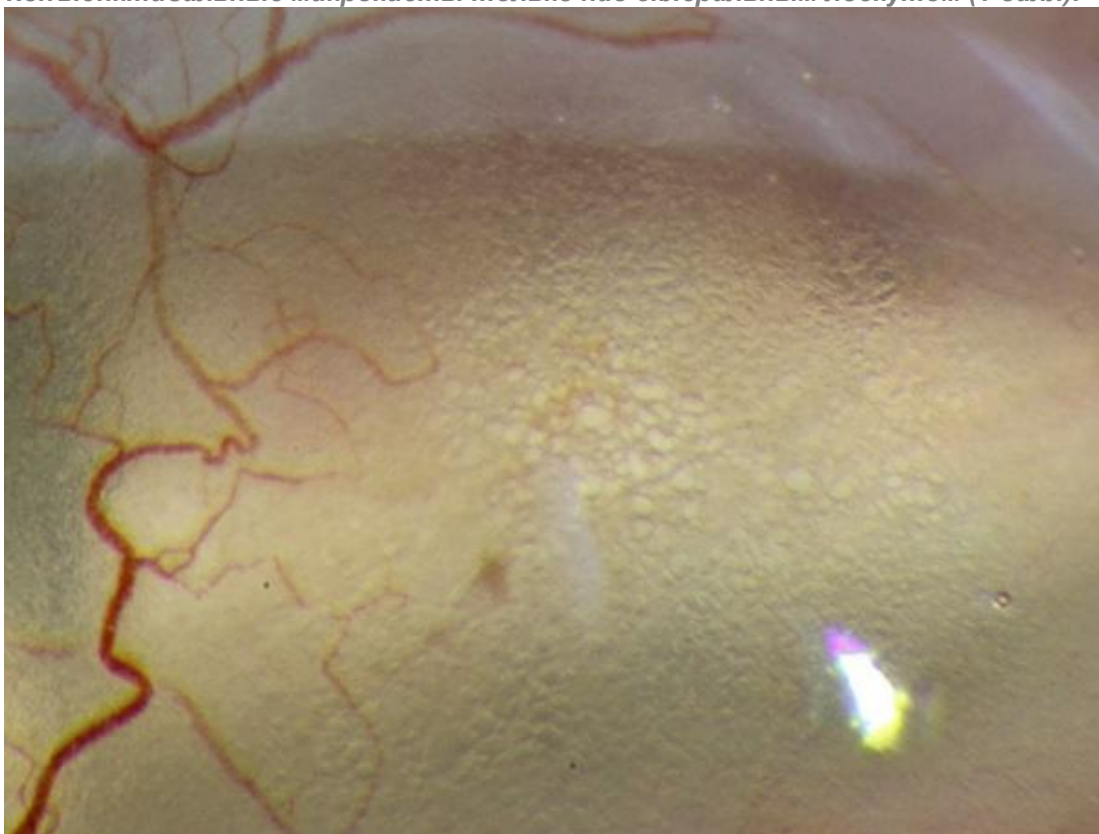


Рис. 4. Конъюнктивальные микрокисты только над склеральным лоскутом (1 балл).



Степень гиперемии фильтрационных подушек оценивали с помощью разработанной в ФГБНУ «НИИ Глазных болезней» компьютерной программы «Гиперемия-3» (номер государственной регистрации 2010610642, зарегистрирована 18.01.2010), позволяющей вычислять гиперемию, как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов (рис. 5, 6.).

Тонометрию проводили до операции и на 1 сутки после вмешательства. Далее для стандартизации оценки влияния инъекции ранибизумаба на характеристики ФИ и уровень ВГД сроки проведения тонометрии отсчитывали непосредственно от даты инъекции: от 2 суток – для 1 и 3 групп, от 7 суток – для 2 группы, т.е. на 1, 2 неделю, 1, 3, 6 и 12 месяц. Сроки были выбраны исходя из стандартов «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» Всемирной глаукомной ассоциации.

Оценку характеристик ФП проводили в те же сроки, что и тонометрию, исключая предоперационное исследование.

Комплексное обследование, включающее визометрию, периметрию и ретинальную томографию проводили до операции, спустя 6 и 12 месяцев после. Клетки заднего эпителия роговицы для выявления возможного токсического эффекта ранибизумаба подсчитывали до операции, спустя 1 неделю и 1 месяц после вмешательства.

Рис. 5. Расчет гиперемии в области, заданной вручную полигональной линией с помощью стандартного количества точек.

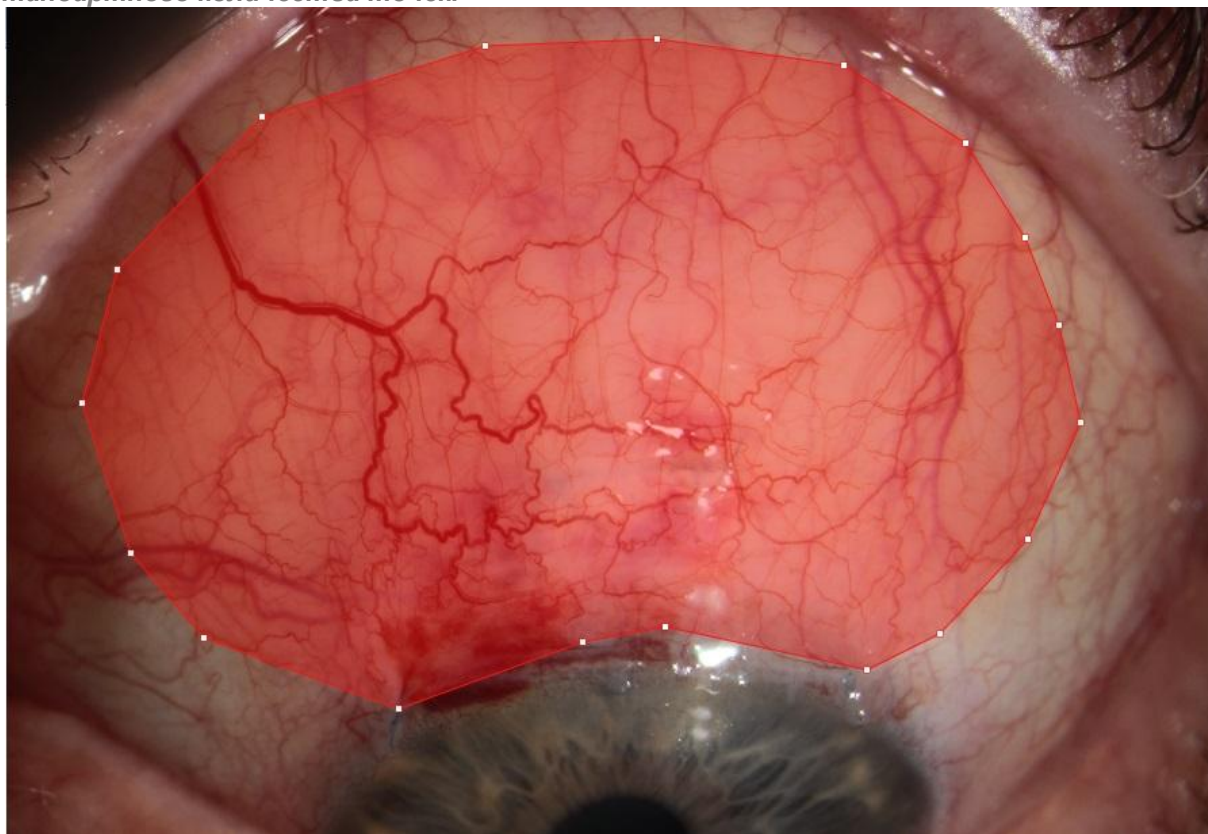


Рис. 6. Распределение значений гиперемии в заданной области с выведением усредненного коэффициента.

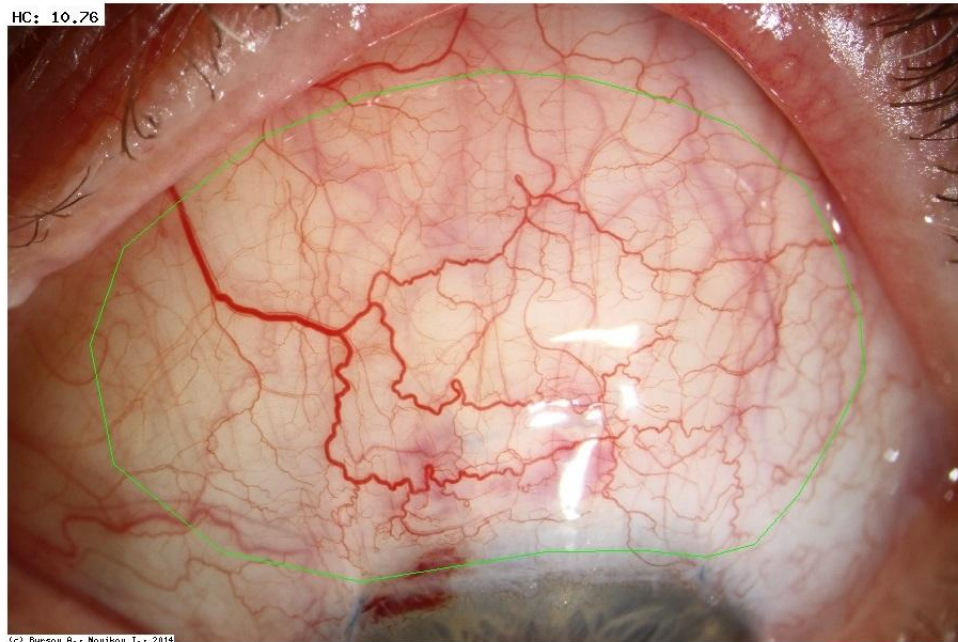
IMGan

Коэффициент гиперемии: 10.76

Распределение значений в выделенной области

0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100
44.50%	51.65%	3.56%	0.29%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

НС: 10.76



При повышении офтальмотонуса в послеоперационном периоде выше значения, соответствующего стадии нейропатии предпринимали ряд мер по его нормализации: наличие отграничения фильтрационной подушки было показанием для проведения субконъюнктивального нидлинга, при невозможности проведения нидлинга или его неэффективности возобновляли гипотензивную терапию.

Оценку эффективности хирургического вмешательства проводили согласно стандартам «Руководства по проведению глаукомных хирургических исследований» Всемирной глаукомной ассоциации с определением успеха и неудач:

1. Достижение ВГДц без дополнительной гипотензивной терапии (полный успех);
2. Достижение ВГДц на фоне дополнительной гипотензивной терапии (признанный успех);
3. Декомпенсация ВГД: превышение ВГДц, с учетом гипотензивной терапии, требующее повторной операции (неудача).

Первичными показателями успеха являлись частота полного и признанного успеха, абсолютные значения ВГД, относительное снижение ВГД по сравнению с исходным. Вторичными показателями успеха были: частота дополнительной гипотензивной терапии и нидлинга.

На этапе описательного анализа исследуемой выборки рассчитывались частотные таблицы для качественных признаков, средние значения и стандартные отклонения, минимум и максимум, квартили и межквартильный размах, а также строились гистограммы распределения и ящичковые диаграммы для количественных характеристик. Анализ описательной статистики показал однородность данных внутри групп и близость их к нормальному распределению. Поэтому описание и сравнение динамики показателей до операции и после на различных сроках проводилось с помощью параметрической статистики. Анализ значимости изменения контролируемых показателей во времени с учетом различий между I, II и контрольной группой проводился с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями. Оценка эффективности хирургии по долям успешных гипотензивных результатов выполняли с помощью z-критерия равенства долей. Обработка данных выполнена в программе IBM SPSS Statistics 23.

Результаты и обсуждение

Уровень внутриглазного давления

Среднее ВГД через 1 год после трабекулэктомии составило $12,9 \pm 1,8$, $12,4 \pm 2,6$ и $13,9 \pm 2,0$ мм рт.ст. для I, II и контрольной групп соответственно. Таблица 3 дает общее представление о различиях между группами лечения в различных временных точках.

Таблица 3. Средние значения ИОРсс и их стандартные отклонения для трех исследуемых групп в разные сроки наблюдения

Точка Времени	ИОРсс (мм рт.ст.)			Процент снижения ИОРсс от исх.значения		
	Группа I	Группа II	Группа III	I	II	III
До операции	$28,3 \pm 5,2$	$27,6 \pm 4,6$	$28,8 \pm 5,5$			
До инъекции	$9,4 \pm 2,5$	$8,8 \pm 2,3$	$9,1 \pm 1,9$	-66%	-68%	-67%
Неделя 1	$9,1 \pm 1,4$	$8,5 \pm 1,5$	$8,5 \pm 1,3$	-67%	-69%	-69%
Неделя 2	$9,5 \pm 1,4$	$9,5 \pm 1,5$	$10,4 \pm 2,9$	-66%	-66%	-64%
Месяц 1	$10,4 \pm 2,1$	$10,6 \pm 2,5$	$11,4 \pm 2,3$	-63%	-62%	-60%
Месяц 3	$11,6 \pm 1,6$	$11,2 \pm 3,1$	$11,7 \pm 2,5$	-59%	-59%	-59%
Месяц 6	$13,8 \pm 4,7$	$17,3 \pm 7,2$	$16,7 \pm 6,8$	-51%	-37%	-42%

Месяц 12	12,9±1,8	12,4±2,6	13,9±2,0	-54%	-55%	-52%
----------	----------	----------	----------	------	------	------

При оценке полного и признанного успехов согласно всем трем выбранным критериям отмечается сходная тенденция снижения долгосрочной эффективности вмешательства в зависимости от срока инъекции ранибизумаба (I и II группы) к группе без инъекции (Табл. 4 и 5).

Таблица 4. Исход синустрабекулэктомии через 1 год наблюдения при расчете ВГДц исходя из стадии нейропатии

Критерий нормализации ВГД	Вид успеха	Группа I	Группа II	Группа III
ВГДц (от стадии глаукомы)	без гипотензивной терапии	24 (80%)	22 (73%)	21 (70%)
	на гипотензивной терапии	4 (13%)	4 (13%)	4 (13%)
Декомпенсация ВГД		2 (7%)	4 (13%)	5 (17%)

Таблица 5. Исход синустрабекулэктомии через 1 год наблюдения при расчете тВГД и его буферного диапазона

Критерий нормализации ВГД	Вид успеха	Группа I	Группа II	Группа III
тВГД	без гипотензивной терапии	15 (50%)*	12 (40%)	7 (23%)*
	на гипотензивной терапии	2 (7%)*	2 (7%)*	0 (0%)*
Буферный диапазон тВГД	без гипотензивной терапии	10 (33%)	10 (33%)	13 (43%)
	на гипотензивной терапии	3 (10%)*	2 (7%)*	6 (20%)*
Декомпенсация ВГД		-	4 (13%)	4 (13%)

* – пары со статистически значимым различием между группами по z-критерию равенства долей ($p < 0,05$).

При введении ранибизумаба на 2 сутки после вмешательства компенсация внутриглазного давления при расчете по индивидуальной шкале с учетом буферного диапазона без дополнительной гипотензивной терапии наблюдалась на 16% чаще, чем в группе контроля, а с учетом гипотензивной терапии – на 13%. Компенсация при расчете целевого ВГД исходя из стадии нейропатии к концу 1 года наблюдения отмечалась на 10% чаще, чем в контрольной группе вне зависимости от наличия гипотензивного режима.

Компенсации ВГД при введении ранибизумаба на 7 сутки после вмешательства без дополнительной гипотензивной терапии в сравнении с группой контроля отмечалась чаще на 6%. При необходимости назначения гипотензивной терапии, частота компенсации в обеих группах была одинаковой. Компенсация при расчете целевого ВГД к концу срока наблюдения наблюдалась на 4% чаще, чем в контрольной группе также вне зависимости от гипотензивного режима.

Таким образом, в целом, введение ранибизумаба позволяет снизить степень регресса гипотензивного эффекта синустрабекулэктомии. В большей степени это выражено в группе с ранним введением препарата, что, вероятно, и следует рассматривать при применении метода на практике при признаках рефрактерности.

Частота гипотензивной терапии и нидлинга

После 6-го месяца некоторым пациентам потребовалось проведение нидлинга с разрывом стенки фильтрационной подушки, а также назначение дополнительной местной гипотензивной терапии для достижения целевого давления (Табл. 6).

Таблица 6. Назначение местной гипотензивной терапии и проведение нидлинга к 1 году после синустрабекулэктомии

Дополнительные меры	Группа I	Группа II	Группа III
Гипотензивная терапия	5 (17%)	6 (20%)	10 (33%)
Нидлинг	7 (23%)*	11 (37%)	15 (50%)*

* – пары со статистически значимым различием между группами по z-критерию равенства долей ($p < 0,05$).

Разница в количестве процедур нидлинга и пациентов с гипотензивной терапией также свидетельствует о преимуществе раннего введения препарата.

Характеристики фильтрационных подушек

Согласно Вюрцбургской клинико-морфологической классификации проводилась балльная оценка степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивальных микроист в вышеуказанные сроки (до инъекции, через 1 и 2 недели, 1, 3, 6 месяцев и 1 год).

Для анализа значимости средних значений исследуемых показателей, рассчитывалась дисперсионная модель с повторными измерениями. Зависимой переменной выступал анализируемый показатель, а независимыми – фактор времени (повторных измерений) и группа больных (инъекция на 2 сутки, инъекция на 7 сутки и группа контроля).

1. Степень васкуляризации.

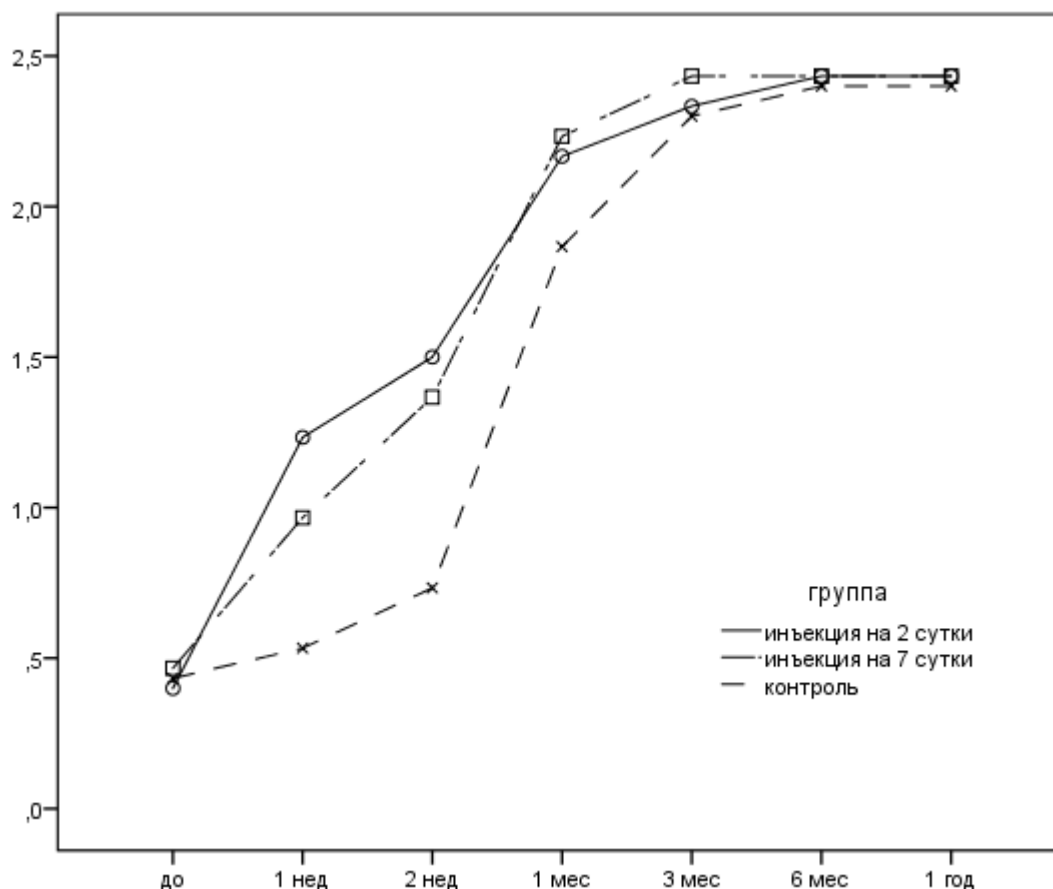
Во всех трех группах было отмечено увеличение балльного показателя, т.е. снижение васкуляризации со временем (см. Табл. 7 и Рис. 7).

