

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

2

апрель -

ИЮНЬ

2018



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 2
апрель -
ИЮНЬ
2018
ТОМ 153

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф., д.б.н.
Зам. гл. редактора А.Н. Калягин, проф., д.м.н.
А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: Н.С. Апханова, д.м.н.
А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
В.А. Белобородов, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
А.Я. Вязьмин, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
Т.А. Гайдарова, проф., д.м.н.
Л.Н. Геллер, проф., д.ф.н.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
Н.М. Козлова, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
В.С. Рукавишников, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
И.Ж. Семинский, проф., д.м.н.
А.В. Синьков, проф., д.м.н.
В.В. Флоренсов, проф., д.м.н.
Е.В. Шевченко, проф., д.б.н.
С.Н. Шугаева, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова
Д.О. Киселёв

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
4 номера в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессора А.В. Щербатых и А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2018 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2018 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	С.Б. Пинский, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.А. Бывальцев, проф., д.м.н. (Иркутск)	В.В. Подкаменев, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.Г. Виноградов, проф., д.м.н. (Иркутск)	В.А. Сороковиков, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	Л.А. Усов, проф., д.м.н. (Иркутск)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	Е.С. Филиппов, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.В. Дворниченко, проф., д.м.н. (Иркутск)	В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)
О.Л. Лахман, проф., д.м.н. (Ангарск)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
И.О. Малова, проф., д.м.н. (Иркутск)	А.И. Якубович, проф., д.м.н. (Иркутск)
В.Д. Молоков, проф., д.м.н. (Иркутск)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
В.А. Новожилов, проф., д.м.н. (Иркутск)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
Г.М. Орлова, проф., д.м.н. (Иркутск)	Yang Baofeng, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).

Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»

www.elibrary.ru

и на сайте Иркутского государственного медицинского университета

www.ismu.irkutsk.ru

<http://smj.ismu.baikal.ru/jour>

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Аюшинова Н.И., Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А. Спаечная болезнь – нерешённая проблема абдоминальной хирургии 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Березина О.В., Поселова Т.И. Гены метаболизма фолатов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме 9
Эфендиев А.М., Мамедова Ф.И., Азизова Г.И., Дадашова А.Р. Прогностическая значимость факторов апоптоза и оксидативного стресса при хронической сердечной недостаточности 13
Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Панасюк А.И., Каня О.В., Шурыгин М.Г. Хронический аппендицит – морфологическая диагностика 17
Панов А.А., Копысова В.А., Светашов А.Н., Бурнучан М.А., Лучинин В.Л. Оптимизация хирургического лечения у больных с переломами и переломо-вывихами костей предплечья 20
Негрева М.Б., Ульянов В.С. Изучение результатов ортопедического скрининга промышленного центра с применением информационных технологий 24
Скворцова Н.В., Поселова Т.И., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Сравнительный анализ индексов коморбидности при множественной миеломе 29

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Ширинова Ф.В., Фараджева Н.А., Мамедов П.С. Влияние некоторых клинико-анамнестических показателей на формирование и особенности факторов риска развития внебольничной пневмонии у военнослужащих .. 37

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Гавриленко А.А., Брегель А.И., Лиханов А.А., Петрова Н.Л. Эндоскопическое удаление трихобезоара желудка, осложненного обтурационной желудочной непроходимостью 41
Машарипов А.С. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при тяжелой черепно-мозговой травме 43
Леонова С.Н., Камека А.Л., Грищук А.Н. Хирургическое лечение перипротезной инфекции крупных суставов 46
Пушкарев Б.Г., Бахарева Ю.А. Теоретические и клинические предпосылки предупреждения стресс-реакций и жизнеугрожающих аритмий в терапии острого коронарного синдрома (сообщение 2) 49

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Зобнин Ю.В. Витимской закалки. Александра Васильевна Серкина (к 100-летию со дня рождения) 53

ПЕДАГОГИКА

Атакишизде С.А., Велиева М.Н. Разработка методики стратегического инновационного развития фармацевтического образования в Азербайджане 58

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Зонова Е.В., Несмеянова О.Б., Банникова И.Г., Бугрова О.В., Григориади Н.Е., Евстигнеева Л.П., Калягин А.Н., Патрикеева И.М., Шестерня П.А. Резолюция экспертного совета «Организация помощи пациентам с ревматоидным артритом: региональные особенности, клинические стандарты, реальная клиническая практика в Уральском и Сибирском Федеральных округах. Роль ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита» (по итогам заседания 12 мая 2018 года, г. Екатеринбург) 62

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

- Ayushinova N.I., Grigoriev E.G., Chepurnykh E.E., Shurygina I.A.* Peritoneal commissures – an unsolved problem of abdominal surgery 5

ORIGINAL RESEARCH

- Berezina O.V., Pospelova T.I.* Folate-metabolizing genes in diffuse large B-cell lymphoma 9
- Efendiyev A.M., Mamedova F.I., Azizova G.I., Dadashova A.R.* Prognostic significance of factors of apoptosis and oxidative stress in chronic heart failure 13
- Shurygina I.A., Dremina N.N., Panasyuk A.I., Kanya O.V., Shurygin M.G.* Chronic appendicitis – morphological diagnosis 17
- Panov A.A., Kopysova V.A., Svetashov A.N., Burnuchyan M.A., Luchinin V.A.* Optimization of surgical treatment in patients with fractures and fracture dislocations of forearm bones 20
- Negreeva M.B., Ulianov V.S.* Studying the result of orthopedic screening of industrial city using information technologies 24
- Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Nechunaev I.N.* Comparative analysis of comorbidity indices with multiple myeloma 29

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

- Shirinova F.V., Faradzheva N.A., Mamedov P.S.* The impact of some clinical and anamnestic indicators on the formation and characteristics of risk factors for the development of community-acquired pneumonia in military personnel .. 37

