

© ЗЫКОВА Л.Д., ШИНКАРЕНКО Е.А., САВЧЕНКО А.А.

УДК:616.36-091.8-02:622.333

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА
ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ ОТКРЫТОЙ ДОБЫЧИ УГЛЯ**

Л.Д. Зыкова, Е.А. Шинкаренко, А.А. Савченко

Красноярский государственный медицинский университет им. проф.

В.Ф.Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – член-корр.

РАМН В.Т. Манчук.

***Резюме.** Проведен анализ патоморфологических изменений в печени лабораторных крыс при комплексном воздействии производственных факторов открытой добычи угля. Выявлена взаимосвязь степени выраженности патологических изменений в паренхиме и строме печени в зависимости от интенсивности воздействия шума вибрации и запыленности. Установлено, что усиленное воздействие производственных факторов чаще вызывает развитие дистрофических и некробиотических изменений гепатоцитов. При усиленном воздействии производственных факторов ослабевают компенсаторные реакции организма и отмечается тенденция к формированию декомпенсированного состояния.*

Ключевые слова: крыса, печень, уголь.

Зыкова Лариса Дмитриевна – д.м.н., проф., каф. патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова КрасГМУ; e-mail: Lora55555@yandex.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. физиологии КрасГМУ; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Шинкаренко Екатерина Алексеевна – клинический ординатор НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; тел. 8(391)2201425.

Профессиональные заболевания представляют собой одну из сложных медико-социальных проблем. Медико-биологические исследования патологии, обусловленной пылевым, и сочетанными факторами, развивались в направлении создания клинко-патогенетической характеристики данного вида профпатологии. Наиболее изученным вопросом в этом направлении является проблема пневмокониозов [3, 6]. Однако, в последнее время стали появляться научные работы, посвященные сочетанному влиянию производственных факторов угледобывающей промышленности на организм человека и животных, отражающие полиморфность биологических эффектов при данном виде воздействия [2, 4]. В связи с этим назрела необходимость детального изучения реактивных и патологических изменений организма при воздействии угля и твердых продуктов его сгорания.

Целью исследования явилось изучение патоморфологических изменений в печени лабораторных крыс при комплексном воздействии производственных факторов на рабочих площадках роторных экскаваторов предприятия ОАО «Разрез Бородинский».

Материалы и методы

В эксперименте использовались 30 самцов лабораторных крыс в возрасте 3 мес. Животные были разделены на три подопытные группы, по 10 крыс в каждой. Две экспериментальные группы были расположены на рабочих площадках роторных экскаваторов выполняющих добычу гумусового, бурого угля марки 2Б. Первая группа животных 30 дней содержалась в щитовом отделении роторного экскаватора 7 (РЭ 7), где отмечается средняя интенсивность воздействие вибрации, шума и запыленности. Вторая группа животных содержалась в течение 15 дней в машинном отделении роторного

экскаватора 4 (РЭ 4), где наиболее высокий уровень шума и вибрации при работе экскаватора, затем на 15 дней животные переводились в щитовое отделение, где показатели шума и вибрации значительно ниже. Контрольная группа крыс в течение всего эксперимента содержалась в нерабочей зоне угольного разреза.

Из эксперимента животные выводились путем перерезки почечной артерии под эфирным наркозом, с соблюдением требования приказа №724 Минздрава СССР от 13.11.84 г. «Правила проведения работ с экспериментальными животными». Кусочки почки фиксировались в 10% нейтральном формалине, парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону [1]. С помощью световой микроскопии проведена морфологическая оценка полученных срезов.

По результатам исследования сформирована база данных. Подсчитывалось абсолютное и относительное число животных с наличием и отсутствием признака. Достоверность различий определяли по χ^2 . Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft Inc., 2004). Корреляционный анализ выполнен по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

При макроскопическом исследовании у животных обеих подопытных групп и в контрольной группе визуально капсула гладкая блестящая, на разрезе ткань красно-коричневого цвета, умеренно полнокровная.

При микроскопическом исследовании в печени крыс, содержащихся в условиях среднего воздействия производственных факторов (РЭ 7), строение долек и ацинусов не нарушено. У большинства крыс отмечается утолщение порталных трактов за счет избыточного разрастания рыхлой соединительной ткани и неравномерно выраженной инфильтрации лимфоцитами и гистиоцитами, а у 70% животных в составе клеточного экссудата определяются нейтрофильные лейкоциты (рис. 1). При морфометрическом исследовании установлено уменьшение среднего

диаметра печеночных долек (табл. 1). Синусоиды кровенаполнены умеренно, у 70% крыс видны лейкосты. Кроме того, в 1 и 2 зонах ацинуса определяются мелкоочаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты в 80% случаев (рис. 2а). Гепатоциты с признаками зернистой (100%) и гиалиново-капельной (80%) дистрофии, а в 1 и 2 зонах ацинусов встречаются группы клеток с признаками гидропической дистрофии (90%) (рис. 2 б). Наравне с дистрофически измененными клетками, определяются гепатоциты в состоянии некроза и некробиоза. При подсчете процентного соотношения количества неизмененных гепатоцитов и с обратимыми дистрофическими изменениями, к числу некротизированных клеток, обнаружено, что у животных данной группы в состоянии некроза на 7,3% гепатоцитов больше, чем в группе контроля (11,0% и 3,7% соответственно, $p \leq 0,05$). Кроме того, при воздействии производственных факторов у крыс отмечается снижение количества двуядерных гепатоцитов относительно контроля на 5,7 % (4,4% у крыс опытной группы, 10,1% в контроле, $p \leq 0,05$), что свидетельствует об угнетении регенераторной функции печени.

При микроскопическом исследовании печени крыс, содержащихся в условиях усиленного воздействия производственных факторов (РЭ 4), синусоиды кровенаполнены неравномерно. Печеночные балки с признаками дискомплексации гепатоцитов (рис. 4а). Анизоцитоз грубо выражен за счет очаговой гидропической (100%), зернистой (100%), гиалиново-капельной (40%) и жировой (40%) дистрофии (рис. 3). При морфометрической оценке у животных данной группы выявлено увеличение среднего диаметра печеночных долек на 62,2 мкм по сравнению с группой контроля, а также утолщены печеночные балки до 19,80 мкм (табл. 1). На фоне грубых дистрофических изменений видны некрозы отдельных клеток в центрах долек и вдоль порталных трактов (рис. 4б). Синусоиды щелевидные, частично или полностью выполнены клеточным детритом, у трех крыс в центральных венах и в капиллярах синусоидного типа лейкосты, в некоторых дольках определяется диапедез лейкоцитов в строму печени.

Портальная строма часто усилена за счет разрастания нежно-волокнистой соединительной ткани, очагово инфильтрирована лимфоцитами и гистиоцитами. Количество двуядерных клеток у животных данной группы в 1,4 раза ниже по сравнению с группой контроля (7,0% у крыс опытной группы, 10,1% в контроле, $p < 0,05$), а количество некротизированных клеток превышает контрольный показатель в 5 раз (17,4% в опытной группе и 3,7% в контрольной группе, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ позволил выявить ряд сильных прямых взаимосвязей у животных обеих групп между различными патоморфологическими признаками. Так, у крыс, содержащихся на РЭ 7, взаимосвязи определяются между лимфогистиоцитарной инфильтрацией в дольках печени и формированием очагов регенерации ($r = 0,76$, $p = 0,01$), гиалиново-капельной дистрофией гепатоцитов и формированием очагов регенерации ($r = 0,76$, $p = 0,01$), между анизоцитозом и регенерацией гепатоцитов ($r = 0,80$, $p = 0,005$). В печени крыс, содержащихся в условиях усиленного воздействия, существует только сильная прямая взаимосвязь между диаметром печеночной дольки и лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальной стромы ($r = 0,65$, $p = 0,003$). Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие дистрофических изменений гепатоцитов и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации в дольках обуславливает формирование очагов регенерации. В тоже время диаметра печеночной дольки сопряжено с утолщением печеночных балок. Резкое снижение количества взаимосвязей при усиленном воздействии производственных факторов может свидетельствовать о нарушении гомеостаза и снижении активности компенсаторных механизмов [5].

Выявленные патоморфологические изменения у животных обеих групп соответствуют подострому токсическому гепатозу с тенденцией к хронизации процесса. Степень выраженности дистрофических и некробиотических изменений напрямую зависит от силы воздействия производственных факторов. Доказано, что дистрофические процессы в паренхиме печени

обуславливают формирование очагов регенерации и воспалительных клеточных инфильтратов. Увеличение нагрузки антропогенного воздействия приводит к снижению компенсаторных реакций организма.

PATHOMORPHOLOGY AND PATHOGENESIS OF TOXIC HEPATOSIS IN RATS UNDER INFLUENCE OF OPEN COIL PRODUCTION FACTORS

L.D. Zyкова, E.A. Shinkarenko, A.A. Savchenko

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. We analyzed pathomorphological changes in liver in laboratory rats under complex influence of open coil production. Relation among expression of the pathological changes in liver parenchyma and stroma, and intensity of vibration, noise and dust were revealed. Enhanced influence of production factors more often cause dystrophic and necrobiotic changes development in hepatocytes. Weaken of compensatory reaction of the organism and tendency to decompensation were found out under enhanced influence of production factors.

Key words: rat, liver, coil

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – 1990. – М.: Медицина. – 384с.
2. Базелюк Л.Т. Цитоморфологические и метаболические изменения в надпочечниках крыс при действии угольно-породной пыли и физической нагрузки // Гигиена и санитария. – 2003. – № 4. – С. 55-57.
3. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 7. – С. 8-13.
4. Ковальчук Т.А., Слинченко Н.З., Филипченко Л.Л. Особенности морфологических проявлений хронического гастрита у горнорабочих // Врачебное дело. – 2002. – №5. – С. 10-12.
5. Чикина Н.А., Антонова И.В. Математические модели адаптации к

вредным условиям труда на основе метода корреляционной адаптометрии // Вестн. Национального технического университета «ХПИ». – 2008. – Т. 49, № 11. – С. 184-189.

6. Gulumian M., Borm P.J., Vallyathan V. et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive Review // J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. – 2006. – Vol. 9, № 5. – P. 357-395.