Таблица 7. Степени васкуляризации ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, $M \pm \sigma$)

степень васкуляризации	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	контроль
до инъекции	0,40±0,50	0,47±0,51	0,43±0,50
через 1 неделю	1,23±0,77	0,97±0,56	0,53±0,51
через 2 недели	1,50±0,73	1,37±0,49	0,73±0,64
через 1 мес.	2,17±0,75	2,23±0,77	1,87±0,63
через 3 мес.	2,33±0,55	2,43±0,50	2,30±0,65

через 6 мес.	2,43±0,50	2,43±0,50	2,40±0,50
через 1 год	2,43±0,50	2,43±0,50	2,40±0,50

Рис. 7. Динамика степени васкуляризации ФП, баллы



В результате статистического анализа было установлено значимое отсутствие зависимости изменения среднего значения степени васкуляризации со временем независимо от группы больных ($p < 0,001$). На Рис. 7 видно увеличение степени васкуляризации со временем для всех трех групп. Отмечено значимое различие в средней степени васкуляризации между группами больных в различные моменты времени ($p < 0,001$), вне зависимости от времени до 6 месяцев средние значения у пациентов с инъекцией на 2 или 7 суток выше, чем в контрольной группе. Установлено значимое взаимодействие фактора времени и группы больных ($p < 0,001$), что означает различное изменение степени васкуляризации на различных сроках лечения в зависимости от группы пациентов. На Рис. 7 видно, что до лечения средние значения были практически одинаковые, а наибольшее различие наблюдается на сроке от 1 недели до 1 месяца.

На 1 неделе средняя разница в васкуляризации составляет 0,7 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 0,44 балла (1,23, 0,97 и 0,53 балла в I, II и III группах соответственно). На 2 неделе аналогичная разница в показателях между группами

составляет 0,77 и 0,64, к 1 месяцу начинает снижаться – 0,3 и 0,37. После отметки в 1 месяц показатели васкуляризации по группам выравниваются, к концу срока наблюдения достигая минимального различия в 0,03 при показателях васкуляризации в 2,43 в I и II группах и 2,40 – в контрольной.

2. Наличие штопорообразных сосудов.

Во всех трех группах было отмечено увеличение балльного показателя, т.е. снижение степени выраженности штопорообразных сосудов со временем до 3 месяцев (см. Табл. 8 и Рис. 8). Начиная с 3 месяца в 1 и 2 группах, а в группе контроля – с 6 месяца штопорообразных сосудов отмечено не было, что объясняет нулевое значение среднеквадратического отклонения.

Таблица 8. Степени выраженности штопорообразных сосудов в конъюнктиве ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, $M \pm \sigma$)

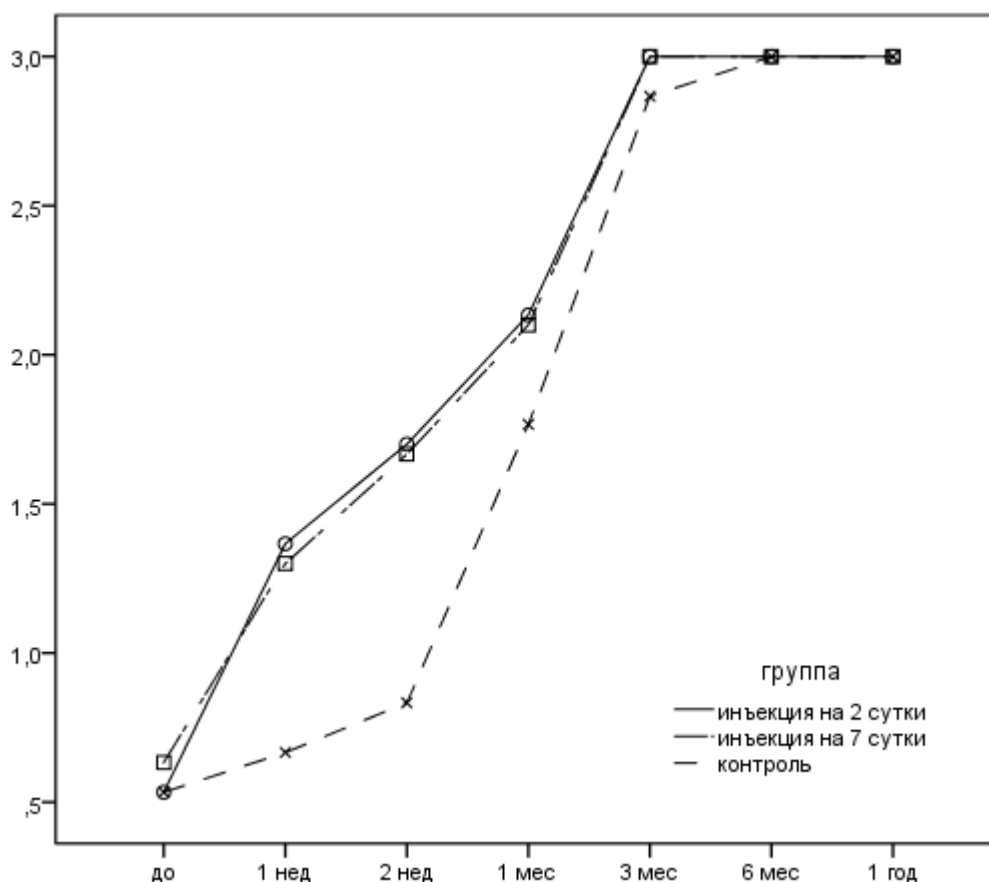
Наличие штопорообразных сосудов	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	контроль
до инъекции	0,53±0,51	0,63±0,76	0,53±0,51
через 1 неделю	1,37±0,81	1,30±0,75	0,67±0,61
через 2 недели	1,70±0,65	1,67±0,61	0,83±0,59
через 1 мес.	2,13±0,57	2,10±0,71	1,77±0,68
через 3 мес.	3,00	3,00	2,87±0,35
через 6 мес.	3,00	3,00	3,00
через 1 год	3,00	3,00	3,00

Изменение среднего значения выраженности штопорообразных сосудов со временем значимо независимо от группы больных ($p < 0,001$). На Рис. 8 видно увеличение показателя со временем для всех трех групп. Установлено значимое различие в выраженности штопорообразных сосудов между группами больных в различные моменты времени ($p < 0,001$), до 6 месяцев средние значения у пациентов с инъекцией на 2 или 7 сутки выше, чем в контрольной группе. Отмечено значимое взаимодействие фактора времени и группы больных ($p < 0,001$), что означает различное изменение выраженности штопорообразных сосудов на различных сроках лечения в зависимости от группы пациентов.

Максимальная разница в интенсивности образования штопорообразных сосудов в группах введения препарата по сравнению с группой контроля, как и при оценке васкуляризации, наблюдается в сроки от 1 недели до 1 месяца, более выраженно проявляясь на 1 и 2 неделях (рис. 8). На 1 неделе она составляет 0,7 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 0,63 балла (1,37, 1,30 и 0,67 баллов в I, II и III группах соответственно). На 2 неделе – 0,87 и 0,84, к 1 месяцу – 0,36 и 0,33, к 3 месяцам –

0,13 в обеих группах, а после 6 месяца до конца срока наблюдения штопорообразные сосуды отсутствуют.

Рис. 8. Динамика выраженности штопорообразных сосудов в конъюнктиве ФП (баллы).



3. Степень инкапсуляции ФП.

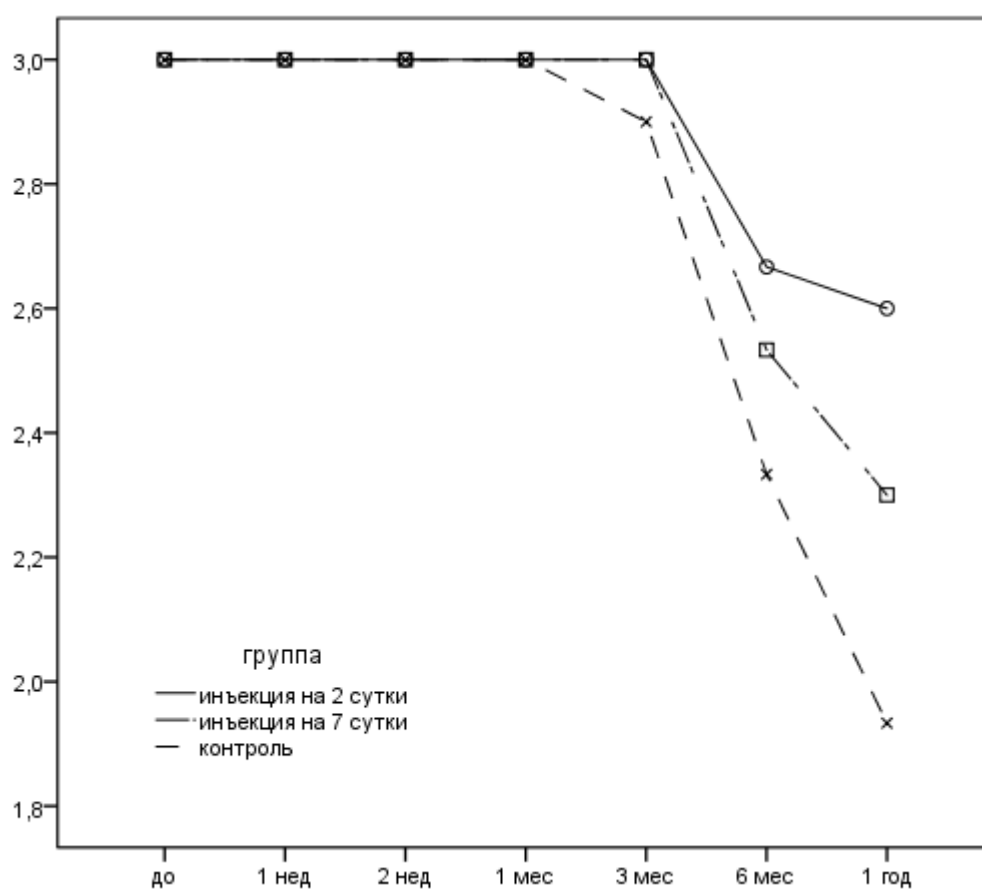
Инкапсуляция фильтрационной подушки – процесс, развивающийся со временем, является одной из форм проявления избыточного рубцевания. Этим объясняется отсутствие признаков инкапсуляции ФП во всех группах в сроки до 1 месяца (см. Табл. 9 и Рис. 9). С 1 месяца в группе контроля, а с 3 месяца – в исследуемых группах отмечены признаки инкапсуляции, изменения которых оказались значимыми со временем для всех трех групп ($p < 0,001$). Также отмечено значимое воздействие фактора принадлежности к исследуемой группе ($p = 0,001$).

До 3 месяца в 1 и 2 группах, а в группе контроля – до 1 месяца признаков инкапсуляции отмечено не было, что объясняет нулевое значение среднеквадратического отклонения. К 3 месяцу разница в количестве баллов по Вюрцбургской классификации достигает 0,10 в обеих группах введения раниизумаба, в 6 месяцев – 0,34 и 0,2, к окончанию срока наблюдения – 0,67 и 0,37.

Таблица 9. Степень инкапсуляции ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, $M \pm \sigma$)

Степень инкапсуляции ФП	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	контроль
до инъекции	3,00	3,00	3,00
через 1 неделю	3,00	3,00	3,00
через 2 недели	3,00	3,00	3,00
через 1 мес.	3,00	3,00	3,00
через 3 мес.	3,00	3,00	$2,90 \pm 0,31$
через 6 мес.	$2,67 \pm 0,66$	$2,53 \pm 0,82$	$2,33 \pm 0,84$
через 1 год	$2,60 \pm 0,77$	$2,30 \pm 0,92$	$1,93 \pm 0,87$

Рис. 9. Динамика степени инкапсуляции ФП (баллы).



Выявлен невысокий уровень значимости различия между группами ($p=0,03$), что объясняется отсутствием различий в инкапсуляции до 3 месяцев после вмешательства.

4. Наличие конъюнктивальных микрокист.

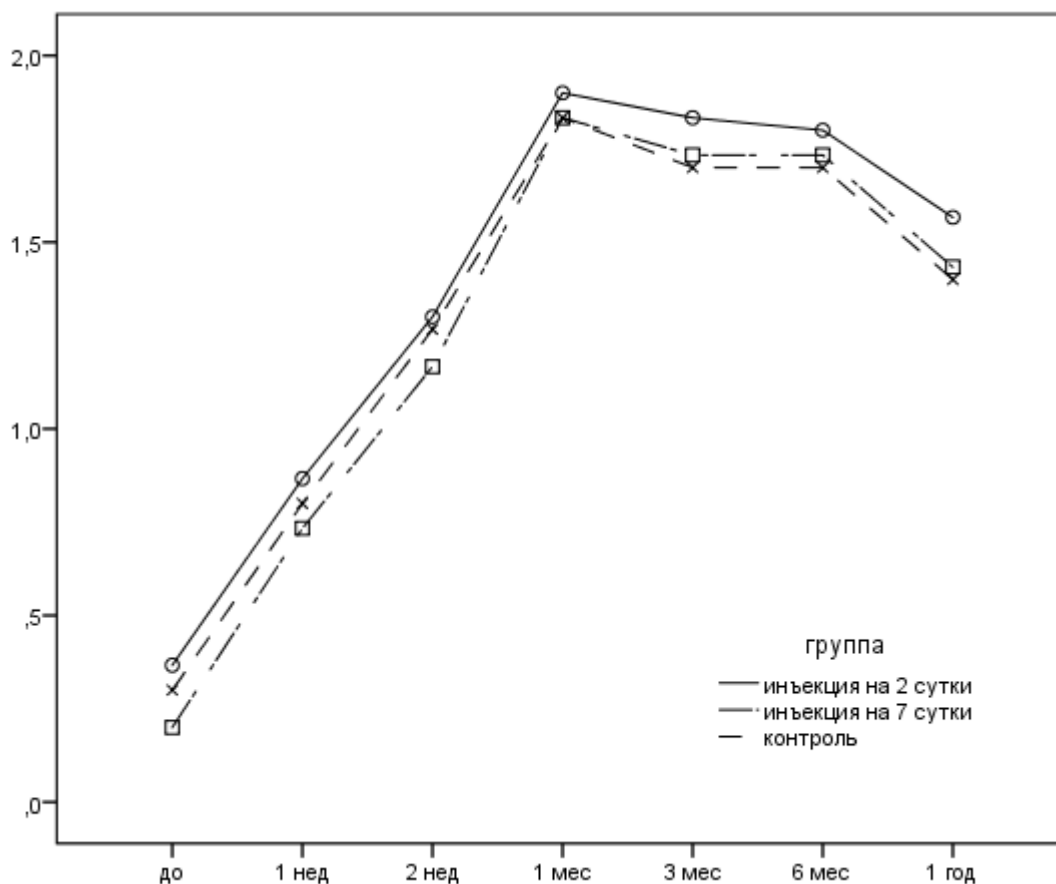
Наличие конъюнктивальных микрокист является косвенным показателем тока внутриглазной жидкости по хирургически созданным путям. Изменение их числа со

временем значимо для всех трех групп ($p < 0,001$) и демонстрирует интенсивный рост до 1 месяца. Взаимодействие факторов группы и времени оказалось не значимым ($p = 0,888$), как и различие между группами ($p = 0,559$) (см. Табл. 10 и Рис. 10). Статистически незначимая разница в количестве микрокист в балльной оценке колеблется в пределах 0,03-0,17 в течение всего срока наблюдения.

Таблица 10. Наличие конъюнктивальных микрокист в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, $M \pm \sigma$)

Степень инкапсуляции ФП	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	Контроль
до инъекции	$0,37 \pm 0,49$	$0,20 \pm 0,41$	$0,30 \pm 0,41$
через 1 неделю	$0,87 \pm 0,86$	$0,73 \pm 0,69$	$0,80 \pm 0,76$
через 2 недели	$1,30 \pm 0,53$	$1,17 \pm 0,91$	$1,27 \pm 0,87$
через 1 мес.	$1,90 \pm 0,66$	$1,83 \pm 0,75$	$1,83 \pm 0,83$
через 3 мес.	$1,83 \pm 0,59$	$1,73 \pm 0,64$	$1,70 \pm 0,70$
через 6 мес.	$1,80 \pm 0,55$	$1,73 \pm 0,64$	$1,70 \pm 0,70$
через 1 год	$1,57 \pm 0,63$	$1,43 \pm 0,63$	$1,40 \pm 0,62$

Рис. 10. Динамика наличия конъюнктивальных микрокист (баллы).



5. Суммарный индекс.

Суммарный индекс Вюрцбургской клинико-морфологической классификации рассчитывается сложением балльных показателей степени васкуляризации, наличия штопорообразных сосудов, степени инкапсуляции и наличия конъюнктивальных микроист.

Как видно на графике (Рис. 11) и по данным в Таблице 11, динамика суммарного индекса в целом схожа для исследуемых групп и несколько отличается в контрольной группе. Изменение индекса со временем оказалось значимо для всех трех групп ($p < 0,001$). Также значима взаимосвязь между параметрами группы и времени ($p = 0,001$) и различие между группами ($p < 0,001$).

Динамика суммарного индекса Вюрцбургской шкалы повторяет общую тенденцию.