CLINICAL CASES

- Gavrilenko A.A., Bregel A.I., Likhanov A.A., Petrova N.L.* Endoscopic removal of the trichobezoar of stomach, complicated by obturative gastric obstruction 41
- Masharipov A.S.* Forensic and medical evaluation of tanatogenesis in severe craniocerebral trauma 43
- Leonova S.N., Kameka A.L., Grishchuk A.N.* Surgical treatment of periprosthetic infection of large joints 46
- Pushkarev B.G., Bakhareva Yu.A.* Theoretical and clinical prerequisites for the prevention of stress reactions and life-threatening arrhythmias in the treatment of acute coronary syndrome (post 2) 49

HISTORY OF SCIENCE AND HEALTH

- Zobnin Yu.V.* Vitimtraining. Aleksandra Vasilyevna Serkina (to the 100 anniversary since birth) 53

MEDICAL EDUCATION

- Atakishizada S.A., Veliyeva M.N.* Development of the methodology of strategic innovative development of pharmaceutical education in Azerbaijan 59

CHRONICLE, INFORMATION

- Zonova E.V., Nesmeyanova O.B., Bannikova I.G., Bugrova O.V., Grigoriadi N.E., Evstigneeva L.P., Kalyagin A.N., Patrikeeva I.M., Shesterny P.A.* The resolution of the expert council “Organization of care for patients with rheumatoid arthritis: regional characteristics, clinical standards, real clinical practice in the Ural and Siberian Federal Districts. The role of IL-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis “ (based on the results of the meeting on May 12, 2018, Ekaterinburg) 62

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© АЮШИНОВА Н.И., ГРИГОРЬЕВ Е.Г., ЧЕПУРНЫХ Е.Е., ШУРЫГИНА И.А. – 2018
УДК 616.381-007.274-089

СПАЕЧНАЯ БОЛЕЗНЬ – НЕРЕШЁННАЯ ПРОБЛЕМА АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Аюшинова Н.И.^{1,2}, Григорьев Е.Г.^{1,2}, Чепурных Е.Е.^{1,2}, Шурыгина И.А.¹
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск;
²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В обзорной статье обсуждаются нерешённые вопросы спаечной болезни. Определена высокая медико-социальная значимость проблемы в связи с широким кругом оперативных вмешательств, связанных с травматизацией брюшины, высокой частотой развития спаечного процесса. Продемонстрировано, что недооценка распространения и влияния спаек на здоровье пациента приводит к низкому уровню знаний по этой проблеме и коррелирует с большей неопределённостью в показаниях к назначению противоспаечных средств, и в результате эти средства не используются вообще. Поэтому с точки зрения частоты встречаемости спаек и рецидивов спаечной кишечной непроходимости, наряду со значимостью медицинских проблем и финансовых затрат, предотвращение или уменьшение послеоперационных спаек является значимым приоритетом.

Ключевые слова: спаечная болезнь; брюшная полость; социальная значимость.

PERITONEAL COMMISSURES – AN UNSOLVED PROBLEM OF ABDOMINAL SURGERY

Ayushinova N.I.^{1,2}, Grigoriev E.G.^{1,2}, Chepurnykh E.E.^{1,2}, Shurygina I.A.¹
(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia;
²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The review presents unsolved aspects of peritoneal commissures. Peritoneal commissures have high health and social significance due to a wide range of surgical procedures causing peritoneal trauma and to a high frequency of adhesive process. It was shown that underestimate of extension and effect of commissures on the patients' health leads to the low level of knowledge of this problem and correlates to more indeterminate indications for anti-adhesion drugs, which causes the fact that these drugs aren't used at all. Prevention and decrease of postoperative commissures along with significance of medical problems and financial expenses are of great importance in the context of incidence of commissures and relapse of adhesive intestinal obstruction.

Kew words: peritoneal commissures; abdominal cavity; social significance.

Хирургическое вмешательство на брюшной полости вне зависимости от этиологической причины может сопровождаться образованием спаек, которые фиксируются к париетальной брюшине, внутрибрюшным органам, смещая и деформируя их [2,12,25,31]. По данным разных авторов спайки развиваются после 50-100 % всех хирургических вмешательств на брюшной полости [26,30,33].

Первое упоминание в литературе спаечной болезни органов брюшной полости и о причинах возникновения спаек появилось в работе выдающегося английского анатома и хирурга Дж. Пунтера «Кровь, воспаление и огнестрельные раны» (1793 год). Он описал наличие клейковины, скрепляющей петли кишечника – фибрин [21].

Нельзя недооценивать роль австрийского хирурга Эрвина Пайера (Erwin Payer, 1871), впервые уделившего особое внимание образованию спаек после операций и необходимости профилактики развития адгезивного процесса.

Решением этой проблемы в разные годы занимались В.А. Оппель, Th.V. Noble, Ю.М. Дедерер. Впервые в отечественной литературе о внутрибрюшинных сращениях упоминает В.П. Добровольский в 1838 году. Г.М. Минх в 1970 году впервые систематизировал представления о спайках брюшной полости [21,23,28].

Варианты спайкообразования в брюшной полости могут трактоваться как:

- спаечный процесс, т.е. сращение листков париетальной и висцеральной брюшины, в результате нарушения нормальных этапов мезотелизации, без нарушения функции органов брюшной полости. Это состояние протекает бессимптомно;
- спаечная болезнь, т.е. сращения, сопровождающиеся клиническими симптомами;
- острая спаечная кишечная непроходимость –

острое состояние, которое может быть осложнением как спаечного процесса, так и спаечной болезни [2,28].

Терминологическое обозначение характера клинических проявлений у пациентов со спаечными изменениями в брюшной полости определяет последующую тактику лечения.