Таблица 1

***Морфометрические показатели печени лабораторных крыс
содержавшихся при усиленном воздействии производственных факторов,
(Me; C₂₅-C₇₅)***

Показатель и	Ко нт ро ль n= 10 1	РЭ 7 n=1 0 2	Р Э 4 n= 10 3			
	М е	C ₂₅ - C ₇₅	М е	C ₂₅ - C ₇₅	М е	C ₂₅ - C ₇₅
Диаметр долек, (мкм)	29 7, 84	250 ,30- 307 ,20	28 0, 32	270 ,72- 305 ,28	36 0, 00	347 ,52- 376 ,32
			P ₁ <0, 05			
Толщина трабекулы, (мкм)	15 ,1 0	14, 85- 15, 90	15 ,9 0	13, 95- 18, 30	19 ,8 0	19, 35- 23, 85
			P< 0,0 5			

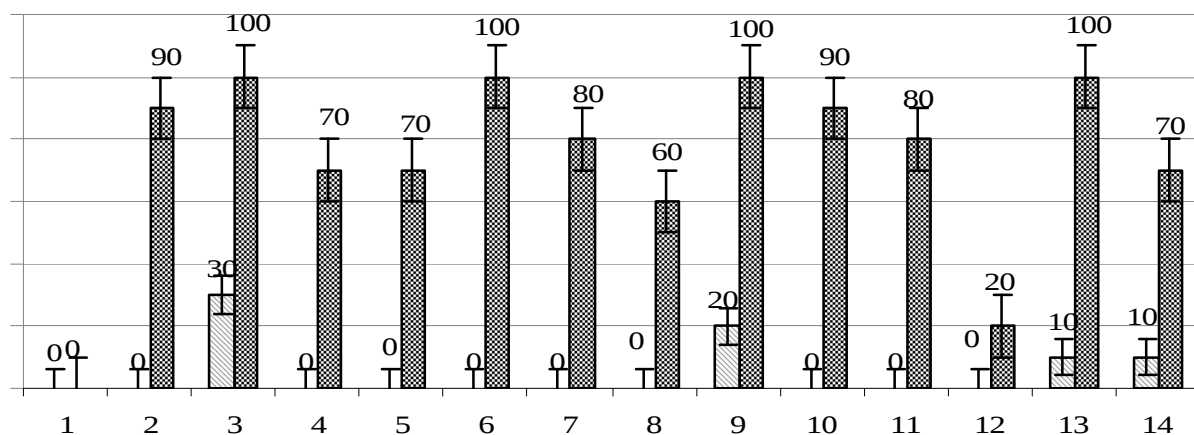


рисунок 1. Морфологические изменения в печени лабораторных крыс при воздействии различных производственных факторов на ГЭЛ

Примечание: 1 – дискомплексация гепатоцитов; 2 – фиброз портальной стромы; 3 – фо-гистиоцитарная инфильтрация портальной стромы; 4 – лейкоцитарная инфильтрация портальной стромы; 5 – лейкостазы в синусоидах; 6 – лейкоцитарная инфильтрация просвета синусоид; 7 – лимфогистиоцитарные инфильтраты в дольках; 8 – анизоцитоз гепатоцитов; 9 – зернистая дистрофия гепатоцитов; 10 – гидропическая дистрофия гепатоцитов; 11 – гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов; 12 – микровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов; 13 – фокальные и очаговые некрозы гепатоцитов; 14 – очаги регенерации в центрах долек; * – статистически достоверные различия с контролем, $p < 0,05$.

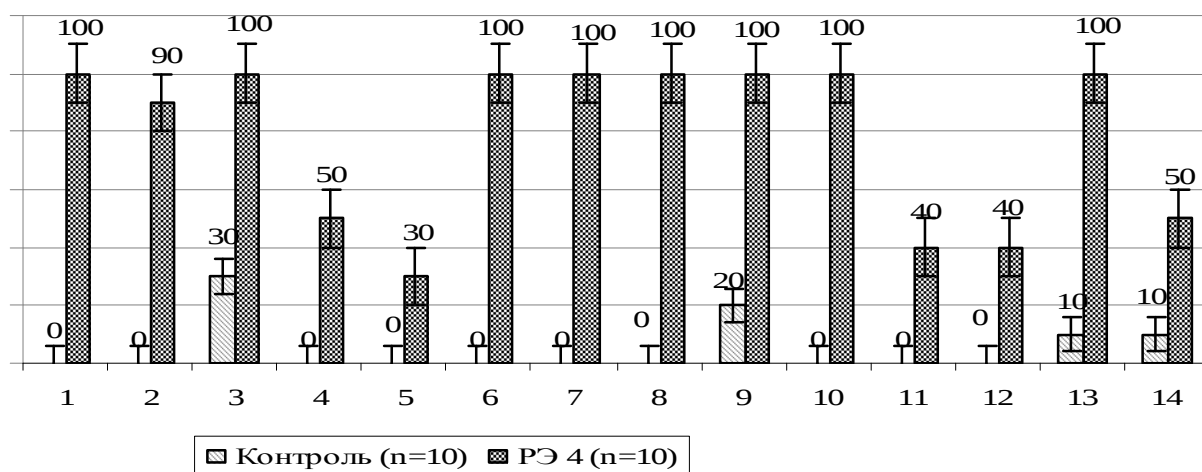


Рис. 3. Морфологические изменения в печени лабораторных крыс при усиленном воздействии производственных факторов на РЭ 4.

Примечание: 1 – дискомплексация гепатоцитов; 2 – фиброз портальной стромы; 3 – лимфо-гистиоцитарная инфильтрация портальной стромы; 4 – лейкоцитарная инфильтрация портальной стромы; 5 – лейкостазы в синусоидах; 6 – клеточный детрит в просветах синусоид; 7 – лимфогистиоцитарные инфильтраты в дольках; 8 – анизоцитоз гепатоцитов; 9 – зернистая дистрофия гепатоцитов; 10 – гидрическая дистрофия гепатоцитов; 11 – гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов; 12 – микровезикулярная жировая дистрофия гепатоцитов; 13 – фокальные и очаговые некрозы гепатоцитов; 14 – очаги регенерации в центрах долек; * – статистически достоверные различия с контролем, $p < 0,05$.

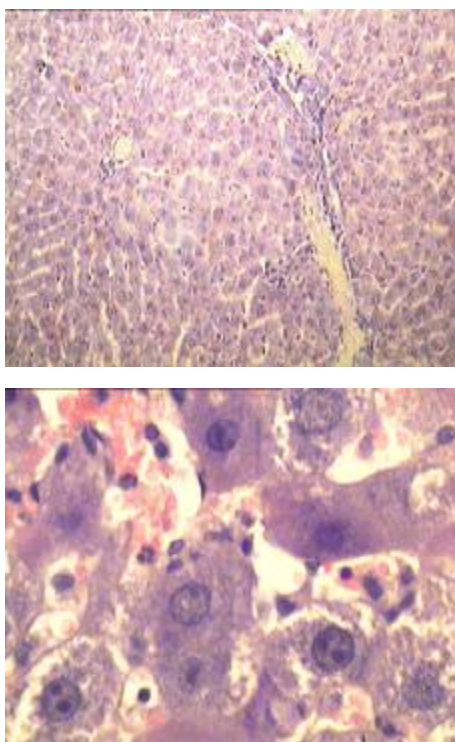


Рис.2. Изменения в печени крыс после воздействия производственных факторов средней интенсивности. Окраска гематоксилином и эозином.

а – умеренное кровенаполнение сосудов триад и синусоид. Балочное строение печени сохранено, виден фиброз портальной стромы, инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими
б *клетками, макрофагами и единичными нейтрофильными лейкоцитами, увеличение X 100; б – в синусоидах лейкостазы. Гепатоциты набухшие, большинство с зернистой эозинофильной цитоплазмой и крупным ядром с четко очерченными ядрышками. В цитоплазме некоторых гепатоцитов определяются капли гиалина и разряжение цитоплазмы,*

увеличение X 400.

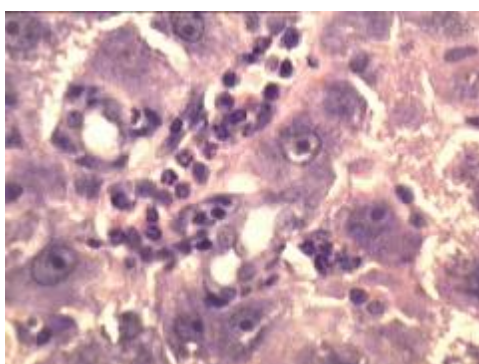
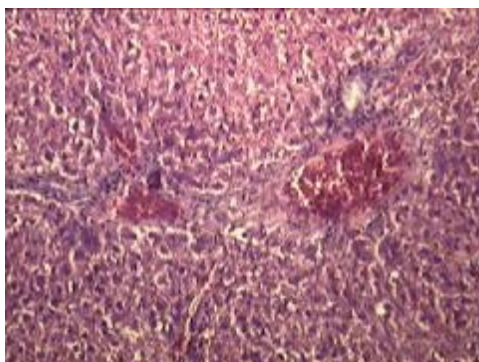


Рис. 4. Изменения в печени крыс после усиленного воздействия производственных факторов. Окраска гематоксилином и эозином.

а – умеренное кровенаполнение сосудов триад и синусоид. Балочное строение нарушено за счет диффузной гидропической дистрофии и анизоцитоза гепатоцитов. Фиброз, инфильтрация портальной стромы лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, увеличение X 100; б– лейкостазы в синусоидах, зернистая, гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов. Встречаются некробиотически измененные и безъядерные клетки, увеличение X 400.

© ЖАРОВ Н. Н., БЕЛЬТЮКОВ Е. К.

УДК 615.1: 616.24 – 002

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРЕННОЙ СТАРТОВОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Н. Н. Жаров, Е. К. Бельтюков

Центральная медико-санитарная часть № 31 Федерального медико-биологического агентства России, Новоуральск, Свердловская область, начальник – А.Ю. Морозов; Уральская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов; кафедра внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. О.Г. Смоленская.

Резюме. *Проведен фармакоэкономический анализ различных схем антибактериальной терапии внебольничной пневмонии на догоспитальном этапе в условиях сложившейся клинической практики. Рассчитывалась полная стоимость лечения. По соотношению затраты/эффективность экстренная терапия внебольничной пневмонии (начало лечения в течение первого часа во время первичного обращения к врачу) кларитромицином, азитромицином медленного высвобождения и бета-лактамами в форме солютаб экономически выгоднее по сравнению с применением амоксициллина в капсулах в более поздние сроки. Экономия средств достигается за счет меньшего количества госпитализаций при экстренном назначении современных форм макролидов и бета-лактамов.*

Ключевые слова: *внебольничная пневмония, антибиотики, фармакоэкономика.*

Жаров Николай Николаевич – зав. терапевтическим отделением ФГУЗ «МСЧ

№ 31» ФМБА России, г. Новоуральск, Свердловской обл.; e-mail: ngarov@rambler.ru.

Бельтюков Евгений Кронидович – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии УГМА; e-mail: asthma@mail.ru.

Современный подход к лекарственному обеспечению на первый план выдвигает рациональное использование средств, основанное на фармакоэкономическом анализе. Такой анализ базируется на принципах доказательной медицины, сопоставлении затрат на фармацевтические продукты и последствий их применения.