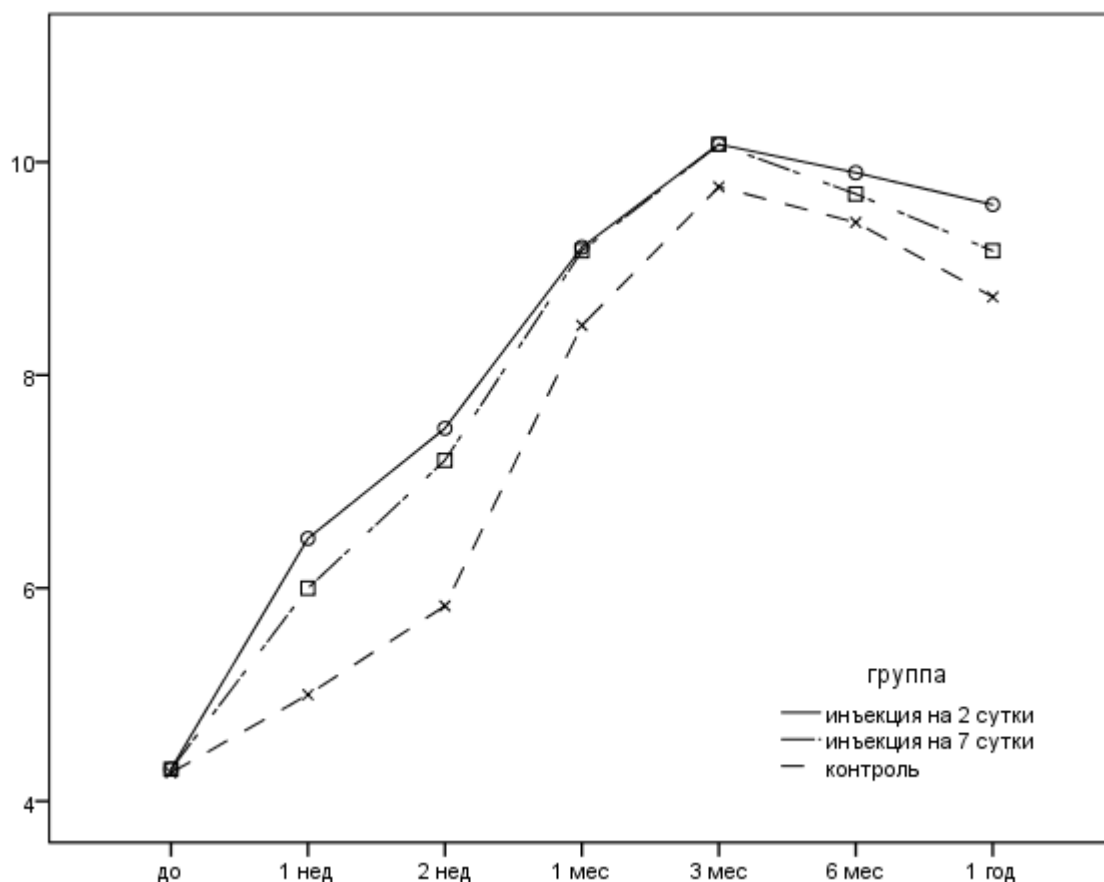
На 1 неделе усредненная разница в показателях между группами составляет 1,47 баллов между группой введения ранибизумаба на 2 день и контрольной группой, между группой введения на 7 день и группой контроля – 1,0 балл (6,47, 6,0 и 5,0 баллов в I, II и III группах соответственно). На 2 неделе – 1,67 и 1,37 (7,50, 7,20 и 5,83), к 1 месяцу – 0,73 и 0,70 (9,20, 9,17 и 8,47), к 3 месяцам – 0,4 в обеих группах (10,17, 10,17, 9,77), после 6 месяца разниц снижается до 0,47 и 0,27 баллов (9,9, 9,70, 9,43) и к концу срока наблюдения составляет 0,87 и 0,44 (9,60, 9,17, 8,73).

Таблица 11. Суммарный индекс Вюрцбургской клинико-морфологической классификации ФП в различные сроки после синустрабекулэктомии (баллы, $M \pm \sigma$)

Степень инкапсуляции ФП	Инъекция на 2 сутки	Инъекция на 7 сутки	контроль
до инъекции	4,30±0,88	4,30±1,18	4,27±0,94
через 1 неделю	6,47±1,14	6,00±1,23	5,00±1,23
через 2 недели	7,50±1,44	7,20±1,42	5,83±1,51
через 1 мес.	9,20±1,47	9,17±1,44	8,47±1,17
через 3 мес.	10,17±0,79	10,17±0,87	9,77±1,04
через 6 мес.	9,90±0,80	9,70±1,26	9,43±1,28
через 1 год	9,60±1,00	9,17±1,12	8,73±1,14

Динамика показателей большинства рассмотренных признаков свидетельствуют о улучшении состояния конъюнктивы в послеоперационном периоде с различной степенью достоверности при раннем введении ранибизумаба.

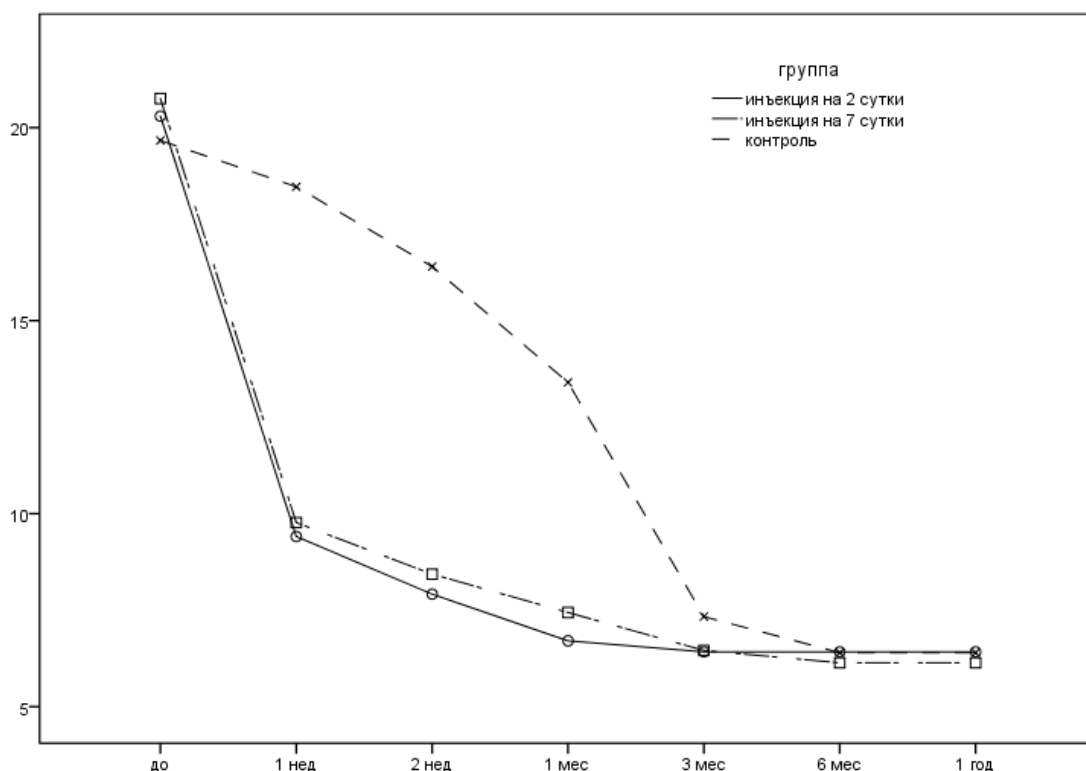
Рис. 11. Динамика суммарного индекса WCFB (баллы).



6. Степень гиперемии фильтрационных подушек

Степень гиперемии рассчитывали с помощью вышеописанной программы. Отмечено значимое взаимодействие фактора времени и группы ($p < 0,001$), т.е. индекс гиперемии с учетом изменения во времени статистически незначимо различается у I и II группы ($p = 0,886$), а контрольная группа значимо отличается от I и II ($p < 0,001$). Динамика сосудистых изменений (степень васкуляризации, число штопорообразных сосудов) коррелировала с уровнем гиперемии, рассчитываемой программно: показатели контрольной группы существенно отставали от показателей опытных групп, сравниваясь с ними по значениям к 3 месяцу (Рис. 12).

Рис. 12. Динамическая оценка состояния индекса гиперемии зоны ФП, %.



Динамика функциональных показателей

Отмечена небольшая отрицательная динамика остроты зрения со временем, характерная для отдаленного периода после фистулизирующей хирургии ($p < 0,001$). Однако различие в динамике остроты зрения между группами не значимо ($p = 0,689$), как и взаимодействие фактора времени и группы ($p = 0,186$).

Показатель статической периметрии, т.н. стандартное отклонение (MD), как и острота зрения, несколько снижается в отдаленном периоде ($p < 0,001$), однако, значимого снижения паттерна стандартного отклонения (PSD) отмечено не было ($p = 0,647$). Не выявлено значимого влияния фактора принадлежности к исследуемой группе для MD ($p = 0,409$) и PSD ($p = 0,086$). Взаимодействие фактора времени и группы оказалось значимо для MD ($p = 0,001$) и не значимо для PSD ($p = 0,993$).

В отдаленном периоде отмечается небольшая отрицательная динамика площади нейроретинального пояска (rim area), значимого со временем ($p < 0,001$), значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,794$), однако, проявляется значимое взаимодействие группы и времени ($p < 0,001$): в контрольной группе отмечено более резкое падение показателя со временем. Также отмечена небольшая отрицательная динамика объема нейроретинального пояска (rim volume), значимого со временем ($p < 0,001$), значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,467$). Проявляется значимое взаимодействие группы и времени ($p < 0,001$): в контрольной группе отмечено

более резкое падение показателя со временем. На динамику показателя Мурфилдского регрессионного анализа (MRA) оказал значимое влияние фактор времени ($p < 0,001$), значимых различий между группами обнаружено не было ($p = 0,275$), как и значимого взаимодействия группы и времени ($p < 0,109$).

По данным измерения показателя эндотелия роговицы во всех группах наблюдали незначимую динамику данного показателя ($p = 0,818$), т.е. видимое снижение недостаточно статистически значимо, чтобы объяснить это закономерностью. Также не значимо взаимодействие группы и времени ($p = 0,995$). Выявлено значимое различие показателя между группами ($p = 0,017$).

Учитывая стандартизированную хирургическую технику, выполненную по международным принципам т.н. «безопасной мурфилдской системы проведения трабекулэктомии», количество осложнений раннего периода (до 1 мес.) можно считать умеренным и не влияющим на отдаленный исход вмешательств.

Заключение

Субконъюнктивальное введение ранибизумаба 0,05 мл (0,5 мг) в область фильтрационной подушки достоверно повышает гипотензивную эффективность синустрабекулэктомии в сравнении с группой контроля без дополнительных инъекций в сроки до 1 года наблюдения у пациентов с некомпенсированной первичной открытоугольной глаукомой II-III стадии.

Субконъюнктивальное введение ранибизумаба на 2 и 7 сутки достоверно снижает проявления сосудистой реакции в зоне фильтрационной подушки: гиперемию конъюнктивы, степень ее васкуляризации, выраженность штопорообразных сосудов и степень последующей инкапсуляции ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой.

Сравнительная оценка характеристик фильтрационных подушек между группами с введением ранибизумаба на 2 и 7 сутки выявила различия по степени васкуляризации конъюнктивы и выраженности штопорообразных сосудов ($p < 0,001$), а также степени инкапсуляции ($p = 0,03$) с преимуществом группы с ранним введением препарата.

Статистически значимой потери клеток эндотелия и целостности конъюнктивального разреза после синустрабекулэктомии не отмечалось вне зависимости от принадлежности к исследуемой группе, что свидетельствует о безопасности предложенного метода.

Литература

1. Глаукома. Национальное руководство. / под ред. Егорова Е.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 824 с.
2. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей, 3-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2015. 456 с.
3. Bettin P., Khaw P.T., Bandello F. Glaucoma surgery. Bandello F., editor. Germany: Karger; 2012, 188 p.
4. Costa V.P., Spaeth G.L., Eiferman R.A., Orengo-Nania S. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery // Ophthalmic surgery. 1993. Vol. 24. N 3. P. 152-170
5. Desjardins D.C., Parrish R.K., 2nd, Folberg R., Nevarez J., et al. Wound healing after filtering surgery in owl monkeys // Archives of ophthalmology. 1986. Vol. 104. N 12. P. 1835-1839
6. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2014, 195 p.
7. Grewal D.S., Jain R., Kumar H., Grewal S.P.S. Evaluation of Subconjunctival Bevacizumab as an Adjunct to Trabeculectomy. A Pilot Study // Ophthalmology. 2008. Vol. 115. N 12. P. 2141-2145
8. Hu D.N., Ritch R., Liebmann J., Liu Y., et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes // Journal of glaucoma. 2002. Vol. 11. N 5. P. 406-410
9. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year // Clinical & experimental ophthalmology. 2012. Vol. 40. N 4. P. e135-142
10. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study // American Journal of Ophthalmology. 2010. Vol. 150. N 3. P. 399-403.e391
11. Kronfeld P.C. Functional characteristics of surgically produced outflow channels // Am J Ophthalmol. 1969. Vol. 67. N 4. P. 451-463
12. Kronfeld P.C. The mechanism of filtering operations // Trans Pac Coast Oto-ophthalmol Soc Annu Meet. 1949. Vol. 33. N. P. 23-40
13. Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery // Investigative ophthalmology & visual science. 2009. Vol. 50. N 11. P. 5217-5225
14. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Ahn M.D., Park C.K. Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery // Archives of ophthalmology. 2012. Vol. 130. N 6. P. 685-689
15. Migdal C., Hitchings R. The developing bleb: effect of topical antiprostaglandins on the outcome of glaucoma fistulising surgery // Br J Ophthalmol. 1983. Vol. 67. N 10. P. 655-660
16. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy // American Journal of Ophthalmology. 2012. Vol. 153. N 2. P. 352-357.e351
17. Picht G., Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality // Current opinion in ophthalmology. 1998. Vol. 9. N 2. P. 2-8
18. Shaarawry T.M., Sherwood M.B., Grehn F. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. Amsterdam: Kugler Publications; 2009, 83 p.

19. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. Glaucoma, Vol. 2: Surgical Management. Second edition ed: Elsevier; 2015, 1201 p.
20. Van Buskirk E.M. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery // Am J Ophthalmol. 1982. Vol. 94. N 4. P. 522-527
21. Vandewalle E., Abegão Pinto L., Van Bergen T., Spielberg L., et al. Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study // The British journal of ophthalmology. 2014. Vol. 98. N 1. P. 73-78
22. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors // Experimental eye research. 1994. Vol. 58. N 4. P. 439-451

Bleb assessment after post-trabeculectomy subconjunctival ranibizumab injection

Mamikonyan V. R.

Professor, Med.Sc.D., Director¹

Mazurova Yu. V.

MD, PhD, Head of the Surgical Department¹

Petrov S. Yu.

PhD, Leading Research Associate of the Glaucoma Department¹

Safonova D. M.

M.D., Post-graduate Student¹

Sorokin A. S.

PhD in Economics, Associate Professor^{2,3}

¹ – Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11a Rossolimo st., Moscow, Russian Federation, 119435;

² – Plekhanov Russian University of Economics, 36, Stremyanny per., Moscow, 113054;

³ – Sinerгия Moscow University of Finance and Industry, 80, Leningradsky Prospect, Moscow, 125190.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: to study bleb characteristics dynamics after post-trabeculectomy adjuvant ranibizumab injection.

METHODS: 90 patients (90 eyes) with primary open-angle glaucoma who underwent trabeculectomy were randomized into 3 groups of 30 each: group I was injected with 0.05 ml (0.5 mg) subconjunctival ranibizumab into the bleb area on day 2 after the surgery, group II – on day 7, patients in the Control group received no postoperative injections.

Tonometry and bleb characteristics according to the parameters of vascularization, corkscrew vessels, encapsulation and microcysts (Wurzburg bleb classification score) were assessed in the postoperative period on the following day after the surgery, as well as on weeks 1, 2 and 1, 3, 6 and 12 months after the injection in groups I and II and after the surgery – in the Control group. Bleb hyperemia was measured by means of specially designed software "Hyperemia-3". Complex ophthalmological examination including visometry, perimetry, and retinal tomography was conducted before trabeculectomy and 6 and 12 months after.

RESULTS. Intraocular pressure compensation according to the individual IOP scale without hypotensive therapy in Group I was observed 16% more often than in the Control group. With additional hypotensive therapy – 13% more

often. Group II showed a 6% more often compensation without hypotensive therapy and an equal compensation rate when hypotensive therapy was needed.

Bleb characteristics dynamics according to all WBCS criteria as well as Hyperemia index showed a corresponding pattern: their mean values in both injection groups were higher than those in the Control group. Comparative analysis between injections on days 2 and 7 revealed a statistically significant differences in vascularization and corkscrew vessels ($p < 0.001$) and encapsulation, ($p = 0.03$) in favour of earlier injections.

Total WBCS score revealed a similar pattern: on week 1 mean difference between the groups equaled 1.47 (Group I vs. Control) and 1.0 (Group II vs. Control) points. By week 2 mean difference reached 1.67 and 1.37 points correspondingly, by month 1 – 0.73 and 0.70 points, by month 3 – 0.4 points in both groups, by month 6 the difference lowered to 0.47 and 0.27 points, and by the end of the follow-up period it equaled 0.87 and 0.44 points.

Hyperemia index analysis showed a significant bleb hyperemia decrease after adjuvant ranibizumab, starting from the first day after the injection and reaching as much as 20% in difference with the Control group.

CONCLUSION: Subconjunctival ranibizumab injections (0.05 ml, 0.5 mg) into the bleb area help stabilize postoperative hypotensive effect, enhance bleb characteristics and subdue postoperative hyperemia. Injections on day 2 were superior in efficacy and had a more pronounced hypotensive effect to those on day 7.

Keywords: glaucoma, trabeculectomy, wound healing, VEGF inhibitors, ranibizumab, bleb, WBCS

References

1. Glaucoma. National guidelines. Egorov E.A., editor. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. Print.
2. Egorov E.A., Astahov Yu.S., Elichev V.P., National guidance for glaucoma for practitioners, 3rd edition. Moscow: GEHOTAR-Media, 2015. Print.
3. Bettin P., Khaw P.T., Bandello F. Glaucoma surgery. Bandello F., editor. Germany: Karger; 2012. Print.
4. Costa V.P., Spaeth G.L., Eiferman R.A., Orengo-Nania S. "Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery." *Ophthalmic surgery*. 3 (1993): 152-170.
5. Desjardins D.C., Parrish R.K., 2nd, Folberg R., Nevarez J., et al. "Wound healing after filtering surgery in owl monkeys." *Archives of ophthalmology*. 12 (1986): P. 1835-1839.
6. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th edition ed: Savona, Italy PubliComm; 2014. Print.
7. Grewal D.S., Jain R., Kumar H., Grewal S.P.S. "Evaluation of Subconjunctival Bevacizumab as an Adjunct to Trabeculectomy. A Pilot Study." *Ophthalmology*. 12 (2008): 2141-2145.
8. Hu D.N., Ritch R., Liebmann J., Liu Y., et al. "Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes." *Journal of glaucoma*. 5 (2002): 406-410.
9. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. "Comparison of the use of 5-fluorouracil and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at 1 year." *Clinical & experimental ophthalmology*. 4 (2012): e135-142.
10. Kahook M.Y. "Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: A pilot study." *American Journal of Ophthalmology*. 3 (2010): 399-403.e391.
11. Kronfeld P.C. "Functional characteristics of surgically produced outflow channels." *Am J Ophthalmol*. 4 (1969): 451-463.