Прямые затраты на лечение спаечной болезни в Швеции оценены в \$13 миллионов ежегодно [38]. Подсчитано, что в Соединённых Штатах Америки на 100 тыс. человек 117 госпитализаций связано с перитонеальной адгезией, и общая стоимость больничных расходов на консервативное и хирургическое лечение составляет 1,3 млрд долларов [40].

Наибольшая частота встречаемости отмечена у людей трудоспособного возраста (30-60 лет). Это подчёркивает социальную значимость проблемы. В 75-80% случаев причиной возникновения механической кишечной непроходимости является спаечный процесс брюшной полости [11,16,17,22,24].

Спаечный процесс развивается в разные сроки послеоперационного периода у 67-95% пациентов, перенёсших хотя бы одно оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Операции, часто приводящие к спаечной непроходимости, включают вмешательства по поводу заболевания толстой кишки [36], органов малого таза и острого аппендицита [34,41].

Гинекологические и акушерские операции служат основной причиной внутрибрюшных спаек, особенно абдоминальная гистерэктомия, после которой адгезивный процесс нередко приводит к кишечной непроходимости [17,19,37].

Миомэктомия также сопровождается формированием аднексальных спаек, особенно в тех случаях, когда рассекается задняя стенка матки [8,9,17].

Относительно редко образуются спайки у пациентов

после плановой аппендэктомии (хронический аппендицит) через небольшой разрез или кесарева сечения через разрез Pfannenstiel. Обнаружено, что у большинства пациентов со спаечной непроходимостью кишечника операции выполнялись ниже брыжейки поперечной ободочной кишки [17,35].

Спаечная кишечная непроходимость часто встречается после субтотальной резекции толстой кишки с илеоанальным анастомозом (19,3 %) и колэктомии (9,5%). Гинекологические операции связаны с общей частотой острой кишечной непроходимости в 11,1% случаев, которая колеблется от 23,9% при открытых вмешательствах на придатках матки до 0,1% после кесарева сечения [27,29,31].

Развитие спаечного процесса сопровождается хроническим абдоминальным болевым синдромом, снижающим качество жизни пациентов. У женщин возможно нарушение репродуктивной функции [1,20,32,39]. Также возможно развитие острой спаечной кишечной непроходимости [3,4,9].

Среди всех наблюдений острой кишечной непроходимости на долю спаечной болезни приходится 60-90% случаев, летальность составляет 13-40% и не имеет тенденции к снижению [7,10,14,18,23].

Кумулятивная частота рецидивов у больных, оперированных по поводу спаечной кишечной непроходимости, составляет 18% в первые 10 лет и 29% в течение 30 лет (данные долговременного наблюдения в когортном исследовании). Кумулятивная частота рецидивов достигает 81% у пациентов с 4 или более поступлениями в стационар [27,36].

Мультицентровое проспективное исследование J. Dixon и соавт. показало, что кумулятивная частота общих рецидивов острой спаечной кишечной непроходимости составляет 15,9 % после среднего наблюдения в течение 41 месяца для пациентов, перенёвших хирургическое вмешательство по поводу спаечной непроходимости, частота рецидивов была 5,8% [6,8,19,34,37,42,43].

Наиболее полно диагностика, лечение и профилактика острой спаечной тонкокишечной непроходимости обсуждены в Болонских рекомендациях, разработанных World Society of Emergency Surgery в 2010 году, которые являются стандартом «de facto» для абдоминальных хирургов всего мира [31].

Систематический обзор, включающий анализ результатов 446 331 операции на брюшной полости, обнаружил общую частоту встречаемости острой спаечной тонкокишечной непроходимости в 4,6% [29].

Недавний национальный опрос голландских хирургов и врачей, обучающихся хирургии, показал, что недооценка распространения и влияния спаек приводит к низкому уровню знаний по этой проблеме [41]. Но большинство авторов указывают на то, что оптимальная хирургическая техника, включающая минимальное применение зажимов, ретракторов и щипцов на тканях, не подлежащих удалению; тщательный гемостаз;

орошение операционного поля нейтральным изотоническим раствором натрия хлорида для минимизации высыхания серозной оболочке; профилактика внутрибрюшной инфекции; минимизация риска оставления инородных тел (например, тампонов и перчаточной пыли) и контаминации желудочно-кишечным содержимым; использование современного шовного материала; анатомичная препаровка для минимизации ишемии брюшины; использование минимально инвазивных технологий позволяет снизить риск развития спаечной болезни. Исходя из общих рекомендаций, снижению спайкообразования при проведении хирургических вмешательств способствует применение общих принципов атравматизма, бережных и бескровных манипуляций, как при открытых, так и при лапароскопических операциях [6,8,13,17].

Несмотря на многочисленные исследования, ни один из известных методов лечения не может считаться однозначно эффективным в предупреждении образования спаек [2,5,9,15,27].

Для профилактики спаек предложены различные клинические техники и препараты, которые были сочтены эффективно предотвращающими образование первичных и вторичных послеоперационных спаек [8,15,19,40,41].

Основные подходы к профилактике спаек включают соответствующую хирургическую технику с ограничением травмы внутрибрюшных структур и применение вспомогательных средств (адьювантов), уменьшающих спайкообразование [5,7,10,19,23,36].

С другой стороны, предпринимаются многочисленные попытки поиска фармакологически активных средств, способных влиять на различные компоненты процесса спайкообразования. Однако их применение ограничено.