Экономическая оценка в системе здравоохранения представляет собой способ определения денежной стоимости различных технологий, применяемых в данной отрасли.

Высокая распространенность внебольничной пневмонии (ВП) определяет и значительные экономические потери, которые несет государство. Подсчитано, что ежегодно ВП переносит 1,5% населения развитых стран [6]. В США внебольничной пневмонией ежегодно заболевают 5 - 6 млн. человек, из которых более 1 млн. нуждаются в госпитализации [4]. Заболеваемость ВП в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год [8], в России – 3,9 случаев на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет [5], а общее число больных ежегодно превышает 1 500 000 человек.

Медицинские службы все больше задумываются о стоимости лечения, различиях между программами лечения не только по клинической эффективности, но и по рентабельности [1,3].

Пневмонии приводят к значительным прямым и косвенным медицинским затратам. Расходы, связанные с внебольничной пневмонией, достигают в США 24 млрд. долл. в год [6]. Только ежегодные затраты на антимикробные средства для амбулаторных больных с внебольничной пневмонией составляют в стране примерно 100 млн. долл. [7]. Для стран Европы ежегодные экономические потери, связанные с ВП, оцениваются в 10,1 миллиардов евро [9].

Для оценки клинических и экономических преимуществ тех или иных лекарственных препаратов или схем лекарственной терапии, вмешательств используются методы клинико-экономического анализа [3,2].

Цель исследования – провести сравнительную фармакоэкономическую оценку применения различных режимов антибактериальных препаратов при ВП на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

В городе Новоуральске Свердловской области с 1 января по 31 декабря 2007года и с 1 января по 31 декабря 2009 года проведено открытое сравнительное исследование эффективности различных режимов стартовой антибактериальной терапии ВП на амбулаторном этапе. Оценка антибактериальной терапии проводилась по полугодиям. Основную группу составили пациенты, получавшие макролиды медленного высвобождения (klarитромицин и азитромицин) и бета-лактамы в форме солютаб (флемоксин и флемоклав) в течение первого часа во время первичного обращения к врачу. Пациенты в группе сравнения в 1-м полугодии получали бета-лактамы в обычной капсулированной форме (амоксциллин) в более поздние сроки (табл. 1)

Таблица 1

Характеристика пациентов

Сравниваемые группы были однородны по полу, срокам обращаемости к врачу от начала заболевания, по факторам риска (табачная зависимость), сопутствующим заболеваниям. Средний возраст пациентов во всех группах не превышал 60 лет.

На всех пациентов заполняли индивидуальные карты, в которые вносили визиты пациента к врачу, степень тяжести состояния, сопутствующие заболевания, данные общего анализа крови, результаты рентгенологического исследования, назначение препарата, эффективность лечения, сроки госпитализации и сроки временной нетрудоспособности. Визиты к врачу повторялись через 2, 5, 10 и 14 суток.

Применялись алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии в соответствии с практическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых [4].

Статистическая достоверность различий параметрических величин подтверждалась парным критерием Стьюдента (t). Значения считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере в OS Windows XP с использованием программного обеспечения MS Excel (описательная статистика).

Для оценки клинической эффективности проводимой терапии использовали количество «амбулаторно вылеченных пациентов».

В качестве метода фармакоэкономического исследования применялся метод «затраты – эффективность» (cost – effectiveness analysis), который позволяет сравнить эффективность вложения средств при различных режимах лечения.

В структуру прямых затрат (ПЗ) были включены: затраты на антибактериальную терапию с учетом курсовой дозы препарата (средняя розничная цена по данным аптек города) (табл. 2); затраты на амбулаторный визит к врачу – 55,7 руб. и диагностическое обследование пациента (общий анализ крови – 75,25 руб., рентгенография легких – 95,62 руб.) в зависимости от кратности посещения (прейскурант стоимости медицинских услуг ФГУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России); затраты на госпитализацию пациента: 1 койко-день - 605,39 руб. (прейскурант стоимости медицинских услуг ФГУЗ ЦМСЧ № 31 ФМБА России).

Таблица 2

Стоимость антибактериальной терапии на догоспитальном этапе

Примечание: ¹ – РФ, ² – Abbott Laboratories, ³ – Pfizer Pharmaceuticals LLC,

⁴ – Astellas Pharma Europ B.V.

В качестве не прямых затрат (НЗ) учитывали: оплату дней нетрудоспособности (при условии 100% компенсации больничного листа исходя из средней заработной платы 23312 руб. и 165,5 рабочих часов в месяц – официальный сайт Новоуральского городского округа –

<http://www.novouralskadm.ru/ngo/harakterist.htm>); экономические потери, связанные со снижением производительности труда из-за отсутствия больного на рабочем месте (учитывались как эквивалент среднемесячной заработной платы отсутствовавшего работника); сумма неуплаченных налогов в связи с временной нетрудоспособностью.

Затраты на лечение рассчитывали в рублях для каждого фармакотерапевтического режима исходя из данных о потреблении медицинских ресурсов и стоимости каждого из них по единому временному срезу (на 01.02.2010).

Результаты и обсуждение

В 2007 и 2009 г.г. пациенты основной группы получали соответственно азитромицин (2 г, 1 раз в неделю, $n=35$), кларитромицин (1 г 1 раз в сутки, $n=44$) медленного высвобождения и бета-лактамы в форме солютаб (флемоксин 1 г, 2 раз в сутки, $n=64$ и флемоклав 0,625 г, 1 раз в сутки, $n=71$) в течение первого часа при первичном обращении к врачу. В группу сравнения в 2007 году ($n=80$) и 2009 г. ($n=111$) включены пациенты, получавшие амоксициллин (капсулы) (0,5 г, 3 раза в сутки) и начинавшие терапию в более поздние сроки.

Клиническая эффективность терапии азитромицином и кларитромицином медленного высвобождения в 2007 году составила соответственно 97,1% и 93,2% против терапии амоксициллином – 76,3% ($p<0,01$). Клиническая эффективность терапии флемоклавом солютаб в 2009 году составила 94,4% против терапии амоксициллином – 79,3% ($p<0,01$). Клиническая эффективность терапии флемоксином солютаб сопоставима с результатами терапии амоксициллином, соответственно 81,3% и 79,3% ($p > 0,05$).

В качестве конечной точки для фармакоэкономического анализа использовали единицу эффективности «амбулаторно вылеченные пациенты». Сумма прямых и непрямых затрат на лечение пациентов с ВП в 2007 году составила: при назначении амоксициллина 500 мг, 3 раза в сутки – 1749079 руб., кларитромицина 1 г, 1 раз в сутки 1202211 руб., азитромицина 2 г в неделю – 952237 руб. (табл. 3).

Затраты на лечение в 2007 году

По соотношению затраты/эффективность лечение азитромицином превосходит терапию кларитромицином в 1,3 раза и амоксициллином в 2,3 раза, в то же время лечение кларитромицином эффективнее применения амоксициллина в 1,8 раза. Таким образом, варианты терапии азитромицином и кларитромицином при начале лечения в первый час на первичном приеме врача являются наиболее оптимальными.

Сумма прямых и непрямых затрат на терапию ВП в 2009 году составили: при назначении амоксициллина 500 мг, 3 раза в сутки – 2655534 руб., флемоксина 1г, 2 раза в сутки – 1541750 руб., флемоклава 0,625 мг, 3 раза в сутки – 1706907 руб. (табл. 4).

Затраты на лечение в 2009 году

По соотношению «затраты / эффективность» лечение флемоклавом солютаб превосходит терапию амоксициллином (капс.) в 1,9 раза, терапия флемоксином солютаб эффективнее лечения амоксициллином (капс.) в 1,8 раза. Следовательно, режимы терапии флемоклавом и флемоксином в форме солютаб при начале лечения в первый час на первичном приеме врача являются оптимальными.

Таким образом, по соотношению затраты/эффективность экстренная терапия внебольничной пневмонии (начало лечения в течение 1 часа во время первичного обращения к врачу) кларитромицином и азитромицином медленного высвобождения, а также флемоксином и флемоклавом в форме солютаб экономически выгоднее по сравнению с амоксициллином в капсулах, назначенным в более поздние сроки.

Следует отметить, что экономия средств достигается в основном за счет

меньшего количества госпитализаций при экстренном назначении современных форм макролидов и бета-лактамов.

PHARMACOLOGICAL AND ECONOMICAL ESTIMATION OF THE EFFICIENCY OF INITIAL EMERGENCY ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N. N. Zharov, E.K. Beltiukov

Federal State Institute of Health "central medical department № 31" of Federal Medical-Biological Agency of Russia (FSIH "CMD № 31" FMBA of Russia),
Novouralsk, Urals State Medical Academy (USMA).

Abstract. We analyzed pharmacological and economical aspects of different antibacterial therapies of community-acquired pneumonia in clinically established outpatient department. Total treatment price was calculated. Ratio of cost/efficiency shown that emergency therapy of community-acquired pneumonia (during the first hour of patient's primary admission) by clarithromycin, low release azithromycin and beta-lactam in solutab form are economically more benefit that late therapy by amoxicillin in caps. Cost saving is due to hospitalization number decreasing after emergency assignment of modern macrolides and beta-lactams.

Key words: community-acquired pneumonia, antibiotics, pharmacoeconomics.

Литература

1. Вялков А.И., Райзберг Б.Г., Шиленко Ю.В. Управление и экономика здравоохранения / учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 328 с.
2. Герасимов Б.Н. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений / учебное пособие. – М.: Медицина, 2005. – 351 с.
3. Кадыров Ф.Н. Экономические методы оценки эффективности деятельности медицинских учреждений. – М.: ИД «Менеджер здравоохранения». – 2007. – 458 с.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клинич. микробиол. и антимикробная химиотерапия. – 2006. –

Т. 8, № 1. – С. 54-86.

5. Чучалин А.Г., Синопальников А. И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Пособие для врачей. – Смоленск, 2003. – 53с.

6. Bartlett J.G. Community-acquired pneumonia // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1618-1624.

7. Gleason P.P., Kapoor W.N., Stone R.A. et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 32-39.

8. Huchon G., Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections // Eur. Resp. Rev. – 1998. – Vol. 8. – P.391-426.

9. European Lung White Book. Available from: www.ersnet.org/1/6/Order-form_bigWB.pdf

© ПАВЛИНОВА Е.Б., КРИВЦОВА Л.А., САФОНОВА Т.А., БРЕЙЛЬ А.П.,
КОРНЕЕВА Т.Ю.

УДК 616.233+616.214]-007.17-08-039.71-053.32: 001.891.5

**АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ У
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

Е.Б. Павлинова, Л.А. Кривцова, Т.А. Сафонова, А.П. Брейль, Т.Ю. Корнеева
Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И.
Новиков; кафедра педиатрии ПДО ОмГМА, зав. – д.м.н., проф. Л.А.Кривцова;
Областная детская клиническая больница, Омск, гл. врач – к.м.н.