12. Kronfeld P.C. "The mechanism of filtering operations." *Trans Pac Coast Oto-ophthalmol Soc Annu Meet.* 1949. Vol. 33. N. P. 23-40.
13. Li Z., Van Bergen T., Van de Veire S., Van de Vel I., et al. "Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces scar formation after glaucoma filtration surgery // Investigative ophthalmology & visual science." 11 (2009): 5217-5225.
14. Lopilly Park H.Y., Kim J.H., Ahn M.D., Park C.K. "Level of vascular endothelial growth factor in tenon tissue and results of glaucoma surgery." *Archives of ophthalmology.* 6 (2012): 685-689.
15. Migdal C., Hitchings R. "The developing bleb: effect of topical antiprostaglandins on the outcome of glaucoma fistulising surgery." *Br J Ophthalmol.* 10 (1983): 655-660.
16. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. "Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy." *American Journal of Ophthalmology.* 2 (2012): 352-357.e351.
17. Picht G., Grehn F. "Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality." *Current opinion in ophthalmology.* 2 (1998): 2-8.
18. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Grehn F. Guidelines on design and reporting of glaucoma surgical trials. Amsterdam: Kugler Publications; 2009. Print.
19. Shaarawy T.M., Sherwood M.B., Hitchings R.A., Crowston J.G. Glaucoma, Vol. 2: Surgical Management. Second edition ed: Elsevier; 2015. Print.
20. Van Buskirk E.M. "Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery." *Am J Ophthalmol.* 4 (1982): 522-527.
21. Vandewalle E., Abegão Pinto L., Van Bergen T., Spielberg L., et al. "Intracameral bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a 1-year prospective, randomised study." *The British journal of ophthalmology.* 1 (2014): 73-78.
22. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. "Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors." *Experimental eye research.* 4 (1994): 439-451.

Зависимость от никотина: диагностика и лечение

Надеждин А. В.

к.м.н., руководитель отделения ГБУЗ МНПЦ наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы, 109390, г. Москва, ул. Люблинская д.37/1, e-mail: aminazin@inbox.ru

Тетенова Е. Ю.

к.м.н., в.н.с. ГБУЗ МНПЦ наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы, 109390, г. Москва, ул. Люблинская д.37/1

В статье представлены диагностические критерии МКБ-10 основных патологических состояний, связанных с употреблением никотина. Рассмотрены медико-социальные последствия табакокурения через трубки и кальяны, вред пассивного курения, использования электронных сигарет и некурительных видов табака. Представлены основные инструменты для диагностики степени синдрома зависимости, готовности к отказу от курения и современные средства лечения.

Ключевые слова: Табачная зависимость, табакокурение, никотиновая зависимость, электронные сигареты, пассивное курение, никотинзаместительная терапия, тест Фагерстрема

Введение

Федеральный закон от 23 февраля 2013 года № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», принятый в соответствии с подписанной Рамочной конвенцией ВОЗ по борьбе против табака, вводит ограничения мест курения, торговли табачными изделиями, запрет рекламы и прочие меры, направленные на снижение спроса на табачные изделия, на лечение табачной зависимости и последствий курения табака [16]. По данным ВЦИОМ (опрос проведен в мае 2016 года) за время действия Закона количество курильщиков снизилось с 41% в 2013 году до 31% на момент проведения опроса [2]. При этом до данным ФОМ от 24-25.10.15 только 13% опрошенных хотят бросить курить, но не могут и 9% курильщиков обращались за медицинской помощью по поводу одышки, кашля и отхождения мокроты [18].

Низкая обращаемость за медицинской помощью по поводу табакокурения и неготовность медицинских работников дать необходимую информацию по вопросам лечения зависимости от никотина и последствий курения табака является следствием отсутствия единых требований к организации медицинской помощи и обучения врачей различных специальностей по данной теме.

Никотин – основной алкалоид листьев табака, его содержание в сигаретах составляет примерно 95% от всех алкалоидов, содержащихся в этом растении, которых насчитывается более десятка. Он является основным индуктором табачной зависимости.

Табачные изделия отличаются по содержанию никотина. В трубочном табаке его примерно столько же, как в обычных сигаретах, а в сигарах и жевательном табаке никотина содержится меньше.

Вред, наносимый организму табакокурением, в большей степени связан с вдыхаемым сигаретным дымом, который содержит различные химические вещества, токсичные продукты горения, негативно влияющие на сердечно-сосудистую, дыхательную, иммунную системы. В табачном дыме выявлено более 4000 химических веществ, из них, около 250 опасны для здоровья и более 50 могут стать причиной рака [3].

Острая интоксикация, вызванная употреблением табака (F17.0)

Поглощение никотина через мембраны клеток зависит от pH дыма, обычно он имеет кислую реакцию (pH 5,3). Поэтому ионизированный никотин плохо проникает через клеточные мембраны, так как, чем выше значение pH, тем активнее он всасывается. При вдыхании табачного дыма высокая скорость абсорбции никотина объясняется большой площадью поверхности альвеол и значением pH жидкости в легких (pH 7,4), поэтому никотин достигает головного мозга уже через 10-20 секунд после затяжки [25]. Неионизированный никотин (pH 8,5) из дыма трубочного табака и сигар имеет щелочную реакцию и быстро всасывается в полости рта. После поступления никотина в кровь происходит его распределение по органам и тканям. Больше всего он накапливается в тканях мозга, в слюне, желудочном соке, печени, легких, почках. Никотин проникает в грудное молоко через плацентарный барьер и способен накапливаться в амниотической жидкости в концентрациях, превышающих уровень концентрации никотина в сыворотке крови матери [47].

Скорость метаболизма никотина зависит от многих факторов (пол, возраст, питание, беременность), и по некоторым данным – от генетического полиморфизма цитохрома P450 2A6 (CYP2A6), принимающего участие в метаболизме никотина. От активности цитохрома и скорости метаболизма никотина и котинина зависит поведение курящего (например, количество выкуриваемых сигарет, риск для развития зависимости и успешности прекращения курения) [26, 50].

Период полураспада никотина составляет 2 часа, а котинина около 16 часов. Уровень концентрации котинина при курении нарастает в течение дня и достигает максимума в конце курения, что обуславливает высокие концентрации котинина ночью [24].

Передозировки никотином до последнего времени были редки, особенно со смертельным исходом, за исключением случайных отравлений детей, в том числе препаратами никотинзаместительной терапии (НЗТ) или преднамеренных отравлений с

целью суицида [66,55,54]. Также возможно отравление никотином рабочих, занятых на сборе листьев табака, получившее название «болезнь зеленого табака» (green tobacco sickness – GTS) [49,53]. В последние годы увеличение ассортимента, доступности никотиносодержащих лекарственных препаратов, а также электронных систем доставки никотина (электронные сигареты – е-сигареты) способствует повышению риска отравлений никотином.

Обычная сигарета содержит от 9 до 30 мг никотина, при курении одной сигареты в организм попадает около 0,5-2 мг. По некоторым данным токсическая доза никотина для некурящих взрослых составляет 4-8 мг, что является смертельной дозой для детей при приеме внутрь [48]. Чаще указывается средняя летальная доза никотина для взрослых от 30 до 60 мг (от 0,5 – 1,0 мг/кг), для детей – до 10 мг. [46]. В последнее время это подвергается сомнению и приводятся сведения указывающие, что доза более 0,5 г никотина способна убить взрослого человека [61]. Симптомы передозировки никотина могут представлять собой широкий спектр расстройств, включая повышенное слюноотделение, тошноту, рвоту, потливость, головокружение, головную боль, сердцебиение; при тяжелом отравлении могут быть судороги, брадикардия с гипотонией, аритмии и нарушение дыхания. [48, 40].

Употребление табака с вредными последствиями (F17.1)

Диагностические критерии, указанные в МКБ-10 для данной рубрики практически невыполнимы в силу того, что курение табака должно быть достаточно длительным, чтобы появились вредные последствия (физические или психологические), природа которых должна быть выявляемой (и описанной), то есть когда наступают клинически очевидные вредные последствия у курильщиков уже, как правило, сформирован синдром зависимости.

Синдром зависимости

Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением табака, имеют код заболевания F17 по МКБ-10 [19]. В отличие от этого в оригинальной версии ICD-10 (международных клинических описаниях и диагностических рекомендациях) используется термин интоксикация никотином, никотиновая зависимость, синдром отмены никотина [59]. В диагностическое и статистическое руководство (DSM-IV) Американской психиатрической ассоциации интоксикация никотином и злоупотребление никотином не включены, а рассматривается только синдром зависимости от никотина [30].

Терминологическая неопределенность, проявляющаяся в равнозначном использовании термина табачная зависимость и никотиновая зависимость была допустима до последнего времени, но с появлением новых форм доставки никотина, основного психоактивного вещества, вызывающего привыкание и зависимость, необходимо дать более четкое определение этому термину. Несмотря на то, что другие продукты пиролиза табака обладают некоторым психоактивным действием и вносят свой вклад в патопластику синдрома отмены и обуславливают большинство серьезных соматических осложнений, связанных с курением, они не являются причиной развития собственно синдрома зависимости. Поэтому более корректным нам представляется использование названия «Психические и поведенческие расстройства, вызванные потреблением никотина» и в дальнейшем мы будем пользоваться термином никотиновая зависимость (НЗ) [11].

Критерии зависимости от никотина в МКБ-10 (ICD-10) включают в себя 3 и более симптома, наблюдающиеся на протяжении 12 месяцев:

- Существует постоянное желание к приему никотиносодержащих продуктов;
- Безуспешные попытки сократить или контролировать использование никотина. Никотин часто принимается в больших количествах или в течение более длительного периода, чем предполагалось;
- Синдром отмены, а) критерии отмены, характерные для никотина б) никотин или близко связанные вещества принимаются для облегчения или предотвращения симптомов отмены;
- Повышение толерантности, проявляющееся, а) в отсутствии тошноты, головокружения и других характерных симптомов, несмотря на использование значительных количеств никотина б) недостаточном эффекте, наблюдаемом при продолжительном использовании одного и того же количества никотиносодержащих продуктов;
- Много времени тратится на деятельность, необходимую для приобретения никотиносодержащих продуктов; из-за потребления никотина уменьшается или прекращается социальная, профессиональная или развлекательная активность;
- Использование никотина продолжается, несмотря на имеющие признаки вредных последствий, которые, скорее всего, были вызваны или усугубляются из-за никотина.

Диагностические критерии синдрома отмены никотина:

Должно быть соответствие общим критериям состояния отмены и наличие любых двух из следующих симптомов и признаков:

- сильное желание употребить табак (или другие содержащие никотин продукты);
- общее недомогание или слабость;
- дисфория;
- раздражительность или беспокойство;
- бессонница;
- повышение аппетита;
- усиление кашля;
- трудности с концентрацией внимания.

Представленные диагностические критерии являются достаточно сложными для применения при решении тривиальных клинических задач. Опыт показывает, что их труднее использовать, чем другие инструменты оценки НЗ, такие как тест Фагерстрема, шкала симптомов никотиновой зависимости (Nicotine Dependence Symptom Scale NDSS) и т.д., например, тест Фагерстрема имеет более широкое практическое применение, чем критерии МКБ и DSM, вероятно из-за простоты использования и возможности прогнозирования дальнейших результатов лечения [41]. Не все исследователи разделяют данную точку зрения, некоторые считают, что необходимо дальнейшее изучение для оценки надежности теста Фагерстрема, определения его чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности [41,44].

Новые диагностические критерии НЗ должны помочь в выявлении лиц, которые подвержены риску негативных последствий употребления табака, определить тех, кто нуждается в лечении, помочь определить вид вмешательства для прекращения курения и наконец, критерии зависимости должны быть полезными в области исследований. В определенной степени это отражено в новой американской классификации DSM-V. Она включает 11 критериев, которые также не лишены ряда недостатков, описанных выше, но они способны помочь более корректно оценить степень тяжести курения: время начала курения после пробуждения, тягу к курению, и тяжесть отмены никотина [41].

Синдром отмены

Прекращение курения у зависимых от никотина лиц сопровождается быстрым развитием синдрома отмены, который включает в себя влечение к табаку или другим никотиносодержащим продуктам, тревогу, снижение концентрации внимания, раздражительность или беспокойство, недомогание и слабость, дисфорическое настроение, усиление кашля, афтозный стоматит, усиление аппетита, бессонницу [28]. Продолжительность синдрома отмены составляет от 7 дней до нескольких недель, иногда месяцев. Реже встречаются запоры, желудочно-кишечный дискомфорт, потливость, тремор пальцев рук, изменение артериального давления в сторону понижения и урежение частоты сердечных сокращений [7].

Выраженность этих симптомов клинически значима и приводит к рецидиву у большинства лиц, пытающихся самостоятельно отказаться от табака. Важными факторами, способствующими рецидиву курения, являются длительно существующие нарушения концентрации внимания, аффективные расстройства, психологическая связь курения с устойчивыми повторяющимися паттернами поведения, такими как, вождение автомобиля, употребление кофе, алкоголя, перерывы в работе и т.д.

Медико-социальные последствия

Курение табака в большинстве стран считается одной из ведущих причин предотвратимой смертности. Вред табакокурения обусловлен в первую очередь вдыханием дыма, никотин в большей степени ответственен за привыкание, за развитие зависимости от табака. В результате курения и потребления табака возникают заболевания практически всех органов и систем человека. Сложные воспалительные процессы и изменения в иммунной системе имеют решающее значение в патогенезе заболеваний, связанных с курением, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема легких, рак легких и атеросклероз. Чаще всего при курении развиваются болезни сердца и сосудов, дыхательной, пищеварительной, эндокринной систем, остеопороз и т.д. [15]. Сигаретный дым может быть причиной атеросклероза, тромбоза, повышения резистентности к инсулину и развития метаболического синдрома [36].

Курение табака через трубки, кальяны не снижает риск развития заболеваний, ассоциированных с табакокурением. В эксперименте на животных было показано, что вдыхание дыма кальяна 5 дней в неделю с экспозицией по 30 минут на протяжении 1 месяца приводило к значительному увеличению сопротивления дыхательных путей, воспалению, окислительному стрессу и значительному повышению карбоксигемоглобина [45]. Несмотря на попытки опровергнуть результаты исследований о негативном влиянии на здоровье курения кальяна [27], в большинстве научных публикаций доказывается связь между курением кальяна и снижением объема форсированного выдоха за 1

секунду (ОФВ1), что свидетельствует о возможной роли курения кальяна в развитии ХОБЛ [51], подтверждаются острые и долгосрочные последствия для сердечно-сосудистой системы. При курении кальяна увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД), может снижаться барорефлекторная чувствительность, вариабельность ритма и толерантность к физической нагрузке. К долгосрочным негативным последствиям курения кальяна относится ишемическая болезнь сердца (ИБС) [31].

Электронные сигареты (ЭС) – один из наиболее распространенных типов электронных систем доставки никотина. ЭС – это устройство для испарения жидкости, содержащей никотин, который попадает в легкие пользователю. В химической смеси кроме никотина обычно содержится пропиленгликоль и другие химикаты. Каждое устройство содержит электронную систему испарения, батареи, электронные системы управления и картриджи с жидкостью, которые испаряются. Производители сообщают, что картриджи обычно содержат от 6 до 24 мг никотина, но иногда могут содержать более 100 мг. ЕС появились в Китае в 2003 и с тех пор стали широко доступны по всему миру. Они позиционировались, как безопасный, удобный продукт для снижения вреда от курения сигарет, но химические вещества, используемые в картриджах ЭС, не были полностью изучены. Воздействие на здоровье пропиленгликоля при длительной ингаляции вызывает особое беспокойство. Потенциальные риски, которые они представляют для здоровья пользователей остаются неопределенными, так как исследования демонстрируют, что химические продукты в картриджах широко варьируют в численности и объеме [23]. Последние исследования убедительно доказывают, что вдыхаемая аэрозоль содержит очень мелкие частицы, проникающие в альвеолы и кровеносную систему, что может вызвать развитие патологических процессов. Имеются научные доказательства вредного воздействия ЭС на организм человека, не только при активном, но и при пассивном курении [1]. По мнению ряда экспертов ЭС не может считаться эффективным средством, помогающим бросить курить.

В последнее время все убедительнее научные факты, что **пассивное курение (ПК)** является серьезной угрозой для здоровья населения. Постоянно увеличивающаяся частота заболеваний среди детей и взрослых болезнями дыхательных путей, астмой, воспалением среднего уха, синдромом внезапной детской смерти, сосудистой дисфункцией и предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям и раку связывают с воздействием табачного дыма при ПК, который на 15% состоит из выдыхаемого дыма курильщика и на 85% из дыма тлеющей сигареты. В одном сантиметре кубическом дыма при ПК содержится несколько миллионов полужидких частиц в смеси с продуктами горения. Качественный состав основного и побочного дыма по некоторым данным совпадает, а по некоторым – вредных веществ больше в побочном дыме, химический анализ которого выявил 21 вид твердых частиц, 19 газообразных компонентов с известными канцерогенами. Наиболее изученными канцерогенными соединениями при пассивном курении являются полициклические ароматические углеводороды, нитрозамины, гетероциклические ароматические амины и другие

органические соединения. Последствиями вдыхания этих соединений являются прямые (раздражающие), опосредованные (иммунологические механизмы) эффекты и мутагенез. Это доказывают результаты экспериментов по исследованию острых эффектов пассивного курения у людей. Воздействие дыма одной сигареты в течение 5 минут вызывает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, а в течение 20 мин активация тромбоцитов достигает уровней, аналогичным при выкуривании двух сигарет. Пассивное курение в течении 1 часа сопровождается увеличением обмена веществ и повышением секреции гормонов щитовидной железы. Два часа умеренного воздействия табачного дыма сопровождается неблагоприятными изменениями систолического артериального давления, развитием заложенности носа, раздражением и появлением ринита. Воздействие табачного дыма длительностью до 3 ч. вызывает заметные изменения в лейкоцитарной формуле, сопровождающиеся активацией иммунных клеток, а при более длительных экспозициях – окислительный стресс. Таким образом, даже кратковременное воздействие табачного дыма может вызвать значительные негативные последствия для здоровья человека [34].