Поэтому с точки зрения частоты встречаемости спаек и рецидивов спаечной кишечной непроходимости, наряду со значимостью медицинских проблем и финансовых затрат, предотвращение или уменьшение послеоперационных спаек являются значимым приоритетом. И хотя эта проблема признаётся как хирургами, так и гинекологами, по-прежнему не существует единого мнения в вопросах профилактики и лечения спаек [5,13,15,35].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 15.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Сулима А.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста // Медицинский вестник Юга России. 2016. №1. С.4-14.
2. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. 11. №4. С.320-326.
3. Аюшинова Н., Шурыгина И., Чепурных Е., Шурыгин М., Григорьев Е. Спаечная болезнь брюшной полости – междисциплинарная проблема // Врач. 2017. №5. С.8-10.
4. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Григорьев Е.Г. Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т. 1. №4. С.115-118.
5. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Панасюк

- А.И. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 105. №6. С.16-20.
6. Баранов Г.А. Отдаленные результаты оперативного устранения спаечной кишечной непроходимости // Хирургия. 2006. №7. С.56-58.
7. Белоконев В.И., Федорин А.И., Бабаев А.П. и др. Интраоперационная тактика у больных острой кишечной непроходимостью в зависимости от распространения и характера спаечного процесса в брюшной полости // Ургентная и реконструктивно-восстановительная хирургия. Самара, 2015. С.115-117.
8. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Проблемы репродукции. 2009. №3. С.36-44.
9. Горелик П.В., Макишинов И.Я. Спаечная болезнь.

Спаечная кишечная непроходимость. Патогенез, диагностика, тактика, лечение, профилактика: методические рекомендации. Гродно: Гродн. гос. мед. ин-т., 2000. 39 с.

10. Дьяконова Е.Ю., Морозов Д.А., Городков С.Ю. и др. Опыт ведения пациентов со спаечной кишечной непроходимостью // Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. №2. С.256-259.

11. Дьяконова Е.Ю., Поддубный И.В., Бекин А.С. Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12. №3. С.315-319.

12. Запорожец А.А. Причины возникновения спаек брюшины после первичных асептических операций на желудочно-кишечном тракте и метод их профилактики // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. Т. 170. №2. С.14-20.

13. Кригер А.Г. Технические аспекты операций при острой спаечной кишечной непроходимости // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. №4. С.81-84.

14. Лазарев В.В. Применение релапаротомии при лечении острой спаечной непроходимости кишечника // Клиническая хирургия. 1995. №2. С.20-23.

15. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. №10. С.100-108.

16. Малков И.С., Эминов В.Л. Острая кишечная непроходимость // Практическая медицина. Казань, 2008. С.18-22.

17. Матвеев Н.Л., Арутюнян Д.Ю. Внутривнутрибрюшные спайки недооцениваемая проблема (обзор литературы) // Эндоскопическая хирургия. 2007. №5. С.60-69.

18. Муртузалиева А.С., Иманалиев М.Р., Абдулжалилов М.К., Магомедов М.А. Результаты лечения пациентов с острой спаечной тонкокишечной непроходимостью // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. С.98.

19. Попов А.А., Мананников Т.Н., Глухов Е.Ю. Профилактика спаечной болезни в гинекологии // Эндоскопическая хирургия. 2006. Т. 12. №6. С.36-41.

20. Репина Н.Б., Бен Салха М. Актуальность проблемы спаечного процесса в малом тазу, его последствия и роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в его развитии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016. №1. С.155-160.

21. Савельев С.В., Абакумов М.М., Адамян А.А. и др. 80 лекций по хирургии. М.: Литтерра, 2008. 456 с.

22. Смоленцев М.М., Разин М.П. Оперативное лечение детей со спаечной кишечной непроходимостью на современном этапе // Фундаментальные исследования. 2015. №1-8. С.1680-1684.

23. Снегирев И.В., Миронов В.И., Башлыков Д.В. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: диагностика и лечение // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. №8. С.163-165.

24. Тарасенко Э.И. Острая спаечная тонкокишечная непроходимость: диагностика и лечение // Анналы хирургии. 2007. №4. С.61-65.

25. Тищенко В.В. Спайки брюшной полости. Некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения // Клиническая хирургия. 2010. №7. С.32-36.

26. Томаиук И.П., Беломар И.Д., Отурин Е.П. Ранняя спаечная кишечная непроходимость. Киев: Здоровье, 1991. 136 с.

27. Филенко Б.П., Лазарев С.М., Ефремова С.В. Тактика хирурга при рецидивной спаечной кишечной непроходимости // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010. Т. 169. №6. С.75-79.

28. Чекмазов И.А. Спаечная болезнь брюшины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 184 с.

29. Barmparas G., Branco B.C., Schnüriger B., et al. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction // J. Gastrointest. Surg. 2010. Vol. 14. №10. P.1619-1628.

30. Brüggmann D., Tchartchian G., Wallwiener M., et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options // Dtsch. Arztebl. Int. 2010. Vol. 107. №44. P.769-775.

31. Catena F., Di Saverio S., Kelly M.D., et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2010 evidence-based guidelines of the World Society of Emergency Surgery // World J. Emerg. Surg. 2011. Vol. 6. №1: 5. DOI: 10.1186/1749-7922-6-5

32. Cheong Y., Saran M., Hounslow J.W., Reading I.C. Are pelvic adhesions associated with pain, physical, emotional and functional characteristics of women presenting with chronic pelvic pain? A cluster analysis // BMC Womens Health. 2018. Vol. 18: 11. DOI: 10.1186/s12905-017-0509-5

33. Di Zerega G.S. Contemporary adhesion prevention // Fertil. Steril. 1994. Vol. 61. P.219-235.

34. Duron J.J., Silva N.J., du Montcel S.T., et al. Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: a multicenter prospective study // Ann. Surg. 2006. Vol. 244. №5. P.750-757.

35. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems // Ann. Chir. Gynaecol. 1998. Vol. 87. №1. P.9-11.