М.Ш. Адырбаев.

***Резюме.** В статье проведена оценка клинической и фармакоэкономической эффективности способа комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных из группы высокого риска для предупреждения формирования тяжелых форм заболевания. Клинический эффект от предлагаемого метода в три раза выше по сравнению с детьми, не получившими комплекса профилактических мероприятий. Минимизация затрат при лечении одного пациента с использованием данного способа составила 26234 рубля.*

***Ключевые слова:** недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, клиническая эффективность, фармакоэкономическая эффективность.*

Павлинова Елена Борисовна – к.м.н., доц. каф. педиатрии ПДО ОмГМА; e-mail: 123elena@mail.ru.

Кривцова Людмила Алексеевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ПДО ОмГМА; e-mail: rector@omsk-osma.ru.

Сафонова Татьяна Ивановна – врач-педиатр высшей категории, зав. пульмонологическим отделением Омской областной детской больницы; e-mail: oodkb_mail@minzdrav.omskportal.ru

Совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки новорожденных позволило повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой массой тела, а также новорожденных, перенесших респираторный дистресс-синдром (РДС). Вследствие этого достаточно актуальна проблема формирования у данного контингента больных бронхолегочной дисплазии (БЛД) [5].

Со времен первого описания бронхолегочной дисплазии (БЛД) W.L. Northway [13], а затем уточнения критериев диагноза и тяжести течения заболевания A.H. Jobe, E. Bancalari [10], этиология данного заболевания точно не установлена. Хорошо известны факторы риска развития бронхолегочной дисплазии, к которым относятся: малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении (незрелость легких), повреждающее действие искусственной вентиляции (баротравма и/или волюмотравма легких), токсическое действие кислорода во вдыхаемой кислородо-воздушной смеси, функционирующий артериальный проток, а также не исключается влияние инфекционных агентов. Таким образом, бронхолегочная дисплазия расценивается как полиэтиологическое заболевание [6, 8, 15].

Поэтому лечение новорожденных, которые имеют высокий риск развития бронхолегочной дисплазии, представляет собой большую проблему и, к сожалению, далеко не всегда эффективно. В настоящее время большинство терапевтических методик сосредоточено на ведении развившейся бронхолегочной дисплазии (респираторная поддержка, кислородотерапия, питание, лекарства). Перспективная стратегия лечения должна быть ориентирована на предотвращение заболевания.

Учитывая, что в патогенезе бронхолегочной дисплазии решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, в последние годы особое внимание уделяют применению глюкокортикостероидов с целью профилактики БЛД антенатально и в первые дни жизни новорожденным из группы высокого риска [11]. Существует несколько предположительных объяснений эффектов глюкокортикостероидной терапии, ведущей к улучшению функции легких. Они включают продукцию антиоксидантов, стабилизацию клеточных и лизосомальных мембран, торможение агрегации гранулоцитов и улучшение поддержания β - адренергической активности, стимуляцию легочной микроциркуляции, угнетение синтеза простагландинов и лейкотриенов, выведение из легких избытка жидкости, супрессию цитокиновой индукции воспалительной реакции в легочной ткани [12]. Согласно результатам ряда исследований, применение дексаметазона в первую неделю жизни у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), способствует более быстрому переходу на «щадящие» параметры оксигенации и укорочению периода вентиляции, что в итоге снижает вероятность развития бронхолегочной дисплазии [3, 4, 11]. В некоторых работах представлены сведения о сравнительной эффективности ингаляционного и внутривенного способа введения глюкокортикостероидов, однако достоверных преимуществ ингаляционного способа доставки препарата у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, находящихся на ИВЛ, не выявлено [7, 9]. В последние годы были разработаны схемы ступенчатой поддерживающей терапии БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания [1, 2]. Они, на наш взгляд, требуют уточнения, прежде

всего в разделах длительности применения и дозировок основных лекарственных препаратов.

Целью нашей работы было проведение анализа клинической и фармакоэкономической эффективности способа комплексной медикаментозной профилактики БЛД у недоношенных новорожденных из группы высокого риска для предупреждения формирования тяжелых форм заболевания.

Материалы и методы

В фиксированное когортное проспективное сравнительное контролируемое исследование было включено 60 детей (1 группа), имевших в соответствии с прогностическими критериями, разработанными с помощью последовательного анализа Вальда, высокий риск развития бронхо-легочной дисплазии. Они получали лечение в реанимационном и отделении недоношенных детей Омской областной детской клинической больницы и Городского неонатального центра в 2006 - 2009 гг. Это были недоношенные дети со сроком гестации 27-35 недель, поступившие из родильных домов на второй этап выхаживания в реанимационное отделение стационара (из них 37 мальчиков и 23 девочки, 2 двойни). Все пациенты исследуемой группы находились на искусственной вентиляции легких по поводу респираторного дистресс-синдрома. Критериями исключения являлись: недоношенные с пороками развития легких; с врожденными пороками сердца (кроме открытого артериального протока и открытого овального окна); недоношенные с генерализованной внутриутробной инфекцией, сепсисом, аспирационным синдромом; недоношенные, находившиеся на ИВЛ по поводу тяжелого гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС), пороков развития ЦНС. Диагноз бронхолегочная дисплазия был поставлен по критериям A.N. Jobe и E. Bancalary (2001) на основании данных анамнеза, наличия потребности в дополнительном кислороде в возрасте 28 суток жизни, данных физикального обследования и характерных изменений

на рентгенограммах органов грудной клетки. Степень тяжести БЛД определялась в 36 недель постконцептуального возраста (у детей со сроком гестации менее 32 недель) либо в 56 дней жизни (у детей со сроком гестации 32 недели и более). У всех детей проводился анализ данных материнского анамнеза, состояния ребенка после рождения, оценивались данные клинического осмотра, инструментальных методов обследования (рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, ЭКГ). Группу контроля составил 61 недоношенный ребенок (2 группа), которые имели риск развития БЛД, но не получили этапной профилактики.

Ингаляционная терапия осуществлялась с помощью компрессорного ингалятора «Пари Юниор Бой» с небулайзером «Пари ЛЦ плюс» производства «Пари» (Германия) через силиконовую ротоносовую маску. Детей, находившихся на ИВЛ, ингалировали тем же аппаратом в контур.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы «Statistika 6,0» с применением основных методов описательной статистики и непараметрических методов (определение различий между сравниваемыми группами с применением критериев Манна-Уитни, χ^2 с поправкой Йетса). Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. Оценка клинической эффективности разработанного способа медикаментозной профилактики проводилась методом анализа количества больных, которых необходимо пролечить для предупреждения одного неблагоприятного эффекта (number needed to treat analysis) [14]. Экономический анализ эффективности профилактического лечения проводился методом минимизации стоимости (cost minimization analysis). Оценивали стоимость лечения пациентов обеих групп в стационаре, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в отделении второго этапа выхаживания.

Результаты и обсуждение

Срок гестации у детей исследуемой группы составил $30,15 \pm 2,68$ недель, средняя масса тела при рождении – $1484,29 \pm 395,32$ граммов (900,0-2290,0); у детей группы сравнения срок гестации $30,15 \pm 1,59$ недели, масса при

рождении $1550,81 \pm 237,56$ граммов (970,0-2490,0). Таким образом, дети основной группы достоверно не отличались по массе тела и сроку гестации от детей группы сравнения, что обусловлено формированием сопоставимых групп исследования ($p > 0,05$, Манна-Уитни).

Пренатальная профилактика респираторного дистресс синдрома бетаметазоном по стандартной методике была проведена 13 женщинам, что составило 21,6%, 29 матерям (48,3%) она не проводилась, так как они были доставлены по неотложной помощи, у 18 матерей отсутствовали сведения о профилактических мероприятиях.

Состояние при рождении у всех детей основной группы оценено как тяжелое или очень тяжелое, тяжесть состояния была обусловлена наличием дыхательной недостаточности II-III степени и неврологической симптоматикой (синдром угнетения ЦНС) на фоне недоношенности. Умеренная асфиксия при рождении отмечалась у 26 детей (43,3%). Она является одним из факторов риска развития респираторного дистресс-синдрома [3]. В группе сравнения состояние детей было также тяжелым и крайне тяжелым из-за течения респираторного дистресс синдрома и поражения ЦНС. Поэтому все дети основной и контрольной групп находились на ИВЛ уже в первые трое суток после рождения.

Показания к проведению мероприятий по профилактике были определены при ретроспективном анализе историй болезни двух групп недоношенных детей. 1 группа ($n=45$) – дети с верифицированной БЛД, 2 группа ($n=116$) – дети без БЛД. Минимальный объем выборки определен по номограмме Альтмана (входные параметры: мощность исследования 95%, стандартизированное количественное отличие 1,18 – по признаку наличия недоношенности менее 32 недель, уровень значимости с ошибкой 0,05) и составил по 25 человек в каждой группе. Полученные данные были использованы для построения диагностической таблицы прогностических факторов по А. Вальду (табл. 1).

Таким образом, выявили семь наиболее значимых критериев, при наличии которых недоношенный ребенок имел высокий риск развития заболевания. Это гестационный возраст <32 недель, проведение ИВЛ сразу после рождения или ее длительность более 7 дней, зависимость от кислорода в концентрации более 21% более 7 суток, присутствие симптомов дыхательной недостаточности более 3 суток, наличие атипичной пневмонии и тяжелой анемии.

При поступлении на второй этап выхаживания всем детям основной и контрольной групп было проведено тестирование с помощью разработанной нами прогностической таблицы. Все дети, включенные в исследование, набрали пороговую сумму +13, то есть было принято решение, что эти дети «будут больны». Для предотвращения формирования бронхолегочной дисплазии пациентам основной группы с 3-4 дня жизни была назначена комплексная медикаментозная профилактика заболевания.

Способ комплексной медикаментозной профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных заключался в том, что ребенку в возрасте 3-4 дня оценивали риск развития БЛД на основании данных прогностической таблицы. Назначали суспензию будесонида 0,25 мг через небулайзер с добавлением 1-2 мл 0,9% раствора хлорида натрия 2 раза в день, при симптомах тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) одномоментно проводили ингаляции с 5 каплями беродуала или атровента. При отсутствии возможности снятия с аппарата ИВЛ добавляли аминофиллин внутривенно титрованием 0,5-1 мг/кг/сутки 2 раза в день до снятия с аппарата и 2-3 дня после экстубации. С 14 дня при наличии ДН назначали будесонид 0,5 мг и беродуал или атровент 10 капель в физиологическом растворе 2 раза в день и продолжали при наличии зависимости от кислорода. При невозможности снятия с аппарата с 14 - го дня применяли внутривенно дексаметазон 0,05-0,1 мг/кг по стандартной методике [4].