Никотин является основной причиной развития зависимости у курильщиков, он взаимодействует с никотиновыми рецепторами ацетилхолина (в основном $\alpha 4 \beta 2$ никотиновые рецепторы) и стимулирует дофаминергическую передачу, это в свою очередь, стимулирует систему «награды», вызывает улучшение настроения и когнитивных функций. При хронической стимуляции никотином происходит десенсибилизация ГАМК-ергических нейронов и поэтому они теряют тормозящее влияние на дофамин, что усиливает зависимость. Исследования мозга показывают, что никотин резко увеличивает активность в префронтальной коре головного мозга и зрительных систем. Никотин негативно влияет на сердце, репродуктивную систему, легкие, почки и т.д. Многие исследования продемонстрировали его канцерогенный потенциал. Никотин также вызывает повышенный окислительный стресс и апоптоз нейронов, повреждение ДНК и т.д. Подчеркивается, что никотин стимулирует вегетативную систему, увеличивается синтез гликогена из-за стимуляции α -адренорецепторов, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. С действием никотина связывают гастроэзофагальный рефлюкс и язвенную болезнь желудка из-за опосредованного повышения секреции кислоты в желудке и пепсиногена. Существует повышенная частота хеликобактерной инфекции у курильщиков, устойчивой к лечению. Кроме того, как известно, никотин обладает иммуносупрессивным эффектом. Поэтому даже ответ макрофагов, являющийся «первой линией обороны» против туберкулеза, становится дисфункциональным и это приводит к увеличению заболеваемости туберкулезом. Миграция фибробластов и воспалительных клеток снижается, ухудшается эпителизация, клеточная адгезия и поэтому отмечается медленное заживление ран. Поэтому к никотину, даже в качестве никотинзаместительной терапии (НЗТ), необходимо относиться серьезно и его следует использовать только под наблюдением квалифицированного персонала [42].

Воздействие никотина во время беременности связывают с неблагоприятными репродуктивными исходами, такими как, преждевременные роды и мертворождения

[29]. Существует достаточно доказательств причинно-следственной связи между курением и эректильной дисфункцией [58].

Существуют, так называемые, **некуриательные табачные изделия**. Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 22.12.2008 № 268-ФЗ «Технический регламент на табачную продукцию» к ним относятся табачные изделия, предназначенные для сосания, жевания или нюханья и иных способов потребления, не связанных с курением – табак сосательный (снюс), табак жевательный, табак нюхательный, насвай и другие табачные изделия. В нашей стране чаще встречается насвай – вид некуриательного табачного изделия, предназначенного для сосания, изготовленный из табака, извести и другого нетабачного сырья [17].

Использование бездымного (некуриательного) табака присуще многим культурам по всему миру с древних времен, в том числе в Европе, Скандинавских странах, Ближнем Востоке, в Индийском континенте, США и т.д. Табачные продукты, используемые в мире, отличаются друг от друга по составу и технологии производства, но все они взаимодействуют со слизистой оболочкой ротовой области. Влажный табак помещают под верхней или нижней губой, или в районе щечной десны. Сухой табак кладут в рот или вводят через нос. Постоянные пользователи жуют табак в течение нескольких часов в день [63]. Любой продукт, который содержит табак, не является безопасным для здоровья человека. Более 25 соединений в бездымном табаке могут провоцировать рак. Наиболее вредными соединениями являются табачные нитрозамины, уровень которых напрямую связан с риском развития рака. Полоний-210 – радиоактивный продукт распада радия-226 попадает в листья табака путем поглощения с поверхности почвы из удобрений. Никотин, содержащийся в жевательном табаке, также вызывает зависимость. Опасность представляют формальдегид, бензопилены, свинец. [38].

Вред бездымного (некуриательного) табака связан не с раком легких и ХОБЛ, как при курении, а с поражением слизистой желудочно-кишечного тракта и ротовой области, где длительное время находится табак. Имеются исследования показывающие, что риск рака полости рта от бездымного табака является минимальным. Тем не менее, эти данные являются спорными. Это объясняется значительным различием в характеристике продуктов, вызванных разными методами обработки табачного листа и «рецептуры» изготовления [63,39].

Международное агентство по изучению рака (IARC) подтвердило, что бездымный табак является канцерогенным, показав двукратное увеличение риска рака полости рта при использовании бездымного табака в США и Канаде, пятикратное увеличение риска в Индии и других азиатских стран и увеличение риска в семь раз в Судане. В Великобритании и Европе, за исключением Швеции, использование бездымного табака встречается редко, в основном среди этнических меньшинств [37].

Диагностика

Выяснение степени зависимости от никотина – одна из важных составляющих любой терапевтической стратегии. Успешность в лечении с целью прекращения курения требует лучшего понимания природы зависимости и других факторов, которые препятствуют курильщикам воздерживаться от употребления табака. Неоднозначность в отношении взаимосвязи между выраженностью никотиновой зависимости и способностью бросить курить заставляет искать инструменты, позволяющие это оценить и определить прогноз.

Как мы уже указывали, в настоящий момент практически повсеместное распространение получил, так называемый, тест Фагерстрема (Fagerström Test for Nicotine Dependence – FTND) [32]. Он рекомендуется в большинстве руководств и методических пособий по лечению табачной зависимости [20]. Его простота и краткость позволяет эффективно пользоваться им широкому кругу медицинских работников для оценки степени табачной зависимости (Таблица 1).

Таблица 1. Тест зависимости от никотина Фагерстрема (FTND)

ВОПРОС	ОТВЕТ	БАЛЛЫ
1. Как скоро, после того как Вы просыпаетесь, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 минут	3
	В течение 6-30 минут	2
	В течение 31-60 минут	1
	Более, чем через 1 час	0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 и более	3
5. Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, по сравнению с остальным днем?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

Ключ: 0–2 – Очень слабая зависимость; 3–4 – Слабая зависимость; 5 – Средняя зависимость; 6–7 – Высокая зависимость; 8–10 – Очень высокая зависимость.

Тест Фагерстрема, как и индекс тяжести табакокурения (Heaviness of Smoking Index – HSI), являются производными от опросника толерантности Фагерстрема (Fagerström Tolerance Questionnaire FTQ). Несмотря на выявленные недостатки это теста, он помогает предсказать, насколько успешен будет отказ от курения в краткосрочной и долгосрочной

перспективе. Существует мнение, что наиболее информативным является первый пункт теста – время выкуривания первой сигареты. [20].

В последнее время в связи с ростом ассортимента альтернативных табачных изделий, активной пропаганды снижения вреда от табачного дыма, проводимой во многих странах антитабачной политики, встает проблема увеличения потребления бездымного табака (smokeless tobacco – ST), для оценки тяжести которого используется модифицированный тест Фагерстрема (FTND-ST).

Индекс тяжести табакокурения оперируют двумя параметрами – курению ночью, что бесспорно свидетельствует о тяжелой зависимости и количество выкуриваемых сигарет во время бодрствования.

Индекс тяжести табакокурения

1. Когда Вы закуриваете первую сигарету после сна?

- В течение первых 5 минут – 3 балла
- От 6 до 30 минут – 2 балла
- От 31 до 60 минут – 1 балл
- Более часа – 0 баллов

2. Сколько сигарет Вы выкуриваете в среднем за один день?

- 10 или меньше – 0 баллов
- от 11 до 20 – 1 балл
- от 21 до 30 – 2 балла
- Более 30 – 3 балла

Для оценки степени зависимости баллы суммируются: 1-2 балла – легкая; 3-4 балла – средняя; 5-6 баллов – тяжелая.

При диагностике тяжести зависимости необходимо учитывать наличие коморбидных наркологических заболеваний, таких как алкоголизм. В последнее время проведены сравнительные исследования, доказывающие более тяжелое течение никотиновой зависимости у больных алкоголизмом [10].

Существуют тесты, направленные на выявление уровня мотивации к отказу от курения и определению шансов успешности этого шага, несмотря на то, что ряд авторов рекомендует их использование, они не получили широкого распространения у клиницистов. Также в настоящее время используется большое количество психометрических шкал для диагностики табачной зависимости, готовности к отказу от курения и других аспектов этого заболевания, но ни одна из них не может в полной мере отразить природу табачной зависимости [9].

С другой стороны, инструмент для диагностики синдрома зависимости от табака – соответствующий раздел Международной классификаций болезней 10 пересмотра (МКБ-10) – Психические и поведенческие расстройства, вызванные потреблением табака (F. 17) представляется избыточным для специалистов общемедицинской сети, которым

достаточно указать, так называемый, «курительный статус» – некурящий, бывший курильщик, случайный курильщик, курящий ежедневно, потребитель перорального табака.

Для установления факта употребления табака или никотина применяются иммунохроматографические экспресс-тесты для определения в моче котинина – основного метаболита никотина.

Определение окиси углерода в выдыхаемом воздухе (CO) – самый простой метод для мониторинга табакокурения, для этого используется газоанализатор-смокелайзер. Визуальная демонстрация степени снижения уровня угарного газа в процессе отказа от курения является хорошим стимулом для продолжения лечения, используется в качестве контроля динамики состояния, демонстрации опасности курения и эффективности здорового образа жизни. Угарный газ (CO) измеряется в ppm (частях на миллион) с помощью прилагаемой диаграммы легко преобразуются из ppm в % СОНв (карбоксигемоглобина). Также используются анализаторы окиси углерода выдыхаемого воздуха с автоматическим определением карбоксигемоглобина. В норме, концентрация угарного газа в выдыхаемом воздухе у некурящего человека не должна превышать 4 ppm. Большинство курильщиков имеют более, чем 10 ppm, этот показатель коррелирует с количеством выкуриваемого табака, значимое пороговое значение для отделения курильщиков от некурящих составляет 7 ppm. [12].

Широко используется для оценки состояния респираторной функции у курильщиков различное оборудование для исследования функции внешнего дыхания, газового состава крови и т.д. Применение этих диагностических методов и ознакомление с их результатами исследования пациентов, курящих или бросающих курить, оказывает значимое психотерапевтическое действие [28]. Для подтверждения факта курения, употребления бездымных табачных изделий или диагноза никотиновой зависимости их роль незначительна.

Лечение

Подходы к организации медицинской помощи лицам, употребляющим табачные изделия, в международной практике весьма сходны и основываются на рекомендациях, выработанных ВОЗ [13]. Успех ряда стран в сокращении потребления табака свидетельствует об их научной обоснованности и эффективности.

Принципы лечения табачной зависимости основаны на применении кратких превентологических интервенций, когнитивно-поведенческой психотерапии (КПП), никотинзаместительной терапии (НЗТ), частичного агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (варениклин), антидепрессанта бупропиона.

Стратегия помощи при табачной зависимости строится на нескольких основных принципах. Любой клиницист, имеющий непосредственное отношение к первичной медицинской помощи (врачи, медсестры, фармакологи и т.д.), которые непосредственно общаются с пациентами, должны активно выявлять курильщиков. С каждым пациентом, который курит, медицинский работник должен провести беседу о необходимости отказа от этой пагубной привычки и предложить ему лечение. Важно обеспечить курящего пациента при каждом визите хотя бы краткой беседой или информационными материалами.

Используется известная модель вмешательства, получившая название «5А» – Ask /Спроси; Advise /Посоветуй; Assess/ Оцени; Assist/ Помоги; Arrange Follow-up / Организуй последующий контроль [33].

Более сжатая терапевтическая стратегия отражена в модели «ABC» (Ask about smoking status, give brief advice to quit, and offer cessation treatment (выясни курительный статус, кратко посоветуй бросить, предложи лечение, способствующее отказу от потребления табака)) [4].

Принцип краткости стратегии (беседа 3-5 минут), по мнению ряда исследователей, существенно повышает ее эффективность на уровне первичной медико-санитарной помощи, во-вторых, легче поддается стандартизации, в-третьих, по-видимому, обеспечивает сходный результат вмешательства, как и при пространных, более длительных беседах [62].

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

Для адекватной терапии важно подобрать оптимальную дозу никотина, способ его доставки и длительность использования. Если человек выкуривает меньше 5 сигарет в сутки, то он может прекратить курение без НЗТ, если выкуривает 5-10 сигарет, то требуется в среднем 7 мг никотина, 11-17 сигарет – 14 мг никотина, 18-24 сигарет (1 пачка) – 21 мг, 2 пачки – 35 мг, более 2 пачек – 42 мг никотина в сутки. Особенности фармакодинамики различных лекарственных форм НЗТ позволяет индивидуально подобрать ту или иную схему лечения. Например, назальный спрей обеспечивает наиболее быструю доставку никотина в организм, и, следовательно, более быструю редукцию синдрома отмены, что с другой стороны повышает риск развития передозировки никотина. Он целесообразен к применению при тяжелой никотиновой зависимости [62].

Ингаляционные системы, по сути, не являются ингаляционными, а всасывание никотина происходит в полости рта, а не в альвеолах, поэтому необходимая концентрация никотина достигается более медленно, чем при курении или применении назального

спрея. Вместе с тем при их применении сохраняется привычный рисунок поведения курильщика.

Жевательная резинка – по фармакоэкономическим показателям наиболее доступная для большинства курящего населения форма НЗТ. Ее преимуществами является невысокий риск передозировки, возможность гибкого регулирования дозы, более быстрое, чем у трансдермальных систем, достижение необходимой концентрации никотина. Применение жевательной резинки затруднено у лиц с тяжелыми стоматологическими заболеваниями. При рекомендации больным этого вида НЗТ важно научить больного правильной технике жевания, обеспечивающей оптимальный режим поступления никотина в организм.

Трансдермальные системы (пластыри) обеспечивают медленное, постоянное высвобождение никотина. В нашей стране доступны пластыри двух производителей, отличие их заключается во времени действия. В одном случае пластырь рекомендуется к применению в течение 16 часов в сутки с удалением на ночь, в другом пластырь накладывается на 24 часа. Эти различия связаны с данными о том, что большинство курильщиков не употребляют табак в ночное время и, следовательно, нет необходимости в применении НЗТ ночью. По нашему мнению, оба подхода имеют клинические основания, но при выборе того или иного продукта необходимо учитывать индивидуальные особенности и суточный ритм курения больных.

Длительность НЗТ определяется индивидуально и составляет 3-6 месяцев. Комбинирование нескольких форм препаратов для НЗТ выравнивает дозу никотина и позволяет учитывать потребность конкретного больного, что способно существенно повысить эффективность терапии по сравнению проведением НЗТ на основе одного препарата.

Даже сочетание нескольких форм никотинзаместительной терапии является безопасным и хорошо переносится больными. Побочные действия НЗТ редко вынуждают отменять терапию. Свидетельством высокой безопасности является решение некоторых стран, с целью повышения доступности лечения, разрешить продажу препаратов НЗТ в супермаркетах и других торговых точках [35].

Еще одним препаратом терапии первой линии является **варениклин**.

Варениклин – частичный агонист $\alpha 4\beta 2$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, с двойным действием. С одной стороны, обладая более низкой внутренней силой по отношению к НАХР, по сравнению с никотином, он активирует рецептор в меньшей степени, способствуя высвобождению меньшего количества дофамина, чем при курении. С другой стороны, варениклин проявляет антагонистическое действие по отношению к никотину, так как обладает большим аффинитетом по отношению к НАХР. Таким образом, при приеме варениклина человек не испытывает привычных эффектов от курения табака

и выраженных симптомов абстиненции при отказе от курения. Выброс дофамина, обусловленный действием варениклина, незначителен и поэтому не приводит к развитию зависимости от препарата [6]. Эффективность варениклина в лечении табакокурения подтверждена многочисленными исследованиями и превосходит эффективность других средств лечения зависимости от никотина, в основном за счет уменьшения вероятности рецидива курения. Варениклин предлагает вариант лечения для курильщиков, чьи потребности и возможности не рассматриваются в различных клинических руководствах, рекомендующих резко прекратить курить [43].

В Великобритании в 2008 году агентство по контролю медицинской продукции, (АКМП) опубликовало уведомление о риске развития суицидальных мыслей и поведения на фоне приема варениклина. В США в 2009 году появились предупреждения о способности варениклина (в США зарегистрирован под торговым названием Шантикс) повышать риск развития психических расстройств. В частности, FDA (Food and Drug Administration) информировало общественность о риске развития психических расстройств, которые проявлялись изменениями в поведении, ажитацией, депрессивными состояниями, суицидальными попытками. Кроме того, имеется подозрение, что препарат может вызывать судороги и потерю сознания, возможно в результате внезапного нарушения сердечного ритма. Нарушения возможны и после отмены препарата. FDA до сих пор продолжает оценивать риск психоневрологических осложнений окончательные результаты ожидаются к 2017 году [64]. Эти предупреждения были основаны на спонтанных сообщениях о побочных реакциях препарата. Проведенный мета-анализ не обнаружил доказательств повышенного риска самоубийства или суицидальной активности, депрессии или смерти, связанной с приемом варениклина. В результате исследования были получены доказательства того, что варениклин скорее связан с высоким риском нарушений сна, таких как бессонница и странные сны, но эти побочные эффекты уже хорошо известны [60].

Схема приема: курильщики должны установить дату отказа от курения, желательно через неделю от начала приема варениклина. Обычная начальная доза 0,5 мг варениклина один раз в день в течение первых 3 дней, затем 0,5 мг два раза в день в течение следующих 4 дней, затем в течение недели по 0,5 мг два раза в день и с 15 дня увеличена до 1 мг два раза в день. Максимальная доза варениклина 2 мг в день. Варениклин следует принимать после еды, запивая полным стаканом воды. Рекомендованный курс лечения 12 недель.

С 2010 года в Российской Федерации зарегистрирован цитизин (сейчас отпускается без рецепта), который использовался для лечения табакокурения с 60-х годов.

Цитизин это растительный алкалоид, содержащийся в растениях, таких как таких как «Золотой дождь» (*Cytisus Laburnum*), являющееся ядовитым для человека, тем не менее, при использовании терапевтической дозы (1,5-9 мг цитизина в день) хорошо переносится при соблюдении рекомендаций, изложенных в инструкции по применению препарата.

Передозировка цитизина сравнима с никотиновой интоксикацией, при которой отмечаются тошнота, рвота, расширение зрачка, тахикардия, общая слабость, клонические судороги и паралич дыхания. Привлекательность цитизина в том, что в настоящее время он относительно недорогой по сравнению с большинством других фармакологических продуктов для лечения никотиновой зависимости. Цитизин также может быть предпочтительным для тех людей, которые хотят использовать препараты на растительной основе.

Фармакологическое действие цитизина похоже на действие варениклина – частичный агонист никотинового рецептора ацетилхолина. Несмотря на длительную историю использования препарата, результаты исследований эффективности цитизина не упоминаются в научной англоязычной литературе, есть только ограниченные данные клинических испытаний, проведенные до появления принципов надлежащей клинической практики (GCP). На сегодняшний день систематический обзор результатов исследований эффективности и безопасности цитизина дает основание полагать, что он имеет положительное влияние на воздержание от курения по сравнению с плацебо и достаточно безопасен [65,8]. Режим дозирования. Препарат назначают в течение 3 дней по 1 таблетке 6 раз (через 2 ч) при параллельном сокращении количества выкуриваемых сигарет. При отсутствии эффекта препарат следует отменить и через 2-3 мес. начать новый курс.

При положительном результате лечение продолжают по следующей схеме:

с 4 по 12 день – по 1 таблетке каждые 2.5 ч – 5 таблеток

с 13 по 16 день – по 1 таблетке каждые 3 ч – 4 таблетки

с 17 по 20 день – по 1 таблетке каждые 5 ч – 3 таблетки

с 21 по 25 день – по 1 таблетке каждые 6-8 ч – 1-2 таблетки

Курение следует прекратить не позднее 5 дня от начала лечения [7].

Бупропион также входит в первую линию терапии табачной зависимости. Более 10 лет назад бупропион был разрешен в большинстве европейских стран для лечения табакокурения. Он относится к классу психоаналептиков, селективно ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина, а также блокирует НАХР [52]. В Российской Федерации препарат зарегистрирован, но с единственным показанием для назначения – депрессия [5].