36. Fevang B.T., Fevang J., Lie S.A., et al. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction // Ann. Surg. 2004. Vol. 240. №2. P.193-201.

37. Hackethal A., Sick C., Brueggmann D., et al. Awareness and perception of intraabdominal adhesions and related consequences: survey of gynaecologists in German hospitals // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 150. №2. P.180-189.

38. Ivarsson M.L., Holmdahl L., Franzén G., Risberg B. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions // Eur. J. Surg. 1997. Vol. 163. P.679-684.

39. Kamel R.M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. 2010. Vol. 150. P.111-118.

40. Ray N.F., Denton W.G., Thamer M., Henderson S.C., Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994 // J. Am. Coll. Surg. 1998. Vol. 186. P.1-9.

41. Schreinemacher M.H., Ten Broek R.P., Bakkum E.A. et al. Adhesion awareness: A national survey of surgeons // World J. Surg. 2010. Vol. 34. №12. P.2805-2812.

42. Tjandra J.J., Chan M.K. A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: a randomized trial // Dis. Colon Rectum. 2008. Vol. 51. P.56-60.

43. Yeo Y., Kohane D.S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions // Eur. J. Pharmac. Biopharmac. 2008. Vol. 68. P.57-66.

REFERENCES

1. Alekseev A.A., Sulima A.N. Modern ideas on etiology and pathogenesis of adhesive process in small pelvis of fertile women // Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2016. №1. P.4-14. (in Russian)

2. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Kir'yanova D.V., Sotnikova E.S., Britikov V.N. Peritoneal commissures // Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2017. Vol. 11. №4. P.320-326. (in Russian)

3. Ayushinova N., Shurygina I., Chepurnykh E., Shurygin M., Grigoriev E. Peritoneal commissures – cross-disciplinary problem // Vrach. 2017. №5. P.8-10. (in Russian)

4. Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Grigoriev E.G. Hospital epidemiology of peritoneal commissures // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Vol. 1. №4. P.115-118. (in Russian)

5. Ayushinova N.I., Shurygina I.A., Shurygin M.G., Panasyuk A.I. Modern approaches to the prevention peritoneal commissures // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2011. Vol. 105. №6. P.16-20. (in Russian)

6. Baranov G.A. Remote results of surgical treatment of

adhesive intestinal obstruction // Khirurgiya. 2006. №7. P.56-58. (in Russian)

7. Belokonev V.I., Fedorin A.I., Babaev A.P., et al. Intraoperative tactics in patients with acute intestinal obstruction depending on the extension and character of adhesive process in abdominal cavity // Urgentnaya i rekonstruktivno-vosstanovitel'naya khirurgiya. Samara, 2015. P.115-117. (in Russian)

8. Burlev V.A., Dubinskaya E.D., Gasparov A.S. Peritoneal commissures: from pathogenesis to the prevention // Problemy reproduktivnoy. 2009. №3. P.36-44. (in Russian)

9. Gorelik P.V., Makshanov I.Ya. Peritoneal commissures. Adhesive intestinal obstruction. Pathogenesis, diagnostics, tactics, treatment, prevention: methodical guidelines. Grodno: Grodno State Medical Institute, 2000. 39 p. (in Russian)

10. Dyakonova E.Yu., Morozov D.A., Gorodkov S.Yu., Bekin A.S., Kurbanova A.Sh. Management of patients with adhesive intestinal obstruction // Voprosy sovremennoy pediatrii. 2015. Vol. 14. №2. P.256-259. (in Russian)