Клиническую эффективность способа оценивали на основании следующих параметров: длительности ИВЛ, кислородозависимости и симптомов дыхательной недостаточности (ДН), а также формирования бронхолегочной дисплазии на 28 день жизни ребенка (табл. 2).

Анализ параметров искусственной вентиляции легких недоношенных детей, как основного повреждающего фактора, воздействующего на незрелые легкие, показал, что длительность ИВЛ в анализируемой группе детей была достаточно вариабельной: от 3 суток до 54 дней, медиана продолжительности ИВЛ составляла 8 [6;17] дней. При сопоставлении длительности вентиляции легких с пациентами из группы сравнения получены статистически значимые отличия ($p < 0,001$). Недоношенные 2-й группы, которые не получали комплекс профилактических мероприятий, находились на ИВЛ более длительный период – от 4 до 111 суток (Ме 19,5 [8,25; 31,5] дней). Большая часть недоношенных 1-й группы (85,0%) в декретированный срок 28 дней жизни не нуждались в дополнительной оксигенации, а медиана продолжительности кислородотерапии у них составила 10 дней [6;13], что достоверно меньше ($p < 0,01$), чем у детей контрольной группы. Длительность симптомов дыхательной недостаточности у детей сравниваемых групп достоверно не отличалась и составила Ме 9 [2;13] у детей первой группы и Ме 12 [7;19] во второй группе. Кроме того, учитывая критерии постановки диагноза, только 9 детям основной группы был поставлен диагноз «бронхолегочная дисплазия», тогда как в группе сравнения эту патологию сформировали 27 пациентов.

Отдельного внимания заслуживает оценка клинической эффективности на основании количества детей в группах, сформировавших к 28 дню жизни БЛД. Таким образом, было проанализировано две когорты пациентов. I когорта ($n=61$) – не получали профилактического лечения, БЛД сформировалось у 27 человек (44,3%). II когорта ($n=60$) – получали профилактическое лечение, БЛД – у 9 человек (15,0%). Минимальный размер выборки для каждой из когорт определен по номограмме Альтмана со

следующими входными параметрами: стандартизированное количественное отличие равно 1,1; мощность исследования – 95% и составил по 25 человек. Был произведен расчет следующих показателей: 1) ПОП – повышение относительной пользы ($ПОП = |ЧИЛ - ЧИК| / ЧИК$), ПАП – повышение абсолютной пользы ($ПАП = |ЧИЛ - ЧИК|$), где ЧИЛ – частота благоприятных исходов в группе лечения; ЧИК – частота благоприятных исходов в группе контроля; 2) СОР – снижение относительного риска ($СОР = |ЧИЛ - ЧИК| / ЧИК$), САР – снижение абсолютного риска ($САР = |ЧИЛ - ЧИК|$), где ЧИЛ – частота неблагоприятных исходов в группе лечения; ЧИК – частота неблагоприятных исходов в группе контроля; 3) ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить методом с использованием профилактической терапии, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, $ЧБНЛ = 1 / САР$, $ЧБНЛ = 1 / ПАП$. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Частота исходов в группе лечения составила 15,0% (сформировали БЛД) и 85,0% (отсутствовали симптомы БЛД). Частота неблагоприятных исходов в группе контроля была соответственно 44,3% и 55,7%. На основании этих показателей были рассчитаны снижение относительного риска и повышение относительной пользы, а также снижение абсолютного риска и повышение абсолютной пользы для наблюдаемых пациентов при использовании методики. Они были равны при исходе в БЛД 66,1% и 29,3% соответственно, а при отсутствии заболевания – 52,5% и 29,3%. Таким образом, число больных, которых необходимо лечить методом с использованием профилактической терапии, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного больного, составило 3 пациента. Это свидетельствует о том, что клиническая эффективность метода, использованного у детей основной группы в три раза выше, чем у детей, не получавших комплекса профилактических мероприятий.

Учитывая затраты на пребывание в стационаре, медикаменты, питание, работу медицинского персонала, административные расходы стоимость

одного дня пребывания в ОРИТ составила 2550 рублей, а в отделении для новорожденных недоношенных детей 2900 рублей. Пребывание недоношенных детей, получавших комплекс профилактического лечения, в отделении интенсивной терапии составило 3 дня [2; 22], тогда как медиана продолжительности лечения в том же отделении пациентов группы сравнения была значительно выше – 21 день [13; 25] ($p < 0,001$, Манна-Уитни). Та же тенденция была отмечена и при дальнейшем лечении в отделении недоношенных детей: дети основной группы находились в стационаре 51 койко-день [39,5; 62,5], а те, кто не получил профилактики – 57,5 койко-дня [46; 71,25] ($p < 0,05$, Манна-Уитни). Таким образом, в среднем стоимость стационарного лечения пациента, получавшего профилактическую терапию, составила 143168 рублей, а затраты на лечение ребенка без профилактических мероприятий были значительно больше – 169402 рубля. Минимизация затрат при лечении одного пациента с использованием метода составила 26234 рубля.

Таким образом, у недоношенных детей, получавших профилактическое лечение, достоверно меньше длительность проведения ИВЛ и кислородотерапии по сравнению с контролем, что позволило снизить количество неблагоприятных исходов.

Частота формирования бронхолегочной дисплазии у детей основной группы была равна всего 15,0%, что значительно ниже, чем у пациентов, не получивших профилактику.

Клинический эффект от метода, использованного у недоношенных основной группы, в три раза выше по сравнению с детьми, не получившими комплекса профилактических мероприятий.

Фармакоэкономический анализ показал, что предложенная схема профилактических мер позволяет минимизировать затраты на лечение одного пациента в размере 26234 рублей.

Недоношенным детям, имеющим высокий риск развития бронхолегочной дисплазии, можно рекомендовать применение

комплексной медикаментозной профилактики, начиная с 3 дня жизни, что позволит предупредить формирование бронхолегочной патологии.

CLINICAL, PHARMACOLOGICAL AND ECONOMICAL ANALYSIS OF COMPLEX DRUG PREVENTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN IMMATURE NEWBORNS

E.B. Pavlinova, L.A. Krivtsova, T.I. Safonova, A.P. Breuil, T.U. Korneyeva

Omsk State Medical Academy

Regional Children Hospital, Omsk

Abstract. The paper estimates clinical, pharmacological and economical efficiency of prevention of severe forms of the bronchopulmonary dysplasia in immature newborns of high risk group. Clinical effect was by two times higher than in children with no prevention treatment. Minimization of cost per one patient was 26234 rubles.

Key words: immature children, bronchopulmonary dysplasia, clinical efficiency, pharmacological and economical efficiency.

Литература

1. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская Е.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных. – СПб, 2004. – 16 с.
2. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Лукина О.Ф. и др. Опыт применения ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни // Педиатр. фармакология. – 2008. – Т. 5, № 6. – С. 42-44.
3. Лычагина Д. В. Оптимизация профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 26 с.
4. Неонатология: Национальное руководство / Под ред. Н. Н. Володин. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.

5. Овсянников Д.Ю. Давыдова И.В. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации // Рос. педиатр. журн. – 2008. – № 2. – С. 18-23.

6. Bancalari E., Claure N., Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants // Biol. Neonate. –2005. – Vol. 88, № 3. – P. 192-201.

7. Cole C.H. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340, № 13. – P. 1005-1010.

8. Hernandez-Ronquillo L. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case control study //Arch. Med. Res. – 2004. – Vol. 35. – P. 549-553.

9. Jobe A. H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1723-1729.

10. Jones R. A. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: II. Respiratory status, growth, and blood pressure // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116, № 2. – P. 379-384.

11. Jónsson B. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birth weight infants at high risk for development of chronic lung disease // Acta Paediatr. – 2000. – Vol. 89, № 12. – P. 1449-1455.

12. Kuschel C., Evans N., Lam A. Prediction of individual response to postnatal dexamethasone in ventilator dependent preterm infants // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 1998. – Vol. 78, № 3. – P. 199-203.

13. Northway W. H., Rosan R. S., Peter D. Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // N. Engl. J. Med. – 1967. – Vol. 276. – P. 357-368.

14. Sacket D.L., Havnes R.B. Summarising the effects of therapy: a new table and some more terms // ACP J Club. – 1997. – Vol. 127. – P.15-16.

15. Shennan A.T. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period // Pediatrics. – 1988. – Vol. 82. – P. 527-532.

УДК 612.2:612.17:616-053.7

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Л.А. Михайлова, Е.А. Мальцева.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф.В.Ф.
Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов.

***Резюме.** Дана характеристика гемодинамических параметров у юношей и девушек различного возраста и типа вегетативной реактивности на активную ортостатическую пробу. Показано, что в конце юношеского периода развития, независимо от пола, возрастает доля асимпатикотонических реакций, и каждый тип реактивности характеризуется определенным уровнем гемодинамических показателей, зависящих от пола. При нормотоническом типе реактивности у юношей по сравнению с девушками наблюдается снижение минутного объема кровообращения, сердечного индекса и частоты сердечных сокращений; при гиперсимпатикотоническим типе – соответственно более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления. У юношей с асимпатикотоническим типом реакции на нагрузку по сравнению с девушками пульсовое артериальное давление выше, а частота сердечных сокращений ниже.*

Ключевые слова: юношеский возраст, студенты, вегетативная реактивность, гемодинамика.

Михайлова Людмила Аркадьевна – д.б.н., член-корр. РАЕН, проф. каф. физиологии им.А.Т. Пшоники КрасГМУ; e-mail: krasphysiol@mail.ru.

Мальцева Елена Александровна – ассистент каф. физиологии им.А.Т. Пшоники КрасГМУ; e-mail: domvit76@mail.ru.

Состояние здоровья студенческой молодежи определяет качество подготовки молодых специалистов, и в последнее десятилетие наблюдается

снижение показателей здоровья студентов [1, 3, 7, 8, 9]. Показано, что в процессе обучения в организме студентов функциональные изменения возникают на разных уровнях организации – от клеточного до организменного, но при интегрирующей роли ЦНС организм получает адекватное пластическое и энергетическое обеспечение [6]. При этом выявляются изменения в деятельности ряда систем организма, в т.ч. и сердечно-сосудистой, что проявляется в сдвигах ряда гемодинамических показателей и вегетативного статуса, свидетельствуя о некотором изменении механизмов адаптации организма к повышенным психофизическим нагрузкам [2, 5, 6].

Представляет интерес исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы и особенностей её регуляции со стороны автономной нервной системы у здоровых лиц юношеского возраста различного пола, возраста и типа вегетативной реактивности.