Анксиолитики не входят в первую линию терапии зависимости от никотина, но для уменьшения раздражительности, тревоги, нарушений сна, наблюдающиеся несмотря на прием НЗТ и/или варениклина, их назначение может уменьшить вероятность

возобновления курения. В настоящее время только фабомотизол – отечественный анксиолитик имеет в показаниях указание на применение для облегчения синдрома отмены при отказе от курения. Использование других анксиолитиков (транквилизаторов) будет вне зарегистрированных показаний (off label drugs).

Препараты аверсивной терапии (препараты для полоскания рта, меняющие вкус дыма сигарет) в настоящее время имеют очень ограниченное использование. Необходимо отметить, что используемые до сих пор, методы лечения табакокурения без доказанной эффективности, такие как иглорефлексотерапия, гипноз, нормобарическая гипокситерапия, краниальная электростимуляция, фитотерапия, гомеопатия и пр. не рекомендуются для внедрения в практическую медицину [7,12].

Когнитивно-поведенческая психотерапия (КПП)

Поведенческая терапия (в том числе краткий совет и консультирование) и фармакотерапия являются эффективными в оказании помощи людям, бросающим курить. Сочетание обоих подходов лечения рекомендуется везде, где это возможно. Индивидуальное консультирование повышает мотивацию к прекращению курения. Во время беседы врач выясняет готовность к отказу от курения, рассказывает о лечении, обсуждает с пациентом дату отказа от курения, подбирает терапию с учетом всех факторов, информирует о возможных осложнениях и трудностях, при необходимости дает рекомендации по режиму физической активности и питанию, отвечает на вопросы и назначает дату контрольного визита. Если есть возможность, предоставляет информацию о работающей телефонной линии по поддержке прекращения курения, интернет-проекте, смс-поддержке или информационные материалы [57,56].

Противорецидивное лечение

Наблюдение пациента осуществляется в течение всего периода лечения, частота посещений планируется с учетом курительного статуса, сопутствующих заболеваний, выраженности мотивации на отказ от курения и других факторов. Одним из важных контрольных посещений является первое после прекращения курения (2-3 сутки), для коррекции терапии, предотвращения рецидива курения и мотивирование на дальнейшее воздержание от курения.

Рецидив определяется как курение ≥ 7 сигарет в течение недели, при курении меньшего количества табака определяется, как срыв. При возникновении срыва необходимо: увеличить частоту и длительность сеансов КПП и/или использовать более длительный срок (более 14 недель) комбинированную НЗТ и/или продлить применение варениклина с 12 до 24 недель для предотвращения рецидива и возвращения состояния ремиссии [12].

Важно обращать внимание на сопутствующую соматическую патологию, особенно на обострение хронического бронхита, клиника которого появляется примерно через неделю отказа от курения. Усиление кашля и затруднения отхождения мокроты могут послужить провоцирующим фактором для возобновления курения, поэтому о возможном появлении респираторных симптомов необходимо предупредить пациента и при необходимости направить на клиническое обследование и оценку функции внешнего дыхания с целью выявления гиперреактивности бронхов или бронхиальной обструкции. При обнаружении признаков хронического бронхита целесообразно назначение муколитиков (ацетилцистеина) и бронхорасширяющих препаратов: бета2-адреномиметика пролонгированного действия (формотерола фумарат) и/или М-холиноблокатора пролонгированного действия (тиотропия бромид). Лечение респираторных симптомов улучшает самочувствие пациента и повышает эффективность лечения табакокурения [14].

Список литературы

1. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Донитова В.В., Котов А.А., Бережнова И.А., Латиф Э. Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья // Пульмонология. - 2014. - № 3. - С.122-127.
2. ВЦИОМ. Пресс-выпуск № 3116. Режим доступа: <http://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115711>
3. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2009 год. Создание среды, свободной от табачного дыма // Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789244563915_rus.pdf
4. Доклад о табачной зависимости и прекращении употребления табака (в связи со статьей 14 Конвенции (решение FCTC/COP 2 (14)) // ВОЗ. – 2008. – 22с.
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Веллбутрин // Государственный реестр лекарственных средств. - Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?regNr=ЛСП-008003/10&page=2>
6. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Гаврисюк Е.В. Варениклин – препарат нового поколения для лечения табачной зависимости // Клиническая фармакология и терапия – 2009. – Т 18. – №3. – С.1-5.
7. Левшин В.Ф. Табакизм: патогенез, диагностика и лечение. – М.: ИМА-ПРЕСС, - 2012, - 128с.
8. Левшин В.Ф., Слепченко Н.И., Радкевич Н.В. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности препарата Табекс® (цитизин) при лечении табачной зависимости. / Вопросы наркологии. – 2009. - №5. – С. 13-22.
9. Махов М.А. Табачная зависимость – инструменты измерения // Наркология – 2015. - №3. – С.46 – 57.
10. Махов М.А., Надеждин А.В. Клинические особенности табачной зависимости у больных алкоголизмом // Наркология. – 2016. – №1. – С. 39 – 50.
11. Надеждин А.В., Тетенова Е.Ю., Зекрина Н.А., Колгашкин А.Ю. Лечение и диагностика никотиновой зависимости // Наркология. - 2011. - Т. 10. - № 10 (118). - С. 84-94.

12. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости. Научно обоснованные рекомендации под редакцией профессора А.К. Демина. Москва, Российская Федерация – Вашингтон, округ Колумбия, США, Издательство: РАПСИГО. - 2013.- 244 с.
13. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака. – 2003. - 42с. – Режим доступа: http://www.who.int/fctc/whofctc_cover_russian.pdf
14. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Оказание помощи по отказу от табака в терапевтической практике //Учебное пособие. - 2010.- «УП Принт» Россия, Москва - 64с.
15. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Вредное воздействие табакокурения на здоровье и подходы к лечению табачной зависимости//«Справочник поликлинического врача», - 2008. - № 14–15, - С. 16-20
16. Федеральный закон от 23 февраля 2013 г. N 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». // режим доступа: <https://rg.ru/2013/02/26/zakon-dok.html>
17. Федеральный закон Российской Федерации от 22.12.2008 № 268-ФЗ «Технический регламент на табачную продукцию» // "Российская газета" - Федеральный выпуск №4822. - режим доступа: <http://www.rg.ru/2008/12/26/tabak-dok.html>
18. Фонд Общественное мнение (24-25.10.15). О курении и дыхании. Режим доступа: <http://fom.ru/Zdorove-i-sport/12483>
19. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Издательство «Триада –Х» - 1999. – С.28-36.
20. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Зайцева О.Ю., Новиков К.Ю. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака. Методические рекомендации Министерства здравоохранения и социального развития. – 2003. – № 2002/154. – 48 с.
21. Baker T.B., Breslau N., Covey L., Shiffman S. DSM Criteria for Tobacco Use Disorder and Tobacco Withdrawal: A Critique and Proposed Revisions for DSM-5.//Addiction. – 2013. – V.107.- №2. P. 263–275. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03657.x
22. Baker T.B., Piper M.E., McCarthy D.E., Bolt D.M., et al. Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: Implications for nicotine dependence// Nicotine Tob. Res. – 2007. – V.9. - №4. – P.555–570. doi: 10.1080/14622200701673480
23. Bam T. S., Bellew W., Berezhnova I., Jackson-Morris A., Jones A., Latif E., Molinari M. A., Quan G., Singh R. J., Wisotzky M. Position statement on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems// International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 2014. - V.18. - № 1. - P.5–7. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0815>
24. Benowitz N.L. Cotinine as a Biomarker of Environmental Tobacco Smoke Exposure // Epidemiol. Rev. – 1996. – Vol. 18, – №.2. – P.188-204.
25. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P., Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers// Handbook of Experimental Pharmacology. – 2009. – Vol.192. – P. 29 - 60.
26. Bloom J., Hinrichs A.L., Wang J.C., von Weyarn L.B., Kharasch E.D., Bierut L.J., Goate A., Murphy S.E. The contribution of common CYP2A6 alleles to variation in nicotine metabolism among European-Americans.//Pharmacogenet Genomics. – 2011.- V.21, №7.- P.403-416. doi: 10.1097/FPC.0b013e328346e8c0.

27. Chaouachi K. Use & Misuse of Water-filtered Tobacco Smoking Pipes in the World. Consequences for Public Health, Research & Research Ethics//Open Med Chem. J. – 2015. - № 9. – P. 1–12. doi: 10.2174/1874104501509010001
28. Clinical guidelines and procedures for the management of nicotine dependent inpatients //Department of Health, Western Australia. – 2011. P. 2.
29. Clinical guidelines and procedures for the management of nicotine dependent inpatients //Department of Health, Western Australia. – 2011. P. 9.
30. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. — 4th ed. /American Psychiatric Association - Washington, -1994. - P. 242-247.
31. El-Zaatari Z.M. Chami H.A., Zaatari G.S. Health effects associated with waterpipe smoking//Tob. Control. – 2015. – V. 24. -№ 1. P.31–43. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-051908
32. Fagerstrom K.O., Schneider N. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. J. Behav. Med. – 1989. - №12. – P. 159–182
33. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J., et al. Treating Tobacco Use and Dependence/ Clinical Practice Guideline. – Rockville, Md: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. – 2000.
34. Flouris A.D., Vardavas C.I., Metsios G.S., Tsatsakis A.M., Koutedakis Y. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure//American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology Published. – 2010. - Vol. 298. - №1. – C.3-12. doi: 10.1152/ajplung.00215.2009
35. Framework for the treatment of nicotine addiction. Perth: Health Networks Branch, Department of Health, Western Australia. – 2010.
36. Global Heart 2012 / World Heart Federation (Geneva). Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. - 2012, - Vol.7. - №2. doi:10. 1016/j.gheart.2012.05.003
37. Hashemipour M.A., Gholampour F., Fatah F., Bazregari S. Snus (nass) and oral cancer: A case series report// Dent Res J (Isfahan). – 2013. - V.10. - №1. – P.116–121. doi: 10.4103/1735-3327.111813
38. International Agency for Research on Cancer. Vol. 89. Lyon, France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2007. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific N-Nitrosamines.
39. Lee P. Summary of the epidemiological evidence relating snus to health//Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2011. - №59. - P. 197–214
40. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century//Arch. Toxicol. – 2014. –V. 88, - №1. – P. 5–7.
41. Meneses-Gaya I.C., Zuardi A.W., Loureiro S.R., Crippa J.A. Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence.//J Bras Pneumol. 2009. - 35(1):73-82.
42. Mishra A., Chaturvedi P., Datta S., Sinukumar S., Joshi P., Garg A. Harmful effects of nicotine//Indian J. Med Paediatr. Oncol. – 2015. – V.36. - №1. – P.24–31. doi: 10.4103/0971-5851.151771
43. Munarini E., Marabelli C., Pozzi P., Boffi R. Extended varenicline treatment in a severe cardiopathic cigarette smoker: a case report//J. Med. Case Rep. 2015. – V. 9:29. doi: 10.1186/1752-1947-9-29
44. Mushtaq N., Beebe L.A. A review of the validity and reliability of smokeless tobacco dependence measures.// Addict. Behav. -2012. – V.37. - №4. – P.361-366. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.12.003.

45. Nemmar A., Raza H., Yuvaraju P., Beegam S., John A., Yasin J., Rasheed S. et al. Nose-only water-pipe smoking effects on airway resistance, inflammation, and oxidative stress in mice// *Journal of Applied Physiology*. - 2013, -Vol. 115. - №9.- P.1316-1323 doi: 10.1152/jappphysiol.00194.2013
46. Nicotine//IPCS INCHEM. Режим доступа: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/nicotine.htm#PartTitle:1>. NAME
47. NIDA Tobacco Addiction. - 2009. – 12с. – Mode of access: <http://smoking.drugabuse.gov>
48. Novotny T.E., Hardin S.N., Hovda L.R., Novotny D.J., McLean M.K., Khan S. Tobacco and cigarette butt consumption in humans and animals//*Tob. Control*. – 2011. – V. 20. - №1. - P.17–20. doi: 10.1136/tc.2011.043489
49. Oliveira P.P, Sihler C.B., Moura L., et al. First reported outbreak of green tobacco sickness in Brazil// *Cad. Saude Publica*. – 2010. – №12. – P. 2263 – 2269,
50. Piligui M., Zhu A.Z., Zhou Q., Benowitz N.L., Ahluwalia J.S., Sanderson Cox L., Tyndale R.F. Novel CYP2A6 variants identified in African Americans are associated with slow nicotine metabolism in vitro and in vivo.//*Pharmacogenet. Genomics*. - 2014. V.24,- №2. - P.118-28. doi: 10.1097/FPC.0000000000000026.
51. Raad D., Gaddam S., Schunemann H.J., Irani J., Abou Jaoude P., Honeine R., Akl E.A. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis.//*Chest*.- 2011. – V. 139. - №4. - P. 764-74. doi: 10.1378/chest.10-0991.
52. Raupach T., Schayck C.P. Pharmacotherapy for Smoking Cessation//*CNS Drugs*. – 2011. – Vol. 25. – №5. – P. 371 – 382.
53. Satora L., Goszcz H., Gomółka E., Biedroń W. Green tobacco sickness in Poland.//*Pol. Arch. Med. Wewn*. – 2009. – V.119, - № 3. – P.184-6. Режим доступа: http://pamw.pl/sites/default/files/satora_en.pdf
54. Saxena K., Scheman A. Suicide plan by nicotine poisoning: a review of nicotine toxicity.//*Vet Hum Toxicol*. – 1985. – V.27.-№6. – P.495-7. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4082460>
55. Smolinske S.C., Spoerke D.G., Spiller S.K., Wruk K.M., Kulig K., Rumack B.H. Cigarette and nicotine chewing gum toxicity in children.//*Hum Toxicol*. – 1988. – V.7, - №1.- P.27-31.
56. Stead L.F., Hartmann-Boyce J., Perera R., Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation.//*Cochrane Database Syst. Rev*. – 2013. - 12;8:CD002850. doi: 10.1002/14651858.CD002850.pub3.
57. Stead L.F., Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation.//*Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. - Oct 17;10:CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub2.
58. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. - P.8-10.
59. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Режим доступа: <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf?ua=1>
60. Thomas K.H., Martin R.M., Knipe D.W., Higgins J.P., Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis//*BMJ*. - 2015. – V. 12. – № 350:h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109.

61. Tonstad S., Gustavsson G., Kruse E., Walmsley J.M., Westin A. Symptoms of nicotine toxicity in subjects achieving high cotinine levels during nicotine replacement therapy.// Nicotine Tob. Res. – 2014. – V.16, - №9. – P.1266-71. doi: 10.1093/ntr/ntu076. Epub 2014 May 22.
62. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service May 2008. – Mode of access: http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf
63. Underner M., Perriot J., Peiffer G. Smokeless tobacco// Presse Med. – 2012. – №41(1).– P. 3-9. doi: 10.1016/j.lpm.2011.06.005.
64. Varenicline (marketed as Chantix) Information//U.S. Food and Drug Administration. режим доступа: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>
65. Walker N., Howe C., Bullen C., McRobbie H., Glover M., et al Study protocol for a non-inferiority trial of cytisine versus nicotine replacement therapy in people motivated to stop smoking//BMC Public Health. – 2011. - № 11: 880. doi: 10.1186/1471-2458-11-880
66. Woolf A., Burkhart K., Caraccio T., Litovitz T. Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches.//Pediatrics. - 1997. – V.99, - №5.: E4. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9113961>

Nicotine Dependence: Diagnosis and Treatment

Nadezhdin A. V.

PhD, Department Head, Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, 109390, Moscow, Ljublinskaya ul. 37/1, e-mail: aminazin@inbox.ru

Tetenova E. Ju.

PhD, Leading Researcher, Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, 109390, Moscow, Ljublinskaya ul. 37/1

The paper presents the diagnostic criteria of ICD-10 for major morbid conditions associated with the use of nicotine. Authors consider health and social consequences of tobacco use by means of pipes and hookahs, harm associated with passive smoking, use of electronic cigarettes and smokeless forms of tobacco. Principal tools for the diagnosis of the degree of dependence syndrome and readiness to quit, as well as modern treatment methods are presented.

Key words: Tobacco dependence, tobacco use, nicotine dependence, electronic cigarettes, passive smoking, nicotine replacement therapy, Fagerstrom test

References

1. Antonov N.S., Saharova G.M., Donitova V.V., Kotov A.A., Berezhnova I.A., Latif E, "Electronic cigarettes: evaluation of safety and health risks." Pulmonologiya 3 (2014): 122-27.
2. VCIOM, Press release № 3116. Accessed at: <http://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115711>
3. WHO report on global tobacco epidemic, 2009: implementing smoke-free environments. Accessed at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789244563915_rus.pdf

4. Report on tobacco dependence and cessation (in accordance with Article 14 of Convention (FCTC/COP 2 (14)). WHO, 2008. Print.
5. Instructions for use of Wellbutrin. State Register of Medicinal Products. Accessed at: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?regNr=ЛСП-008003/10&page=2>
6. Kukes V.G., Marinin V.F., Gavrisyuk E.V., "Varenicline – the new generation drug for the treatment of tobacco dependence." *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 3 (2009): 1-5.
7. Levshin V.F., Tobacco dependence: pathogenesis, diagnosis and treatment. Moscow: IMA-PRESS, 2012. Print.
8. Levshin V.F., Slepchenko N.I., Radkevich N.V., "A randomized controlled efficacy study of Tabeks® (cytisine) for the treatment of tobacco dependence." *Voprosy narkologii* 5 (2009): 13-22.
9. Mahov M.A., "Measuring tools for tobacco dependence." *Narkologiya* 3 (2015): 46-57.
10. Mahov M.A., Nadezhdin A.V., "Clinical features of tobacco dependence in patients with alcohol addiction." *Narkologiya* 1 (2016): 39-50.
11. Nadezhdin A.V., Tetenova E.Yu., Zekrina N.A., Kolgashkin A.Yu., "Treatment and diagnosis of nicotine dependence." *Narkologiya* 10 (2011): 84-94.
12. Smoking cessation and treatment of tobacco dependence. Evidence-based recommendations edited by Professor A.K. Demin. Moscow – Washington DC. Moscow: RAPSIGO, 2013. Print.
13. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Accessed at: http://www.who.int/fctc/whofctc_cover_russian.pdf
14. Saharova G.M., Antonov N.S., Facilitating smoking cessation in therapeutic practice. Textbook. Moscow: UP Print, 2010. Print.
15. Saharova G.M., Antonov N.S., "The harmful effects of smoking on health and the approaches to the treatment of tobacco dependence." *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 14-15 (2008): 16-20.
16. Federal Law of 23 February 2013 N 15-FZ "On the Protection of the health of citizens from exposure to tobacco smoke and the consequences of tobacco use." Accessed at: <https://rg.ru/2013/02/26/zakon-dok.html>
17. Federal Law of the Russian Federation of 22.12.2008 number 268-FZ "Technical Regulations on Tobacco Products." Accessed at: <http://www.rg.ru/2008/12/26/tabak-dok.html>
18. "Public Opinion" Foundation (24-25.10.2015). On smoking and breath. Accessed at: <http://fom.ru/Zdorove-i-sport/12483>
19. Churkin A.A., Martyushov A.N., Quick guide to using the ICD-10 in mental health and addiction. Moscow: Triada-X, 1999. Print.
20. Chuchalin A.G., Saharova G.M., Antonov N.S., Zajceva O.Yu., Novikov K.Yu., Comprehensive treatment of tobacco dependence and prevention of chronic obstructive pulmonary disease caused by tobacco smoking. Methodical guidelines of the Ministry of Health and Social Development. Moscow, 2002. Print.
21. Baker T.B., Breslau N., Covey L., Shiffman S. "DSM Criteria for Tobacco Use Disorder and Tobacco Withdrawal: A Critique and Proposed Revisions for DSM-5." *Addiction* 2 (2013): 263-75. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03657.x.