11. Dyakonova E.Yu., Poddubnyi I.V., Bekin A.S. Adhesive intestinal obstruction as one of the causes of medical emergencies in children // *Pediatrichestkaya farmakologiya*. 2015. Vol. 12. №3. P.315-319. (in Russian)
12. Zaporozhets A.A. Causes of abdominal commissures after primary aseptic gastrointestinal surgeries and method for their prevention // *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011. Vol. 170. №2. P.14-20. (in Russian)
13. Kriger A.G. Technical aspects of surgeries at acute intestinal obstruction // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017. №4. P.81-84. (in Russian)
14. Lazarev V.V. Relaparotomy in treatment of acute intestinal obstruction // *Klinicheskaya khirurgiya*. 1995. №2. P.20-23. (in Russian)
15. Lutsevich O.E., Akimov V.P., Shirinskiy V.G., Bichev A.A. Peritoneal commissures: modern view on pathogenesis and treatment // *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017. №10. P.100-108. (in Russian)
16. Malkov I.S., Eminov V.L. Acute intestinal obstruction // *Prakticheskaya meditsina*. Kazan, 2008. P.18-22. (in Russian)
17. Matveev N.L., Arutyunyan D.Yu. Intraoperative adhesions – an underestimated problem (review of literature) // *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2007. №5. P.60-69. (in Russian)
18. Murtuzaliev A.S., Imanaliev M.R., Abdulzhililov M.K., Magomedov M.A. The results of treatment of patients with acute adhesive small bowel obstruction // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016. №5. P.98. (in Russian)
19. Popov A.A., Manannikov T.N., Glukhov E.Yu. Prevention of peritoneal adhesions in gynecology // *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2006. Vol. 12. №6. P.36-41. (in Russian)
20. Repina N.B., Ben Salkha M. Relevance of a problem of adhesive process in small pelvis, its consequences and the role of connective tissue undifferentiated dysplasia in its development // *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2016. №1. P.155-160. (in Russian)
21. Saveliev S.V., Abakumov M.M., Adamyan A.A., Akchurin R.S., Alekseev M.S. 80 lectures on surgery. Moscow: Littera, 2008. 456 p. (in Russian)
22. Smolentsev M.M., Razin M.P. Surgical treatment of children with adhesive intestinal obstruction in modern times // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2015. №1-8. P.1680-1684. (in Russian)
23. Snegirev I.V., Mironov V.I., Bashlykov D.V. Acute intestinal nonneoplastic obstruction: diagnostics and treatment // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal*. 2010. №8. P.163-165. (in Russian)
24. Tarasenko E.I. Acute adhesive small bowel obstruction: diagnostics and treatment // *Annaly khirurgii*. 2007. №4. P.61-65. (in Russian)
25. Tishchenko V.V. Peritoneal adhesions. Several aspects of pathogenesis, prevention and treatment // *Klinicheskaya khirurgiya*. 2010. №7. P.32-36. (in Russian)
26. Tomashuk I.P., Belomar I.D., Oturin E.P. Early adhesive intestinal obstruction. Kiev: Zdorov'e, 1991. 136 p. (in Russian)
27. Filenko B.P., Lazarev S.M., Efreanova S.V. Surgical tactics in recurrent adhesive intestinal obstruction // *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2010. Vol. 169. №6. P.75-79. (in Russian)
28. Chekmazov I.A. Peritoneal adhesions. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 184 p. (in Russian)
29. Barmparas G., Branco B.C., Schnüriger B., et al. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction // *J. Gastrointest. Surg.* 2010. Vol. 14. №10. P.1619-1628.
30. Brüggmann D., Tchartchian G., Wallwiener M., et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010. Vol. 107. №44. P.769-775.
31. Catena F., Di Saverio S., Kelly M.D., et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2010 evidence-based guidelines of the World Society of Emergency Surgery // *World J. Emerg. Surg.* 2011. Vol. 6. №1: 5. DOI: 10.1186/1749-7922-6-5
32. Cheong Y., Saran M., Hounslow J.W., Reading I.C. Are pelvic adhesions associated with pain, physical, emotional and functional characteristics of women presenting with chronic pelvic pain? A cluster analysis // *BMC Womens Health*. 2018. Vol. 18: 11. DOI: 10.1186/s12905-017-0509-5
33. Di Zerega G.S. Contemporary adhesion prevention // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 61. P.219-235.
34. Duron J.J., Silva N.J., du Montcel S.T., et al. Adhesive postoperative small bowel obstruction: incidence and risk factors of recurrence after surgical treatment: a multicenter prospective study // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244. №5. P.750-757.
35. Ellis H. The magnitude of adhesion related problems // *Ann. Chir. Gynaecol.* 1998. Vol. 87. №1. P.9-11.
36. Fevang B.T., Fevang J., Lie S.A., et al. Long-term prognosis after operation for adhesive small bowel obstruction // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. №2. P.193-201.
37. Hackethal A., Sick C., Brueggmann D., et al. Awareness and perception of intraabdominal adhesions and related consequences: survey of gynaecologists in German hospitals // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. №2. P.180-189.
38. Ivarsson M.L., Holmdahl L., Franzén G., Risberg B. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions // *Eur. J. Surg.* 1997. Vol. 163. P.679-684.
39. Kamel R.M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. P.111-118.
40. Ray N.F., Denton W.G., Thamer M., Henderson S.C., Perry S. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994 // *J. Am. Coll. Surg.* 1998. Vol. 186. P.1-9.
41. Schreinemacher M.H., Ten Broek R.P., Bakkum E.A., et al. Adhesion awareness: A national survey of surgeons // *World J. Surg.* 2010. Vol. 34. №12. P.2805-2812.
42. Tjandra J.J., Chan M.K. A sprayable hydrogel adhesion barrier facilitates closure of defunctioning loop ileostomy: a randomized trial // *Dis. Colon Rectum*. 2008. Vol. 51. P.56-60.
43. Yeo Y., Kohane D.S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions // *Eur. J. Pharmac. Biopharmac.* 2008. Vol. 68. P.57-66.

Информация об авторах:

Аюшинова Наталья Ильинична – к.м.н., врач-хирург отделения гнойной хирургии № 1 ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 407809) <https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>; Григорьев Евгений Георгиевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 407809); Шурыгина Ирина Александровна – д.м.н., профессор РАН, заместитель директора ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» по научной работе (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 290369) <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>; Чепурных Елена Евгеньевна – к.м.н., учёный секретарь ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 290339) <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Information About the Authors:

Ayushinova Natalia I. – Ph.D. in Medicine, Surgeon at the Department of Purulent Surgery N 1 of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery of Irkutsk State Medical University (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 407809) <https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>; Grigoriev Evgeniy G. – M.D., Ph.D. D.Sc. (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Advisor of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced Level Surgery of Irkutsk State Medical University (664079, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 407809); Shurygina Irina A. – M.D., Ph.D. D.Sc. (Medicine), Professor of RAS, Deputy Director for Science of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 290369) <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>; Chepurnykh Elena E. – Ph.D. in Medicine, Academic Secretary of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 290339) <https://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© БЕРЕЗИНА О.В., ПОСПЕЛОВА Т.И. – 2018
УДК: 616-006.444-07-08

ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ ПРИ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Березина О.В.^{1,2}, Поспелова Т.И.^{1,2}¹Новосибирский государственный медицинский университет;
²Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск

Резюме. Однонуклеотидные замены (SNPs) в генах метаболизма фолатов приводят к снижению активности и стабильности соответствующих ферментов и могут нарушать функционирование системы эпигенетической регуляции, что ведет к aberrантному метилированию нуклеиновых кислот, и, как следствие, инициации онкогенеза и опухолевой прогрессии. Исследования SNPs при отдельных вариантах диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) единичны. В настоящей работе исследовано влияние SNPs в генах метаболизма фолатов (rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs2236225 гена *MTHFD1*, rs1979277 гена *SHMT1*) на предрасположенность к развитию иммунобластного варианта ДВККЛ. Rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs1979277 гена *SHMT1* не ассоциированы с риском развития ДВККЛ. Дикий G-аллель rs2236225 гена *MTHFD1* ассоциирован с увеличением (OR=2,3 С.И. [1.517-3.584, p<0,0008]), а редкий A-аллель – со снижением риска развития иммунобластной ДВККЛ (OR=0,429 С.И. [0.279-0.659], p<0,0008). Rs2236225 гена *MTHFD1* требует дальнейшего изучения у пациентов с ДВККЛ.