Материалы и методы

Проведено обследование лиц юношеского возраста (юноши 17-21 года и девушки 17-20 лет) европеоидной расы, проживающих в городе Красноярске. Осуществлен когортный отбор: из 947 обследованных выбраны 433 человека, относящихся к I и II группам здоровья (не имели хронических заболеваний) и не болели в течение последних трех месяцев ОРВИ. Все обследованные были некурящие; не занимающиеся в спортивных секциях. Использование метода стратификации позволило выделить группы в выборочной совокупности по следующим классификационным признакам: пол, возраст, соматотип, тип вегетативной реактивности. Группировка полученных результатов обследования проводилась в соответствии с типом вегетативной реактивности (нормотонический тип реакции – 143, гиперсимпатикотонический – 156, асимпатикотонический – 134 человека). Обследования проведены в соответствии с юридическими и этическими принципами медико-биологических исследований у человека (заключение локального этического комитета КрасГМУ).

Использованы аппаратно-программный комплекс «Valenta+», метод

кардиоинтервалографии (КИГ) и методика активной ортостатической пробы (ОП). Были выделены три группы лиц с нормо-, гиперсимпатико- и асимпатикотоническими реакциями. Артериальное давление (систолическое – АДс и диастолическое – АДд) измеряли методом Короткова. Рассчитывали следующие показатели: пульсовое ($АДп = АДс - АДд$) и среднее динамическое артериальное давление ($СДД = АДс + 2 \cdot АДд / 3$), сердечный индекс ($СИ = МОК / S$, где S – площадь поверхности тела).

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакета программ Statistica v. 6.0. Анализ характера распределения полученных результатов показал, что около 68-70% показателей отличаются от среднего значения не более чем на одно среднее квадратичное отклонение и около 95% на два среднее квадратичных отклонения. Это позволило в дальнейшем использовать критерий Стьюдента для сравнения показателей между группами, поскольку распределение этих величин является нормальным. При проведении парных сравнений использовалась поправка Бонферрони для критерия Стьюдента [4].

Результаты и обсуждение

Вегетативная реактивность сердца является одним из показателей уровня экстракардиальных влияний на сердце и отражает функциональное состояние синусового узла в обеспечении гомеостазиса сердечно-сосудистой системы [2, 5, 10, 11, 12]. Установлено, что для юношей 17-21 года в состоянии покоя характерен стабильный ритм сердца, который обеспечивается как центральными, так и автономными влияниями на работу синусового узла. Подтверждением этого являются высокие показатели моды ($Мо = 0,89 \pm 0,03$ с), амплитуды моды ($АМо = 38,8 \pm 2,23\%$), индекса вегетативной реактивности ($ИВР = 158,4 \pm 21,13$ усл.ед.), и относительно невысокий вариационный размах ($\Delta X = 0,35 \pm 0,02$ с).

У девушек стабильность ритма сердца в покое к концу исследуемого возрастного периода возрастает, что проявляется в снижении ΔX , увеличении показателя АМо и повышении индексов ИВР и напряжения (ИН) (рис.1).

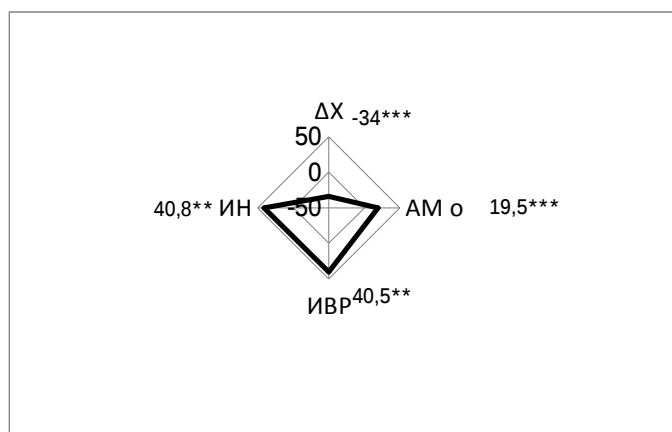


Рис.1. Процентные отклонения показателей вегетативного статуса у девушек 20-21 года относительно девушек 17-18 лет.

*Примечание: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.*

Выявлены различия в соотношении типов реагирования автономной нервной системы, обеспечивающей регуляцию поддержания стабильности сердечного ритма у юношей и девушек в зависимости от их возраста. В начале юношеского периода развития (17 – 18 лет) нормотоническая реакция на ОП наблюдается у 52,0% юношей и у 20,6% девушек, а в конце юношеского периода (20-21 год) этот тип реакции встречается соответственно у 26,3% юношей и 38,4% девушек. Изменяется доля асимпатикотонических реакций на нагрузку: в начале возрастного интервала она наблюдается у 22,0% юношей и 28,6% девушек, в возрасте 20-21 года эту реакцию дают 38,0% юношей и 35,0% девушек. Гиперсимпатикотоническая реакция в возрастной группе 17 – 18 лет наблюдается у 26,0% юношей и 50,8% девушек, а у 20 – 21-летних соответственно составила 35,7% и 26,6%. Эти данные свидетельствуют о том, что процесс формирования регуляторных реакций сердечно-сосудистой системы продолжается в юношеском возрасте и имеет определенные половые отличия.

Установлено, что уровень гемодинамических показателей, характерных для лиц с различным типом вегетативной реактивности, зависит от возраста и пола. Так, уровень АДс у 17 -18-летних лиц, дающих различную реакцию на ОП, является относительно стабильной величиной (табл.1, 2).

Таблица 1.

Показатели гемодинамики у 17 – 18-летних юношей в зависимости от типа вегетативной реактивности ($M \pm m$, SD)

Группы	Н (n=46)	Г (n=21)	А (n=23)
МОК, л/мин	6,00±0,30 SD=1,2;	6,0±0,40 SD=1,4;	6,01±0,40 SD=1,40;
СИ, л/мин*м ²	3,40±0,10 SD=0,71;	3,30±0,20 SD=0,72;	3,70±0,40 SD=0,74;
АДс, мм рт.ст.	119,75±1,06 SD=4,06;	119,09±1,63 SD=5,63;	116,88±4,53 SD=4,53;
АДд, мм рт.ст.	78,5±1,09 SD=3,01;	77,27±1,41 SD=4,44;	75,00±2,67 SD=4,66;
АДп, мм рт.ст.	41,25±0,88 SD=2,81;	41,82±1,22 SD=2,54;	41,25±2,27 SD=2,14;
СДД, мм рт.ст.	92,3±1,00 SD=3,00;	91,21±1,37 3,35;	88,96±3,16 SD=5,24
ЧСС, уд/мин	69,1±2,29 SD=9,24;	71,91±2,96 12,45;	68,88±2,55 SD=11,24

Примечание: SD – среднее квадратичное отклонение; Н – нормотоническая реакция; А – асимпатикотоническая реакция; Г – гиперсимпатикотоническая реакция.

Таблица 2

Показатели гемодинамики у 17 – 18-летних в девушек в зависимости от типа вегетативной реактивности ($M \pm m$, SD)

Группы	Н (n=33)	Г (n=81)	А (n=45)	Достоверность отличий между группами
	1	2	3	
МОК, л/мин	6,30±0,30 SD=1,3;	5,40±0,20 SD=1,20;	5,80±0,30 SD=1,3;	$p_{1-2} < 0,01$

СИ, л/мин*м ²	3,70±0,20 SD=0,82;	3,00±0,10 SD=0,91;	3,30±0,20 SD=0,82;	p ₁₋₂ <0,01
АДс, мм рт.ст.	119,55±1,06 SD=5,06;	119,83±0,91 SD=7,91;	116,67±1,18 SD=3,88;	
АДд, мм рт.ст.	78,18±1,22 SD=5,14;	79,5±0,50 SD=6,55;	77,22±1,09 SD=5,16;	
АДп, мм рт.ст.	41,36±1,36 SD=3,25	40,33±0,53 SD=3,33	39,44±0,98 SD=2,69	
СДД, мм рт.ст.	91,97±0,97 SD=3,47;	92,94±0,62 SD=4,65	90,37±1,29 SD=4,27	
ЧСС, уд/мин	65,00±2,30 SD=12,47	75,23±1,82 SD=22,11	73,11±2,56 SD=21,24	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,01

Примечание: обозначения те же, что и в табл.1.

Однако, в конце юношеского периода развития выявлен половой диморфизм при всех типах вегетативной реактивности: у юношей АДс в состоянии покоя выше, чем у девушек (табл. 3, 4).

Величина АДд в конце юношеского периода развития не зависит от вегетативной реактивности, а АДп у лиц 20 – 21 года, имеющих различный тип реакции на нагрузку, имеет половые отличия: у юношей нормотоников на 6,4%(p<0,05) и гиперсимпатикотоников на 6,7% выше, чем у девушек (p<0,05).

Показатель СДД у лиц мужского пола с нормотонической реакцией на ОП на 5,0% выше, чем у девушек. Для групп в целом: у 17 – 18-летних гиперсимпатикотонического типа СДД ниже на 10,0%, чем у нормотоников (p<0,01) и на 10,3% чем у гиперсимпатикотоников (p<0,05) в возрасте 20 – 21 года.

Таблица 3

Показатели гемодинамики у юношей 20 – 21 года в зависимости от типа вегетативной реактивности (M±m, SD)

Группы	Н (n=14)	Г (n=20)	А (n=21)	Достоверность отличий между группами
	1	2	3	

МОК, л/мин	5,30±0,4 SD=1,40;	6,10±0,3 SD=1,30;	6,00±0,3 SD=1,30;	
СИ, л/мин*м ²	2,40±0,2 SD=0,62;	2,90±0,3 SD=0,63;	3,00±0,2 SD=0,72;	p ₁₋₃ <0,01
АДс, мм рт.ст.	120,60±0,63 SD=5,63;	121,40±0,97 SD=4,97;	120,36±0,36 SD=6,36;	
АДд, мм рт.ст.	80,00±0,01 SD=3,01;	80,00±0,01 SD=3,01;	80,36±0,36 SD=3,36;	
АДп, мм рт.ст.	40,63±0,63 SD=2,63;	41,43±0,87 SD=3,87;	40,00±0,54 SD=3,01;	
СДД, мм рт.ст.	93,54±0,22 SD=3,21;	93,81±0,31 SD=3,32;	93,69±0,32 SD=3,36;	
ЧСС, уд/мин	79,50±6,85 SD=16,87;	69,79±3,32 SD=13,31;	68,29±3,70 SD=13,80;	

Примечание: обозначения те же, что и в табл.1.