22. Baker T.B., Piper M.E., McCarthy D.E., Bolt D.M., et al. "Time to first cigarette in the morning as an index of ability to quit smoking: Implications for nicotine dependence." *Nicotine Tob. Res.* 4 (2007): 555-70. doi: 10.1080/14622200701673480.
23. Bam T. S., Bellew W., Berezhnova I., Jackson-Morris A., Jones A., Latif E., Molinari M. A., Quan G., Singh R. J., Wisotzky M. "Position statement on electronic cigarettes or electronic nicotine delivery systems." *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* 1 (2014): 5-7.
24. Benowitz N.L. "Cotinine as a Biomarker of Environmental Tobacco Smoke Exposure." *Epidemiol. Rev.* 2 (1996): 188-204.
25. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P., "Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers." *Handbook of Experimental Pharmacology* Vol.192 (2009): 29-60.
26. Bloom J., Hinrichs A.L., Wang J.C., von Weymarn L.B., Kharasch E.D., Bierut L.J., Goate A., Murphy S.E. "The contribution of common CYP2A6 alleles to variation in nicotine metabolism among European-Americans." *Pharmacogenet Genomics.* 7 (2011): 403-16. doi: 10.1097/FPC.0b013e328346e8c0.
27. Chaouachi K. "Use & Misuse of Water-filtered Tobacco Smoking Pipes in the World. Consequences for Public Health, Research & Research Ethics." *Open Med Chem. J.* 9 (2015): 1-12. doi: 10.2174/1874104501509010001/.
28. Clinical guidelines and procedures for the management of nicotine dependent inpatients. Department of Health, Western Australia. 2011. P. 2. Print.
29. Clinical guidelines and procedures for the management of nicotine dependent inpatients. Department of Health, Western Australia. 2011. P. 9. Print.
30. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. – 4th ed. American Psychiatric Association – Washington, – 1994. Print.
31. El-Zaatari Z.M. Chami H.A., Zaatari G.S. "Health effects associated with waterpipe smoking." *Tob. Control.* 1 (2015): 31-43. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2014-051908.
32. Fagerstrom K.O., Schneider N. "Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire." *J. Behav. Med.* 12 (1989): 159-182.
33. Fiore M.C., Bailey W.C., Cohen S.J., et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. – Rockville, Md: US Department of Health and Human Services. Public Health Service. – 2000. Print.
34. Flouris A.D., Vardavas C.I., Metsios G.S., Tsatsakis A.M., Koutedakis Y. "Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure." *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology* 1 (2010): 3-12. doi: 10.1152/ajplung.00215.2009/.
35. Framework for the treatment of nicotine addiction. Perth: Health Networks Branch, Department of Health, Western Australia. – 2010. Print.
36. Global Heart 2012 / World Heart Federation (Geneva). 2 (2012). doi:10. 1016/j.gheart.2012.05.003.
37. Hashemipour M.A., Gholampour F., Fatah F., Bazregari S. "Snus (nass) and oral cancer: A case series report." *Dent Res J (Isfahan)* 1 (2013): 116-21. doi: 10.4103/1735-3327.111813
38. International Agency for Research on Cancer. Vol. 89. Lyon, France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer; IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2007. Smokeless Tobacco and Some Tobacco-Specific N-Nitrosamines.

39. Lee P. "Summary of the epidemiological evidence relating snus to health." *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 59 (2011): 197-214.
40. Mayer B. "How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century." *Arch. Toxicol.* 1 (2014): 5-7.
41. Meneses-Gaya I.C., Zuardi A.W., Loureiro S.R., Crippa J.A. "Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence." *J Bras Pneumol.* 1 (2009): 73-82.
42. Mishra A., Chaturvedi P., Datta S., Sinukumar S., Joshi P., Garg A. "Harmful effects of nicotine." *Indian J. Med Paediatr. Oncol.* 1 (2015): 24-31. doi: 10.4103/0971-5851.151771.
43. Munarini E., Marabelli C., Pozzi P., Boffi R. "Extended varenicline treatment in a severe cardiopathic cigarette smoker: a case report." *J. Med. Case Rep.* V. 9:29 (2015). doi: 10.1186/1752-1947-9-29
44. Mushtaq N., Beebe L.A. "A review of the validity and reliability of smokeless tobacco dependence measures." *Addict. Behav.* 4 (2012): 361-6. doi: 10.1016/j.addbeh.2011.12.003.
45. Nemmar A., Raza H., Yuvaraju P., Beegam S., John A., Yasin J., Rasheed S. et al. "Nose-only water-pipe smoking effects on airway resistance, inflammation, and oxidative stress in mice." *Journal of Applied Physiology* 9 (2013): 1316-23 doi: 10.1152/jappphysiol.00194.2013.
46. Nicotine. IPCS INCHEM. Accessed at: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/nicotine.htm#PartTitle:1>. NAME
47. NIDA Tobacco Addiction. – 2009. Accessed at: <http://smoking.drugabuse.gov>
48. Novotny T.E., Hardin S.N., Hovda L.R., Novotny D.J., McLean M.K., Khan S. "Tobacco and cigarette butt consumption in humans and animals." *Tob. Control.* 1 (2011): 17-20. doi: 10.1136/tc.2011.043489.
49. Oliveira P.P., Sihler C.B., Moura L., et al. "First reported outbreak of green tobacco sickness in Brazil." *Cad. Saude Publica.* 12 (2010): 2263-69.
50. Piliguian M., Zhu A.Z., Zhou Q., Benowitz N.L., Ahluwalia J.S., Sanderson Cox L., Tyndale R.F. "Novel CYP2A6 variants identified in African Americans are associated with slow nicotine metabolism in vitro and in vivo." *Pharmacogenet. Genomics.* 2 (2014): 118-28. doi: 10.1097/FPC.0000000000000026.
51. Raad D., Gaddam S., Schunemann H.J., Irani J., Abou Jaoude P., Honeine R., Akl E.A. "Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis." *Chest.* 4 (2011): 764-74. doi: 10.1378/chest.10-0991.
52. Raupach T., Schayck C.P. "Pharmacotherapy for Smoking Cessation." *CNS Drugs* 5 (2011): 371-82.
53. Satora L., Goszcz H., Gomółka E., Biedroń W. "Green tobacco sickness in Poland." *Pol. Arch. Med. Wewn.* 3 (2009): 184-6.
54. Saxena K., Scheman A. "Suicide plan by nicotine poisoning: a review of nicotine toxicity." *Vet Hum Toxicol.* 6 (1985): 495-7.
55. Smolinske S.C., Spoerke D.G., Spiller S.K., Wruk K.M., Kulig K., Rumack B.H. "Cigarette and nicotine chewing gum toxicity in children." *Hum Toxicol.* 1 (1988): 27-31.
56. Stead L.F., Hartmann-Boyce J., Perera R., Lancaster T. "Telephone counselling for smoking cessation." *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – 12;8:CD002850. doi: 10.1002/14651858.CD002850.pub3.

57. Stead L.F., Lancaster T. "Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation." *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012. – Oct 17;10:CD008286. doi: 10.1002/14651858.CD008286.pub2.
58. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. – P.8-10. Print.
59. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Accessed at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf?ua=1>
60. Thomas K.H., Martin R.M., Knipe D.W., Higgins J.P., Gunnell D. "Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis." *BMJ* 2015. V. 12. № 350:h1109. doi: 10.1136/bmj.h1109.
61. Tonstad S., Gustavsson G., Kruse E., Walmsley J.M., Westin A. "Symptoms of nicotine toxicity in subjects achieving high cotinine levels during nicotine replacement therapy." *Nicotine Tob. Res.* 9 (2014): 1266-71. doi: 10.1093/ntr/ntu076. Epub 2014 May 22.
62. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service May 2008. Accessed at: http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf
63. Underner M., Perriot J., Peiffer G. "Smokeless tobacco." *Presse Med.* 1 (2012): 3-9. doi: 10.1016/j.lpm.2011.06.005.
64. Varenicline (marketed as Chantix) Information//U.S. Food and Drug Administration. Accessed at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>
65. Walker N., Howe C., Bullen C., McRobbie H., Glover M., et al "Study protocol for a non-inferiority trial of cytisine versus nicotine replacement therapy in people motivated to stop smoking." *BMC Public Health* 11 (2011): 880. doi: 10.1186/1471-2458-11-880
66. Woolf A., Burkhart K., Caraccio T., Litovitz T. "Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches." *Pediatrics* 5 (1997): E4.

Спектрально-поляризационные свойства фотолюминесценции фиброзных оболочек глаза

Бубнова И. А.

д.м.н., ведущий научный сотрудник¹

Семчишен В. А.

к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник²

Свиридов А. П.

д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник²

Хайдуков Е. В.

к.ф.-м.н., старший научный сотрудник

Новиков И. А.

старший научный сотрудник¹

Петров С. Ю.

к.м.н., ведущий научный сотрудник¹

Пахомова Н. А.

аспирант¹

Волжанин А. В.

ординатор¹

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», 119021, Российская Федерация, Москва, Россолимо ул., 11 А,Б

²Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, 142190, г. Троицк, г. Москва, ул. Пионерская 2.

Прозрачность финансовой деятельности: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-29-03843.

Для контактов: Пахомова Наталья Андреевна, sp465@pochta.ru

Аннотация

Цель. Разработать бесконтактную фотолюминесцентную диагностику фиброзной оболочки глаза.

Методы. В выделенных дезэпителизированных глазах кролика было индуцировано механическое напряжение фиброзной оболочки, эквивалентное внутриглазному давлению до 50 мм рт.ст. В этих условиях с помощью спектрофотометра Flurolog-3 (Jobin-Yvon, Франция) измерены спектры фотолюминесценции роговицы и склеры при возбуждении на длинах волн 250, 350 и 450 нм и спектры возбуждения фотолюминесценции в диапазоне длин волн 300-425 нм. Получены также кросс- и ко-поляризованные спектры фотолюминесценции, индуцированные линейно поляризованным светом с длиной волны 450 нм.

Результаты. Максимум фотолюминесценции роговицы глаза при возбуждении на длине волны 350 нм расположен вблизи 450 нм. При этом спектр фотолюминесценции можно представить в виде двух полос: пиридиннуклеотида с максимумом на длине волны 460-470 нм и гликозилированного коллагена с максимумом на длине волны 430-440 нм. Показано, что вклад эпителия является существенным. Разница в спектрах фотолюминесценции с эпителием и без эпителия определяется люминесценцией рибофлавина, который имеет две полосы поглощения с максимумами на длинах волн 450 и 365 нм. Спектр люминесценции роговицы при возбуждении светом на длине волны 450 нм имеет максимум вблизи 540 нм, соответствующий спектру флуорофоров, локализованных в эпителии и эндотелии. Спектр

люминесценции при возбуждении на длине волны 250 нм соответствует возбуждению триптофана, присутствующем во внутриглазной линзе.

Фотолюминесценция роговицы глаза при возбуждении поляризованным светом является частично поляризованной; степень поляризации находится в пределах 0.2-0.35 и зависит от длины волны люминесценции.

Заключение. Выход фотолюминесценции роговицы глаза максимален при длине волны возбуждающего света 330-350 нм. Фотолюминесценция роговицы глаза при возбуждении линейно поляризованным светом является частично поляризованной. Степень поляризации фотолюминесценции роговицы глаза при возбуждении линейно поляризованным светом можно рассматривать в качестве измеряемого параметра для оценки физиологического состояния глаза.

Ключевые слова: роговица, склера, фиброзная оболочка глаза, люминесценция, поляризация, фотоупругость, коллаген

Фиброзная оболочка глаза, состоящая из склеры и роговицы, выполняет свои биологические функции благодаря специфической организации волокон коллагена, эластина и протеогликанов, определяющей механические и оптические свойства этих тканей. Исследования взаимосвязи механических напряжений в склере и роговице глаза с их оптическими параметрами представляют значительный фундаментальный и практический интерес для офтальмологии [1, 3, 4]. Они направлены, прежде всего, на разработку новых подходов к бесконтактной диагностике состояния глаза оптическими методами [2, 6]. Так, распределение интенсивности, состояние поляризации отраженного зондирующего света или спектры фотолюминесценции, индуцируемые в локальных областях тканей глаза, можно экспериментально измерить как функция внутриглазного давления. Если обратная функция стабильна от образца к образцу, то измеряемые значения перечисленных оптических параметров должны с определенностью указывать на значение внутриглазного давления. Например, известно, что роговица человеческого глаза обладает двулучепреломлением и, соответственно, свойством фотоупругости – изменением параметров, характеризующих двулучепреломление, при механической нагрузке [9, 10, 13]. В линейно упругих материалах, к которым можно отнести и роговицу глаза, оптические эффекты однозначно связаны с механическими напряжениями и с вызванными ими деформациями [7]. К возможным измеряемым параметрам можно отнести пространственное распределение интенсивности излучения второй гармоники фемтосекундного лазера, генерируемой пучками коллагеновых волокон биотканей [11]. Это позволяет визуализировать внутреннюю микроструктуру коллагенсодержащих тканей, в частности, тканей глаза [12]. В работе Аветисова С.Э (2013) показано, что фотолюминесценция роговицы глаза, возбуждаемая поляризованным излучением ртутной лампы, является частично поляризованной, причем степень поляризации зависит от механических напряжений в роговице [8]. Настоящая работа направлена на исследование спектров возбуждения и спектров фотолюминесценции роговицы и склеры глаза поляризованным излучением и выявление оптимальных условий, при которых возможен контроль внутриглазного давления оптическими методами.

Материалы и методы

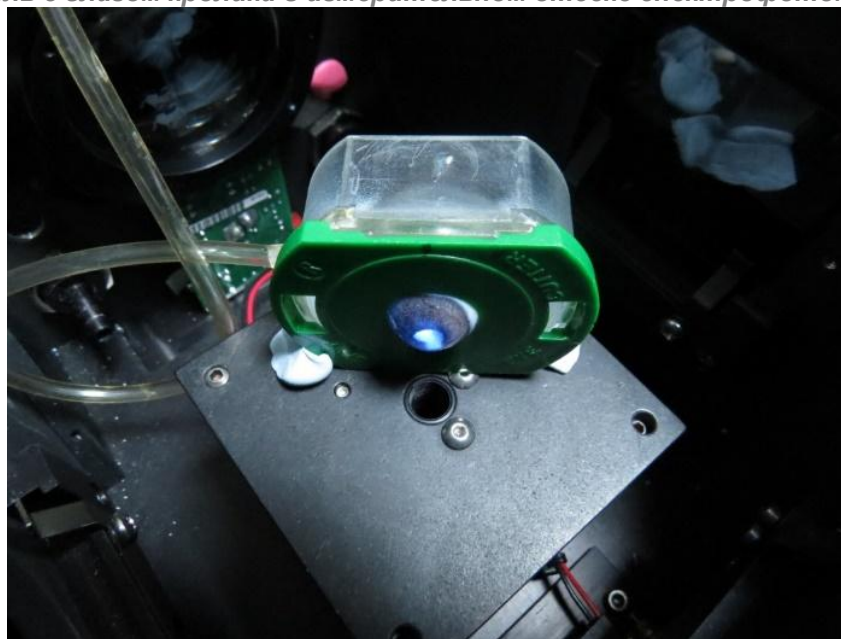
В эксперименте были использованы глаза кроликов, как с эпителием, так и предварительно дезэпителизированные. Свежие глазные яблоки кролика были изъяты и использовались в пределах 10 часов после энуклеации. Глаза транспортировались в холодильной сумке при температуре не выше 4°C. Эпителий снимался как механически, так и с использованием 20% раствора этанола. Перед проведением облучения глаза выдерживались при комнатной температуре до 18-20°C. Каждый глаз закреплялся в специальном держателе. Эпителий снимался механически специально разработанным для этих целей разметчиком. Разметчик представлял собой два соосных кольца с диаметрами 6,5 мм и 10 мм и высокими, по сравнению с обычно используемыми в офтальмологии, бортами высотой 3 мм. Внутрь колец закапывался 20% раствор спирта и выдерживался в течение 40 секунд. Затем эпителий снимался шпателем в виде цельного лоскута, который после процедуры коррекции зрения мог закрывать зону облучения. После снятия эпителия роговица промывалась дистиллированной водой и высушивалась с помощью мягкой салфетки.

Глазное яблоко фиксировалась в специальном держателе, снабженном системой поддержания интраокулярного давления. Оно располагалось на эластичной мембране и прикрывалось жестким фланцем с круглым отверстием, причем область роговицы выступала наружу через это отверстие. Затем производился наддув мембраны посредством ручного воздушного компрессора до заданного давления, которое и определяло внутриглазное давление. В наших экспериментах оно достигало 50 мм рт.ст.

Спектры фотолюминесценции и спектры возбуждения фотолюминесценции глаз регистрировали с помощью спектрофотометра Flurolog-3 (Jobin-Yvon, Франция) при возбуждении выделенной монохроматором области спектра ксеноновой разрядной лампы. Чувствительным приемником спектрометра являлся фотоумножитель P289 (Hamamatsu, Япония). Облучение и измерения спектров люминесценции проводили, не вынимая глазное яблоко из держателя при постоянном давлении наддува. На Рисунке 1 представлена фотография держателя с глазом кролика в измерительном отсеке спектрофотометра.

Для поляризационных измерений спектров люминесценции на пути луча освещения образца возбуждающим светом и на пути люминесцентного света от образца к приемнику помещали поляризационные фильтры, взаимная ориентация которых была либо параллельна, либо ортогональна. Дискриминация света в диапазоне длин волн 450-700 нм при взаимно ортогональной конфигурации используемых поляризационных фильтров была не хуже 10^2 .

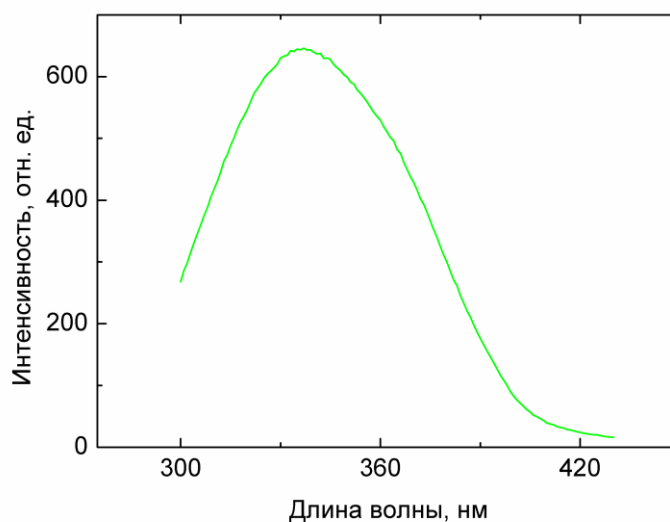
Рис. 1. Держатель с глазом кролика в измерительном отсеке спектрофотометра.