Ключевые слова: SNP; генетический полиморфизм; диффузная В-крупноклеточная лимфома; *MTR*; *MTHFR*; *MTRR*; *MTHFD1*; *SHMT1*; фолат; лимфома; предрасположенность.

FOLATE-METABOLIZING GENES IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Berezina O.V.^{1,2}, Pospelova T.I.^{1,2}¹Novosibirsk State Medical University;
²Municipal Clinical Hospital №2, Novosibirsk

Summary. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in folate-metabolising genes lead to a decrease in the activity and stability of the corresponding enzymes and can disrupt the functioning of the epigenetic regulation system, which leads to aberrant nucleic acid methylation and, as a result, oncogenesis and tumor progression initiation. The studies of SNPs in selected variants of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) are rare. In the present study we investigated the role of SNPs in folate-metabolising genes (rs1801133 and rs1801131 *MTHFR*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*, rs2236225 *MTHFD1*, rs1979277 *SHMT1*) in susceptibility to the immunoblastic variant of DLBCL. Rs1801133 and rs1801131 *MTHFR*, rs1805087 *MTR*, rs1801394 *MTRR*, rs1979277 *SHMT1* are not associated with the risk of DLBCL. The wild G allele of the rs2236225 *MTHFD1* is associated with an increase (OR = 2,3 CI [1.517-3.584, p <0.0008]), and the rare A allele is associated with a reduced risk of an immunoblastic DLBCL (OR = 0.429 CI [0.279-0.659], p <0,0008). The rs2236225 *MTHFD1* gene requires further study in patients with DLBCL.

Key words: SNP; genetic polymorphism; DLBCL; *MTR*; *MTHFR*; *MTRR*; *MTHFD1*; *SHMT1*; folate; lymphoma; susceptibility.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) относится к агрессивным неходжкинским злокачественным лимфомам (НХЗЛ) и характеризуется морфологическим, молекулярным и клиническим разнообразием [11].

Изучение биологии ДВККЛ позволило выделить прогностически различные субтипы опухоли по профилю экспрессии генов (ABC- и GCB-варианты, первичная медиастинальная ДВККЛ), однако остается большое количество случаев заболевания, которые могут быть биологически гетерогенны, но в настоящее время критерии для их подразделения на подтипы остаются не ясными.

Наиболее частыми молекулярными событиями при ДВККЛ являются хромосомные транслокации, приводящие к реаранжировке генов (BCL2, BCL6, MYC), мутации, связанные с изменением числа копий гена (делеции, инсерции), рекуррентные мутации (TP53 и др.) [14]. Кроме указанных соматических мутаций в нескольких

крупных исследованиях показана роль врожденных генетических полиморфизмов – однонуклеотидных замен (SNPs) в формировании предрасположенности к развитию ДВККЛ, а также их влияние на прогноз заболевания [3;5;13].

Однонуклеотидные замены в генах метаболизма фолатов (фолатного цикла), приводя к нарушению активности и стабильности соответствующих ферментов, могут нарушать функционирование системы эпигенетической регуляции, что ведет к aberrантному метилированию нуклеиновых кислот, и, как следствие, инициации

Таблица 1
Полиморфные локусы в генах метаболизма фолатов, выбранные для анализа

Ген	reference SNP	SNP	Эффект SNP
<i>MTHFR</i> (метилентетрагидрофолатредуктаза)	rs1801133	C677T (Ala222Val)	снижение активности белка
	rs1801131	A1298C (Glu429Ala)	снижение активности белка
<i>MTR</i> (метионинсинтаза)	rs1805087	A2756G (Asp919Gly)	снижение активности белка
<i>MTRR</i> (метионинсинтазаредуктаза)	rs1801394	A66G (Ile22Met)	снижение активности белка
<i>MTHFD1</i> (метилентетрагидрофолатдегидрогеназа)	rs2236225	G1958A (Arg653Gln)	снижение термостабильности и метаболической активности белка
<i>SHMT1</i> (серингидроксиметилтрансфераза)	rs1979277	C1420T (Leu435Phe)	снижение активности белка

онкогенеза и опухолевой прогрессии [7;8;12].

В связи с вышесказанным, является актуальным исследование функционально значимых SNPs в генах метаболизма фолатов у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (табл. 1).

Учитывая возможные различия в распределении аллелей и генотипов между различными субтипами ДВККЛ, целью работы было исследование роли однонуклеотидных замен rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs2236225 гена *MTHFD1*, rs1979277 гена *SHMT1* в формировании предрасположенности к развитию иммунобластного варианта диффузной-В-крупноклеточной лимфомы.

Материалы и методы

Выборки. Группу обследованных составили 54 больных (29 мужчин и 25 женщин; средний возраст 49,1±12,3 года) гематологического отделения Городской клинической больницы №2 г. Новосибирска с иммунобластным вариантом диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Диагностика и лечение ДВККЛ проводилось согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [4]. Морфологический вариант ДВККЛ оценивался согласно классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ 2016 года [14].

Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови, средний возраст обследованных 33,0±11,01 лет.

Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

Генотипирование проводилось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (зав. лабораторией к.м.н. М.Л. Филипенко).

ДНК выделяли из венозной крови с использованием классического метода фенол-хлороформной экстракции.