Таблица 4

Показатели гемодинамики у девушек 20 – 21 года в зависимости от типа вегетативной реактивности (M±m, SD)

Группы	Н (n=50)	Г (n=34)	А (n=45)	Достоверность отличий между группами
	1	2	3	
МОК, л/мин	5,50±0,2 SD=1,20;	5,50±0,3 SD=1,30;	5,30±0,2 SD=1,20;	
СИ, л/мин*м ²	3,70±0,3 SD=0,63;	3,30±0,2 SD=0,72;	3,10±0,1 SD=0,71;	p ₁₋₃ <0,01
АДс, мм рт.ст.	116,74±1,43 SD=7,43;	117,00±1,45 SD=5,45;	116,50±1,82 SD=4,82;	p ₁₋₃ <0,01
АДд, мм рт.ст.	78,70±0,78 SD=3,78;	78,33±0,93 SD=3,93;	77,75±1,28 SD=5,28;	
АДп, мм рт.ст.	38,04±0,87 SD=3,87;	38,67±1,51 SD=3,50;	38,75±0,74 SD=3,71;	

СДД, мм рт.ст.	92,38±0,4 0 SD=4,45;	91,55±0,78 SD=4,88;	90,67±1,29 SD=3,49;	
ЧСС, уд/мин	70,57±2,1 2 SD=12,15 ;	72,73±3,66 SD=13,65;	73,85±2,31 SD=12,33	

Примечание: обозначения те же, что и в табл.1.

Возрастная динамика ЧСС проявляется в следующем. У девушек 17 – 18 лет с различным типом реакций на ОП отмечены статистически значимые отличия: ЧСС у лиц с гиперсимпатикотонической реакцией выше на 13,6% , а с асимпатикотонической реакцией выше на 11,1%, чем у девушек с нормотонической реакцией. В конце юношеского возраста отмечены половые отличия только у представителей асимпатикотонического типа: у юношей ЧСС на 10,9% выше, чем у девушек.

Сердечный индекс (СИ), отражающий насосную функцию сердца, имеет как возрастную динамику, так и половые отличия у лиц с различным типом вегетативной реактивности. Так, показатель СИ у юношей с нормотонической реакцией на ОП выше, чем у девушек. У девушек 17-18 лет с нормотонической реакцией уровень СИ на 19,0% выше, чем у сверстниц с гиперсимпатикотонической реакцией (табл.2). У юношей этого возраста показатель сердечного для указанных типов реакций не имеет значимых отличий (табл.1). У 20 – 21-летних юношей с нормотонической реакцией этот показатель на 20,0% ниже, чем у асимпатикотоников, у девушек соответствующих типов реакции, наоборот, – на 16,3% выше (табл.3, 4).

Итак, проведенные исследования гемодинамических показателей у лиц юношеского возраста позволили выявить определённые половые отличия в группах с различным типом реакции на ОП. Это проявляется в изменении доли различных типов реакций и уровне показателей гемодинамики в этих группах. Если в начале исследуемого возрастного периода развития у юношей

преобладают нормотонические реакции, а девушки чаще характеризуются гиперсимпатикотоническими реакциями на ОП, то в возрасте 20 – 21 года независимо от пола увеличивается доля асимпатикотонических реакций, что свидетельствует о снижении доли адекватных реакций на нагрузку.

Наши исследования позволили уточнить следующее. Нормотонический тип реакции на ОП, независимо от половой принадлежности, характеризуется практически одинаковым уровнем МОК, но различным СИ: у юношей, по сравнению с девушками, данный показатель на 16,2% ($p < 0,001$) ниже, а СДД, наоборот, на 5,0% ($p < 0,01$) превышает показатели девушек. Эти отличия наиболее выражены в возрастных группах 20 – 21-летних.

У лиц с гиперсимпатикотоническим типом реакции на ОП выявлены половые отличия по показателям АДс и АДп: у юношей, по сравнению с девушками, эти показатели выше на 5% и 6,7% соответственно. Для 20 – 21-летних характерен высокий уровень СДД в состоянии покоя, превышающий на 10,3% показатели 17-18-летних. Значимые отличия гемодинамических показателей выявлены среди девушек: при гиперсимпатикотоническом типе реакции на ОП в возрастной группе 17 – 18 лет в состоянии покоя уровень ЧСС на 6,4% и МОК на 14,3% превышает, а СИ ниже на 19,0% показателей сверстниц с нормотонической реакцией.

У лиц с асимпатикотоническим типом реакции выявлены половые отличия по ряду гемодинамических показателей, регистрируемых в состоянии покоя. В 20 – 21 год у юношей по сравнению с девушками АДс выше на 5,0%, АДп на 6,0%, а ЧСС ниже на 10,0%. Для этого типа реактивности характерны более низкие по сравнению с нормотониками показатели ЧСС (на 5,2%). Для лиц женского пола этого типа реактивности показатель СИ ниже на 13,6%, чем у девушек с нормотонической реакцией на ОП.

Проведенный факторный анализ подтвердил статистически значимые отличия гемодинамических показателей у лиц разного пола и возраста на исследуемом отрезке онтогенеза.

Половые отличия имеют факторы, отражающие взаимообусловленность

гемодинамических показателей и типа вегетативной реактивности на ОП.

Для девушек:

$$F1 = -0,89 \cdot \text{СИ} - 0,88 \cdot \text{АДс} - 0,74 \cdot \text{АДд} - 0,91 \cdot \text{АДп} - 0,89 \cdot \text{МОК},$$

для юношей:

$$F2 = 0,89 \cdot \text{СИ} - 0,97 \cdot \text{АДс} - 0,83 \cdot \text{АДд} - 0,95 \cdot \text{СДД} + 0,89 \cdot \text{МОК} - 0,71 \cdot \text{ЧСС}.$$

Таким образом, проведённый анализ позволил подтвердить выявленные отличия исследуемых показателей у здоровых лиц юношеского возраста, что демонстрирует наличие индивидуально типологических, возрастных и половых особенностей и свидетельствует о различной степени вовлеченности и наборе исполнительных механизмов, обеспечивающих полезный приспособительный результат (физиологическую константу).

Таким образом, стабильность сердечного ритма в юношеском возрасте обеспечивается либо автономными влияниями (преобладают при асимпатикотоническом типе реактивности на активный ортостаз), либо центральными влияниями (преобладают при гиперсимпатикотоническом типе реактивности на ортостатическую пробу).

В юношеском возрасте отмечается определенная динамика становления типа реактивности автономной нервной системы на активную ортостатическую нагрузку, что обеспечивает высокий стабильный ритм сердечной деятельности. Установлено, что каждый из трёх типов реагирования характеризуется определенным уровнем гемодинамических показателей. При нормотоническом типе реакции у лиц мужского пола по сравнению с женским в конце юношеского периода наблюдается выраженное снижение показателя минутного объема кровообращения, сердечного индекса и частоты сердечных сокращений. При гиперсимпатикотоническим типе реагирования по сравнению с нормотоническим отмечены более высокие значения частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения (в то время как сердечный индекс снижен), причем, юноши по сравнению с девушками имеют более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления.

У юношей с асимпатикотоническим типом реакции на нагрузку по сравнению с девушками пульсовое артериальное давление выше, а частота сердечных сокращений ниже.

HEMODYNAMIC INDEXES IN HEALTHY ADOLESCENCE WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC REACTIVITY

L.A. Mikhaylova, E.A. Maltseva

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. The paper characterizes hemodynamic parameters to active orthostatic probe in adolescence girls and boys of different age and types of autonomic reactivity. It was shown that, portion of sympathetic low-reactivity increases in the end of adolescence period independently from sex. Every reactivity type was characterized by certain rate of hemodynamic indexes, which were dependent from sex. Decreased minute blood circulation volume, heart index and the heart rate were found out in normal reactivity type in boys compare to girls. Higher indexes of systolic and diastolic blood pressure were in sympathetic hyper-reactivity type. Boys with sympathetic low-reactivity had compare to girls higher pulse arterial pressure and heart rate after load.

Key words: adolescence, students, autonomic reactivity, hemodynamics.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Батоцыренова Т.Е., Северин А.Е. и др. Сравнительные особенности вариабельности сердечного ритма у студентов, проживающих в различных природно-климатических регионах // Физиология человека. – 2007. – №6. – С.66-70.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиологических систем // Уральский кардиол. журн. – 2002. – №1. – С.22-39.
3. Будуюкоол Л. К., Айзман Р. И. Морфофункциональные показатели у студентов

- тывинского государственного университета // Гигиена и санитария. – 2009. – №3. – С. 82-83.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
 5. Заболотских Н. В. Механизмы обеспечения центральной и церебральной гемодинамики в основной артерии во время активного ортостаза у здоровых лиц // Клинич. физиология кровообращения. – 2007. – №2. – С. 46-52.
 6. Игнатьева С.Н., Соловьева Н.В. Геоэкологический и физиологический подходы к оценке состояния здоровья студентов на Европейском Севере // Экология человека. – 2002. – №1. – С. 34 - 35.
 7. Ирхин В. Н. Функции здоровьесориентированной педагогической системы университета // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2010. – №77. – С. 177-184.
 8. Ирхина И.В., Ирхин В.Н., Ковалева Р.Е. Исследование взаимосвязи между состоянием здоровья и успешностью в обучении студентов // Культура физическая и здоровье. – 2010. – №4. – С. 54-55.
 9. Казакова Т.В., Фефелова В.В., Николаев В.Г. Сравнительный анализ показателей деятельности вегетативной нервной системы в зависимости от пола и типа телосложения // Бюл. Сибирского отделения РАМН. – 2009. – №6. – С. 54-60.
 10. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the ESC and the NASPE // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
 11. Horsten M. Ericson M. Psychosocial factors and heart rate variability in healthy women // Psychosom. Med. – 1999. – Vol.61. – P.49.
 12. Jensen-Urstad K., Storck N. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender // Acta Physiol. Scand. – 1997. – Vol.160. – P.235.

© МИХНО В.А, БОГОМОЛОВА И.К.

УДК 612.146:616-072.5-053.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

В.А Михно, И.К. Богомолова

Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.
А.В. Говорин; кафедра педиатрии лечебного и стоматологического факультетов,
зав. – д.м.н. И.К. Богомолова.

Резюме. Под наблюдением находились 46 клинически здоровых детей в возрасте от 1 до 17 лет. В качестве маркера функции эндотелия у детей определялось количество десквамированных эндотелиоцитов, метаболитов оксида азота, эндотелина-1, асимметричного диметиларгинина. Выявлено, что уровень этих биологически активных веществ не зависит от пола и возраста ребенка.

Ключевые слова: дети, эндотелиоциты, оксид азота, эндотелин-1, диметиларгинин.

Михно Виктория Александровна – аспирант каф. педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия; e-mail: michnova@mail.ru.

Богомолова Ирина Кимовна – д.м.н., зав. кафедрой каф. педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия; e-mail: Pochta@medacadem.chita.ru.

Эндотелиальная выстилка кровеносных сосудов представляет собой достаточно большой паракринный орган, весом до 1,5-1,8 кг. Путем выработки

биологически активных веществ эндотелий регулирует сосудистый тонус, процессы гемостаза, пролиферацию сосудистой стенки, её проницаемость и регенерацию [6].