Результаты и обсуждение

Спектры фотовозбуждения

Рис. 2. Спектр возбуждения фотолюминесценции роговицы глаза кролика *in vitro* при регистрации на длине волны 455 нм.



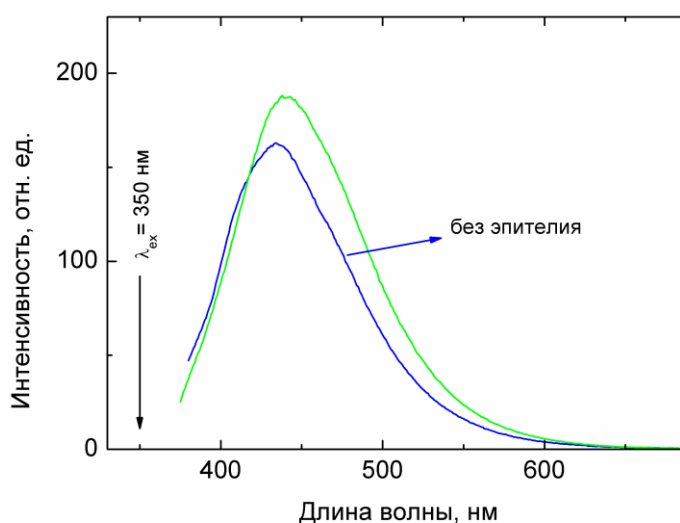
На рис. 2 изображен спектр возбуждения люминесценции роговицы глаза кролика *in vitro* при регистрации на длине волны 455 нм. Он имеет колоколообразный вид с максимумом

сигнала при длине волны возбуждающего света в диапазоне 330-360 нм. Отметим, что интенсивность фотолюминесценции при длине волны возбуждающего света 400 нм уменьшается примерно в 6 раз, однако остается достаточно высокой для проведения измерений с хорошей точностью обычными фотоприемниками. Важно, что полученный спектр возбуждения практически не зависит от длины волны наблюдения фотолюминесценции.

Спектры фотолюминесценции

На рис. 3 приведены спектры люминесценции роговицы глаза кролика с эпителием и без эпителия *in vitro* при возбуждении светом на длине волны 350 нм. Полученные спектры имеют сложную структуру и могут быть представлены в виде суммы двух полос гауссового профиля с максимумами в областях 430-440 и 470-480 нм (на рис. 3 не показаны). Видно, что вклад эпителия в сигнал люминесценции довольно значителен.

*Рис. 3. Спектры люминесценции роговицы глаза кролика *in vitro* при возбуждении на длине волны 350 нм с эпителием (зеленая кривая) и без эпителия (синяя кривая).*



С практической точки зрения значительный интерес представляют исследования возможности возбуждения люминесценции роговицы глаза светом ультрафиолетовой и синей областей спектра. Нами было показано, что при возбуждении довольно слабым светом ксеноновой лампы с длиной волны 450 нм люминесценция роговицы глаза может быть отчетливо измерена.

Рис. 4А. Спектры люминесценции роговицы глаза при возбуждении на длинах волн 450 нм.

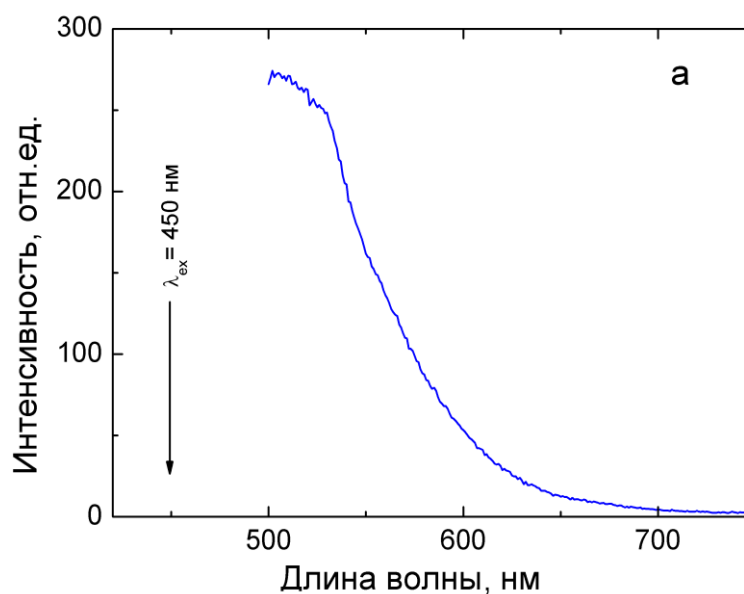
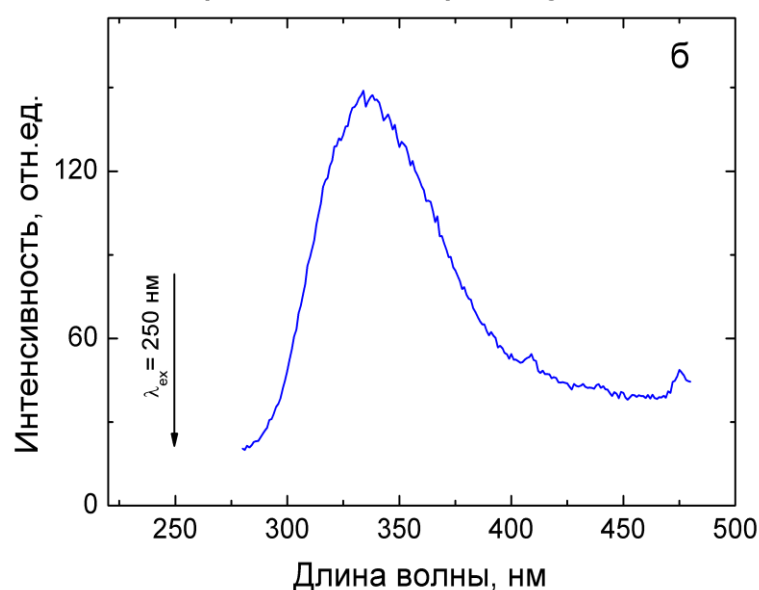


Рис. 4Б. Спектры люминесценции роговицы глаза при возбуждении на длинах волн 250 нм.

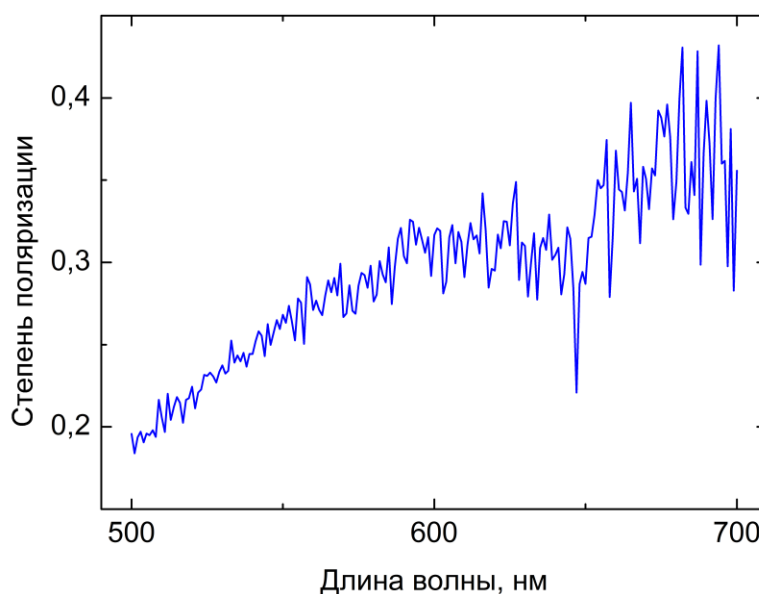


Из рис. 4а видно, что спектр ее люминесценции простирается примерно до 700 нм. Спектр фотолюминесценции роговицы глаза при возбуждении в УФ области представляет в основном академический интерес. Для практических клинических применений необходимо учитывать возможные фотохимические повреждения клеток и биотканей. На рис. 4б представлен спектр фотолюминесценции роговицы глаза при возбуждении на длине волны 250 нм. Все представленные в данной работе спектры люминесценции отстроены от длины волны возбуждающего света в сторону больших длин волн на 20-50 нм, чтобы исключить его влияние на результаты спектральных измерений.

Поляризационные измерения

Поляризационные измерения спектров люминесценции глаза *in vitro* проводились при возбуждении на длине волны 450 нм линейно поляризованным светом. Для этого перед приемником спектрометра помещали поляризатор, оптическая ось которого ориентировали параллельно или перпендикулярно вектору поляризации возбуждающего света. Полученные ко- и кросс-поляризационные спектры позволили измерить зависимость от длины волны доли линейно поляризованного света в фотолюминесценции как разница сигналов этих измерений деленная на их сумму. Итоги измерений и соответствующих вычислений приведены на Рисунке 5. Из Рисунка 5 видно, что свет фотолюминесценции зависит от положения поляризатора-анализатора, причем степень поляризации изменяется довольно сильно при изменении длины волны наблюдения: от ~0.2 при длине волны 500 нм до ~0.35 на длине волны 700 нм. Шумы измерений степени поляризации также зависят от длины волны. Они значительно растут с увеличением длины волны, что, очевидно, связано с ослаблением сигнала люминесценции.

*Рис. 5. Спектр степени поляризации люминесценции глаза *in vitro*, полученный при возбуждении на длине волны 450 нм линейно поляризованным светом.*



Спектр люминесценции глаза при возбуждении светом с длиной волны 450 нм имеет максимум на длине волны 540 нм, соответствующий спектру флуорофоров, главным образом, флавопротеинам (флавин, флавин моноклеотид и аденин динуклеотид), которые преимущественно локализованы в эпителии и эндотелии. Разница в спектрах фотолюминесценции глаза, с эпителием и без эпителия, представленные на рис. 3 определяется, скорее всего, вкладом сигнала люминесценции рибофлавина, который имеет две полосы поглощения с максимумами на длинах волн 450 и 365 нм [5].

Спектр люминесценции глаза, полученный при возбуждении на длине волны 250 нм, соответствует триптофану, который содержится во внутриглазной линзе [5].

Спектр люминесценции при возбуждении на длине волны 350 нм с максимумом вблизи 440-455 нм имеет сложную структуру и состоит из двух линий люминесценции, а именно: люминесценции пиридиннуклеотида (никотинамид динуклеотид и никотинамид динуклеотид фосфат) с максимумом вблизи 460-470 нм и люминесценции гликозилированного коллагена с максимумом вблизи 430-440 нм [5].

Заключение

В ходе исследования были получены новые данные о спектрах люминесценции и спектрах возбуждения тканей глаза, необходимые для проведения исследований и разработок аппаратуры в области бесконтактной неинвазивной диагностики структурных нарушений тканей глаза. В частности, показано, что доля линейно поляризованного света в фотолюминесценции тканей глаза при возбуждении линейно поляризованным светом на длине волны 450 нм находится в пределах 20-30%.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку работы (грант 15-29-03843).

Литература

1. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Завалишин Н.Н., Ненюков А.К. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы и прилегающих участков склеры // Офтальмологический журнал. 1988. Vol. N 4. P. 233-237
2. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., et al. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления // Вестник офтальмологии. 2010. Vol. 126. N 2. P. 5-7
3. Аветисов С.Э., Полунин Г.С., Шеремет Н.Л., Муранов К.О., et al. Поиск шапероноподобных антикатарактальных препаратов - антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 3. Возможности динамического наблюдения за процессами катарактогенеза на "продолжительной" модели уф-индуцированной катаракты у крыс // Вестник офтальмологии. 2008. Vol. 124. N 2. P. 3-7
4. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., Акопян А.И. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2007. Vol. N 1. P. 62-65
5. Владимиров Ю.А. Фотохимия и люминесценция белков. Москва: Наука; 1965. 232 с.

6. Еремина М.В., Еричев В.П., Якубова Л.В. Влияние центральной толщины роговицы на уровень внутриглазного давления в норме и при глаукоме // Глаукома. 2006. Vol. N 4. P. 78-83
7. Семчишен А.В., Семчишен В.А. Измерения фотоупругости роговицы глаза. Астигматизм и аномалии внутренних напряжений роговицы // Альманах клинической медицины. 2008. Vol. 17. N 2. P. 128-132
8. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A., et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen // Journal of biomechanics. 2013. Vol. 46. N 10. P. 1648-1654
9. Duan L., Yamanari M., Yasuno Y. Automated phase retardation oriented segmentation of chorio-scleral interface by polarization sensitive optical coherence tomography // Optics express. 2012. Vol. 20. N 3. P. 3353-3366
10. Nagase S., Yamanari M., Tanaka R., Yasui T., et al. Anisotropic alteration of scleral birefringence to uniaxial mechanical strain // PloS one. 2013. Vol. 8. N 3. P. e58716
11. Roth S., Freund I. Optical second-harmonic scattering in rat-tail tendon // Biopolymers. 1981. Vol. 20. N 6. P. 1271-1290
12. Tan H.Y., Teng S.W., Lo W., Lin W.C., et al. Characterizing the thermally induced structural changes to intact porcine eye, part 1: second harmonic generation imaging of cornea stroma // Journal of biomedical optics. 2005. Vol. 10. N 5. P. 054019
13. Yamanari M., Nagase S., Fukuda S., Ishii K., et al. Scleral birefringence as measured by polarization-sensitive optical coherence tomography and ocular biometric parameters of human eyes in vivo // Biomedical optics express. 2014. Vol. 5. N 5. P. 1391-1402

Spectral-polarized properties of eye fibrous tunic photoluminescence

Bubnova I. A.

Med.Sc.D., leading research associate¹

Semchishen V. A.

Ph.D., leading research associate²

Sviridov A. P.

Ph.D., leading research associate²

Khaydukov E. V.

senior research associate²

Novikov I. A.

senior research associate¹

Petrov S.Yu.

Ph.D., leading research associate¹

Pakhomova N. A.

Postgraduate student¹

Volzhanin A. V.

resident¹

¹Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 A,B, Rossolimo St., Moscow, Russian Federation, 119021

²Institute of Photonic Technologies of Federal Research Centre "Crystallography and Photonics" of Russian Academy of Sciences, 2 Pionerskaya str., Troitsk, Moscow, Russian Federation, 142190

Abstract

Aim. To develop a non-contact photoluminescent diagnostic method for the fibrous tunic of the eye.

Methods. Mechanical stress of eye fibrous tunic equal to 50 mmHg was induced in a deepithelized rabbit eye. In these conditions a Flurolog-3 spectrophotometer (Jobin-Yvon, France) was used to measure cornea and sclera photoluminescence excitation spectra in with 250, 350 and 450 nm wavelengths and photoluminescence excitation spectra within the 300-425 nm wavelength range. Cross- and co-polarized photoluminescence spectra induced with linearly polarized light with 450 nm wavelength were also acquired.

Results. Maximal corneal photoluminescence excited at 350nm wavelength approaches 450nm. Meanwhile, photoluminescence spectrum can be presented as two bars: pyridine nucleotide with its maximum at 460-470nm and glycated collagen at 430-440nm. Epithelium contribution is shown to be substantial. The difference of photoluminescence spectra with and without epithelium is defined by luminescence of riboflavin that has two absorption bands with maximums at 450 and 365nm. Corneal luminescence spectrum excited at 450nm wavelength has a maximum nearing 540nm, that coincides with the spectrum of fluorophores localized in epithelium and endothelium. Luminescence spectrum excited at 250nm wavelength corresponds with the spectrum of tryptophane, that is present in the intraocular lens.

Corneal photoluminescence induced with polarized light is partly polarized with degree of polarization equaling 0.2-0.35 and dependent on luminescence wavelength.

Conclusion. Corneal photoluminescence yield is maximal at 330-350nm excitation light wavelength. Eye photoluminescence induced with linearly polarized light is partly polarized. The degree of corneal photoluminescence polarization induced with linearly polarized light can be calculated to assess the physiological state of the eye.

Keywords: cornea, sclera, eye fibrous tunic, luminescence, polarization, elasto-optic effect, collagen

References

1. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Завалишин Н.Н., Ненюков А.К. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы и прилегающих участков склеры // Офтальмологический журнал. 1988. Vol. N 4. P. 233-237
2. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., et al. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления // Вестник офтальмологии. 2010. Vol. 126. N 2. P. 5-7
3. Аветисов С.Э., Полунин Г.С., Шеремет Н.Л., Муранов К.О., et al. Поиск шапероноподобных антикатарактальных препаратов - антиагрегантов кристаллинов хрусталика глаза. Сообщение 3. Возможности динамического наблюдения за процессами катарактогенеза на "продолговатой" модели уф-индуцированной катаракты у крыс // Вестник офтальмологии. 2008. Vol. 124. N 2. P. 3-7
4. Арутюнян Л.Л., Еричев В.П., Филиппова О.М., Акопян А.И. Вязкоэластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме // Глаукома. 2007. Vol. N 1. P. 62-65
5. Владимиров Ю.А. Фотохимия и люминесценция белков. Москва: Наука; 1965. 232 с.
6. Еремина М.В., Еричев В.П., Якубова Л.В. Влияние центральной толщины роговицы на уровень внутриглазного давления в норме и при глаукоме // Глаукома. 2006. Vol. N 4. P. 78-83
7. Семчишен А.В., Семчишен В.А. Измерения фотоупругости роговицы глаза. Астигматизм и аномалии внутренних напряжений роговицы // Альманах клинической медицины. 2008. Vol. 17. N 2. P. 128-132

8. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Novikov I.A., Antonov A.A., et al. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen // Journal of biomechanics. 2013. Vol. 46. N 10. P. 1648-1654
9. Duan L., Yamanari M., Yasuno Y. Automated phase retardation oriented segmentation of chorio-scleral interface by polarization sensitive optical coherence tomography // Optics express. 2012. Vol. 20. N 3. P. 3353-3366
10. Nagase S., Yamanari M., Tanaka R., Yasui T., et al. Anisotropic alteration of scleral birefringence to uniaxial mechanical strain // PloS one. 2013. Vol. 8. N 3. P. e58716
11. Roth S., Freund I. Optical second-harmonic scattering in rat-tail tendon // Biopolymers. 1981. Vol. 20. N 6. P. 1271-1290
12. Tan H.Y., Teng S.W., Lo W., Lin W.C., et al. Characterizing the thermally induced structural changes to intact porcine eye, part 1: second harmonic generation imaging of cornea stroma // Journal of biomedical optics. 2005. Vol. 10. N 5. P. 054019
13. Yamanari M., Nagase S., Fukuda S., Ishii K., et al. Scleral birefringence as measured by polarization-sensitive optical coherence tomography and ocular biometric parameters of human eyes in vivo // Biomedical optics express. 2014. Vol. 5. N 5. P. 1391-1402