Дисфункции эндотелия отводится важная роль в развитии различных патологических состояний (ишемия и гипоксия тканей, гипертензия, гипергликемия, возрастные изменения, эндогенные и экзогенные интоксикации, действие цитокинов) [1, 3, 4, 5, 7]. Нарушение функции эндотелия приводит к спазму сосудов, усиливает тромбообразование и адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов, вызывает гибель и слущивание отдельных эндотелиальных клеток, что способствует увеличению количества десквамированных эндотелиоцитов в кровотоке [1]. Поэтому в качестве одного из показателей функции эндотелия рассматривают число десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ). Широкое применение данной методики объясняется высокой чувствительностью, простотой выполнения, а также небольшими материальными затратами. Установлено, что у здоровых взрослых людей в кровотоке циркулирует $2,7-3,5 \cdot 10^4$ эндотелиоцитов [9], тогда как в доступной нам литературе отсутствуют аналогичные исследования у детей.

Многие авторы для характеристики состояния эндотелия предлагают оценивать концентрацию биологически активных веществ, участвующих в регуляции его функции (оксид азота, асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, фактор Вилебранда и др.) [11, 12, 13, 14]. Наиболее изученным из этих веществ является оксид азота (NO) – растворимый в жирах и воде газ, легко проникающий в ткани. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц, угнетает пролиферацию клеток в гладкомышечном слое сосудов, снижает адгезию тромбоцитов и моноцитов к стенкам сосудов [7]. Снижение содержания NO может быть связано с нарушением экспрессии или транскрипции синтетазы NO (NOS), уменьшением доступности L-аргинина (субстрата для NOS) или ускоренным разрушением NO (например, при повышенном образовании свободных радикалов, гиперхолестеринемии). Учитывая, что оксид азота

принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия и является наиболее чувствительным к повреждению, такой интерес к NO, как к маркеру десквамация эндотелия вполне обоснован. Однако нестабильность и короткий период жизни молекулы NO (время полужизни в водной среде составляет несколько секунд) резко ограничивают возможности изучения этого вещества в биологических жидкостях [10] и обычно определяют содержание стабильных метаболитов NO: нитратов (NO₂) и нитритов (NO₃).

Менее изученным является эндогенный ингибитор фермента NO-синтетазы – асимметричный диметиларгинин. Первые сообщения о том, что асимметричный диметиларгинин является "физиологическим" конкурентным с L-аргинином ингибитором NOS, появились в 1992 году [3, 14]. Асимметричный диметиларгинин образуется при разрушении клеточных белков. Его деградация осуществляется при помощи внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиланимогидролазы, метаболизирующей его в цитруллин, выводящийся почками. В плазме здоровых взрослых людей содержится от 0,26 до 0,64 мкмоль/л АДМА [13]. Повышение уровня АДМА наблюдается при снижении клубочковой фильтрации, активности диметиларгинин-диметиланимогидролазы, усилении катаболических процессов. Активно проводится изучение АДМА, как прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии [13]. В то же время, по данным литературы исследования, посвященные определению АДМА у детей в норме и при каких-либо патологических состояниях, отсутствуют.

Для оценки функции эндотелия также используют определение содержания эндотелина-1 в крови. Эндотелин – вазоконстрикторный пептид, с коротким периодом полураспада (40 секунд), имеющий три изоформы, из которых эндотелин-1 (Э-1) является относительно специфичным для эндотелиальных клеток. Эндотелин-1 образуется в эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, эпителиоцитах молочных желез, нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, гепатоцитах, мезангиальных клетках почек, клетках Сертоли. В норме Э-1 способствует выделению оксида азота и простациклина, что приводит

к вазодилатации. Высокое содержание Э-1 вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [11, 14]. Помимо влияния на тонус сосудов, данное вещество способно стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток, фибробластов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, усиливать выработку коллагена и фибронектина мезангиальными клетками. Эндотелин-1 стимулирует синтез фибрина гладкомышечными клетками сосудов. В норме у взрослого человека в сыворотке крови содержится 0,1-1,0 фмоль/мл эндотелина [8].

Учитывая вклад дисфункции эндотелия в развитие многих заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, энцефалит, сахарный диабет, острый панкреатит, патология сетчатки глаза, хронические заболевания печени, гестозы и др. [2, 4, 5], важно изучение показателей функции эндотелия в норме и при различных патологических состояниях, однако подобные клинические исследования у детей немногочисленны [1]. В связи с чем, представляет научный интерес изучение параметров функции эндотелия у здоровых детей.

Целью настоящей работы являлось определение содержания циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов), АДМА, эндотелина-1 у здоровых детей.

Материалы и методы

Обследовано 46 клинически здоровых детей, из них 23 (50%) девочки и 23 (50%) мальчика – от 1 до 17 лет. Законные представители всех обследуемых дали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Всем детям выполнено общеклиническое обследование, включавшее осмотр, антропометрические измерения.

Определение количества ДЭЦ выполнено по методу J. Hladovec в модификации Н.Н. Петрищева с соавт. [9, 12]. Метод основан на изоляции эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата.

Концентрация стабильных метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) определялась наборами «ParameterTM» фирмы R&D Systems (США).

Содержание АДМА в плазме оценивали с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit Immundiagnostik.

Уровень эндотелина - 1 изучался методом твердофазного ИФА с помощью наборов реагентов фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для несвязанных между собой наблюдений с помощью пакета программ “Statistica” v.6 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При нормальном распределении вариационных рядов применяли t – критерий Стьюдента, а также критерий Фишера, коэффициент корреляции Пирсона. Для оценки качественных переменных и количественных, распределение которых не соответствовало нормальному, использовали определение корреляции Спирмена, критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении показателей функции эндотелия установлено, что в сыворотке крови здоровых детей содержание ДЭЦ составило $1,76 \pm 1,23 \cdot 10^4$ /л, концентрация NO_2 – $4,27 \pm 1,93$ мкмоль/л, NO_3 – $13,16 \pm 6,28$ мкмоль/л, уровень АДМА – $0,48 \pm 0,1$ ммоль/л, количество Э-1 – $10,35 \pm 3,27$ фмоль/мл.

Сравнительный анализ содержания изучаемых параметров функции эндотелия в зависимости от гендерного признака не выявил статистически значимых различий в группах здоровых детей. Так, количество ДЭЦ в сыворотке крови у мальчиков и девочек составило соответственно $1,59 \pm 1,14 \cdot 10^4$ /л и $1,92 \pm 1,32 \cdot 10^4$ /л ($p=0,99$).

Сывороточная концентрация такого метаболита оксида азота, как NO_2 , у мальчиков находилась на уровне $4,26 \pm 2,01$ мкмоль/л, у девочек – $4,28 \pm 1,91$ мкмоль/л ($p=0,97$), тогда как значения NO_3 составили соответственно $13,82 \pm 7,14$

мкмоль/л и $12,54 \pm 5,48$ мкмоль/л ($p=0,55$).

Концентрация АДМА у здоровых мальчиков равнялась $0,46 \pm 0,09$ ммоль/л, не отличаясь достоверно от аналогичных данных у девочек – $0,49 \pm 0,11$ ммоль/л ($p=0,37$). Уровня Э-1 в сыворотке крови у мальчиков ($9,73 \pm 3,15$ фмоль/мл) и у девочек ($10,93 \pm 3,37$ фмоль/мл) также не имел статистически значимых различий ($p=0,26$).

На следующем этапе работы нами проанализировано содержание изучаемых маркеров функции эндотелия в группах здоровых детей в зависимости от возраста. Выявленные корреляционные связи между возрастом и уровнем ДЭЦ ($R=0,2$ $p=0,3$), NO_2 ($R=-0,004$ $p=1$), NO_3 ($R=0,2$ $p=0,2$), АДМА ($R=0,07$ $p=0,7$), Э-1 ($R=0,1$ $p=0,5$), статистически не значимы.

Таким образом, поддержание сосудистого тонуса и структуры сосудистой стенки является важнейшей функцией эндотелия, осуществляемой, в первую очередь, за счет вазодилатации в результате выработки NO и других факторов. С другой стороны, эндотелий принимает участие в вазоконстрикторной реакции, за счет эффектов эндотелина и других субстанций [15]. Сведения литературы [1, 7, 9] и собственные данные позволяют полагать, что выработка этих факторов не зависит от пола и возраста ребенка. И у всех здоровых детей находится приблизительно на одном уровне.

ENDOTHELIAL FUNCTION IN HEALTHY CHILDREN

V.A. Mikhno, I.K. Bogomolova

Chita State Medical Academy

Abstract. We observed 46 healthy children aged from 1 to 17 years old. The number of desquamated endotheliocytes, nitric oxide metabolites, endothelin-1, asymmetric dimethylarginine were markers of endothelial function in the children. We revealed that the rate of these biologically active substances is independent of sex and age.

Key words: children, endotheliocytes, nitric oxide, endothelin-1, dimethylarginine.

Литература

1. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 35 с.
2. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Смагина Л.В. Моксонидин в коррекции метаболических нарушений и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с артериальной гипертензией [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.solway-pharma.ru.
3. Жлоба А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, №3 (23). – С.4-14.
4. Залесский В.Н., Великая Н.В. Доклиническая стадия развития атеросклеротического процесса у детей и подростков: роль нутриентологических, фармакологических и других терапевтических воздействий в стратификации влияния факторов риска, детерминирующих прогрессирование этого заболевания [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2007/no7_4_3.htm (12 дек. 2010).
5. Затейщиков Д.А. Дисфункция эндотелия – есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.rusmedserv.com.
6. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – С.22-98.
7. Лебедев П.А., Даушева А.Х. Клиническое значение дисфункции

эндотелия у больных бронхиальной астмой // Казанский медиц. журн. – 2008. – Т.89, №4. – С. 408-413.

8. Панфилова В.Н. Сахарный диабет 1 типа у детей: возможности управления и контроля за заболеванием (по результатам проспективного наблюдения): автореф. дис... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2010. – 45 с.

9. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клинич. лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С.50-52.

10. Сидорова И.С. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И.С. Сидорова, И.Л. Галинова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т.5, № 1. – С. 75-81.

11. Хорева М.А., Воробьев Р.И., Нечунаева Е.В. Диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадий // Бюл. СО РАМН. – 2008. – №5. – С.153-157.

12. Hladovec J. Circulating endothelial cells as sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – №27. – P. 140-144.

13. Kielstein J.T., Zoccali C. Asymmetrical Dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? // American Journal of Kidney Diseases. – 2005. – Vol. 46, №2 – P. 186-202.

14. Teerlink T. Measurement of asymmetrical dimethylarginine in plasma: methodological considerations and clinical relevance // Clin. Chem. Lab. Med. – 2005. – № 43. – P. 1130-1138.

15. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, № 8. – P. 1047-1058.