Определение rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs1979277 гена *SHMT1* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan. Определение rs2236225 гена *MTHFD1* осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ анализа. Последовательности праймеров и зондов, условия проведения реакции изложены в [16;17].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2007, STATISTIKA, версия 6.0, DeFinetti (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Частоты встречаемости аллелей и генотипов однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла в выборке больных ДВККЛ сравнивали с таковыми в группе контроля. Значимость различий оценивалась с помощью критерия χ^2 . В случае, если абсолютные частоты более 20% признаков в группе не превышали 5, использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Соответствие контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга также проверяли с помощью критерия χ^2 . Для оценки величины относительного риска использовали отноше-

ние шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%. При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m).

Результаты и обсуждение

При анализе частот аллелей и генотипов исследуемых SNPs в генах метаболизма фолатов в контрольной группе выполняется закон Харди-Вайнберга, что является необходимым условием для проведения исследования. В группе пациентов с ДВККЛ также не выявлено отклонений от закона Харди-Вайнберга для всех полиморфных локусов (табл. 2).

В настоящем исследовании для rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR*, rs1805087 гена *MTR*, rs1801394 гена *MTRR*, rs1979277 гена *SHMT1* не выявлено статистически зна-

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов полиморфных локусов в генах метаболизма фолатов в группе пациентов с ДВККЛ и контрольной группе. Ассоциация исследуемых SNPs с риском развития ДВККЛ

	Генотипы			Аллели		p**
	n* (%)	n* (%)	n* (%)	n* (%)	n* (%)	
<i>MTHFR</i> rs1801133						
	CC	CT	TT	C	T	p**
Контроль (487)	243 (50)	198 (41)	46 (9)	684 (70)	290 (30)	0.52
Больные (54)	27 (50)	23 (43)	4 (8)	76 (70)	32 (30)	0.76
OR	0.783	1.045	1.278	0.950	1.053	
CI	0.261-2.342	0.581-1.880	0.427-3.825	0.612-1.473	0.679-1.633	
p	0.66	0.88	0.66	0.82	0.82	
<i>MTHFR</i> rs1801131						
	AA	AC	CC	A	C	p**
Контроль (503)	232 (46)	215 (43)	56 (11)	679 (67)	327 (33)	0.54
Больные (54)	23 (43)	22 (40)	9 (17)	68 (63)	40 (37)	0.38
OR	1.621	1.032	0.617	1.221	0.819	
CI	0.711-3.696	0.559-1.906	0.271-1.406	0.809-1.845	0.542-1.236	
p	0.25	0.92	0.25	0.34	0.34	
<i>MTR</i> rs1805087						
	AA	AG	GG	A	G	p**
Контроль (456)	297 (65)	139 (30)	20 (5)	733 (80)	179 (20)	0.47
Больные (54)	35 (65)	17 (31)	2 (4)	87 (81)	21 (19)	0.97
OR	0.849	1.038	1.178	0.988	1.012	
CI	0.190-3.785	0.562-1.917	0.264-5.256	0.597-1.636	0.611-1.674	
p	0.83	0.91	0.83	0.96	0.96	
<i>MTRR</i> rs1801394						
	AA	AG	GG	A	G	p**
Контроль (518)	97 (19)	259 (50)	162 (31)	453 (44)	583 (56)	0.79
Больные (54)	14 (25)	25 (47)	15 (28)	53 (49)	55 (51)	0.59
OR	0.642	0.669	1.559	0.806	1.240	
CI	0.297-1.386	0.334-1.340	0.721-3.369	0.542-1.199	0.834-1.844	
p	0.26	0.25	0.26	0.29	0.29	
<i>MTHFD1</i> rs2236225						
	GG	GA	AA	G	A	p**
Контроль (539)	141 (26)	262 (49)	136 (25)	544 (50,5)	534 (49,5)	0.52
Больные (54)	27 (50)	22 (41)	5 (9)	76 (70)	32 (30)	0.86
OR	5.2	0.439	0.192	2.3	0.429	
CI	1.949-13.92	0.241-0.798	0.072-0.513	1.517-3.584	0.279-0.659	
p	0.003	0.006	0.003	0.0008	0.0008	
<i>SHMT1</i> rs1979277						
	CC	CT	TT	C	T	p**
Контроль (539)	231 (46)	227 (45)	46 (9)	689 (68)	319 (32)	0.41
Больные (54)	26 (50)	19 (37)	7 (13)	71 (68)	33 (32)	0.33
OR	1.352	0.744	0.740	1.004	0.996	
CI	0.554-3.301	0.400-1.381	0.303-1.806	0.651-1.549	0.646-1.537	
p	0.506	0.347	0.506	0.986	0.986	

Примечания: *n – абсолютное число больных; **p – p-значение закона Харди-Вайнберга для контрольной группы и группы больных с ДВККЛ.

чимых различий в частоте аллелей и генотипов между группой контроля и больными ДВККЛ, что свидетельствует об отсутствии ассоциации между данными SNPs с риском развития иммунобластного варианта диффузной-В-крупноклеточной лимфомы (табл. 2). В настоящее время проведено достаточно большое количество зарубежных исследований, посвященных роли вышеуказанных SNPs в развитии неходжкинских зло-

качественных лимфом. Мета-анализ, опубликованный Weiner A. и соавт. (2011), показал наличие статистически значимой ассоциации с риском развития НХЗЛ только для rs1805087 гена *MTR* [16]. В данное исследование были включены результаты генотипирования SNPs в генах метаболизма фолатов у больных с НХЗЛ г. Новосибирска без разделения группы на подтипы. Работы, посвященные исследованию SNPs в генах метаболизма фолатов при различных вариантах ДВККЛ, единичны, что не позволяет провести мета-анализ данных для усиления статистической мощности исследования.

Rs2236225 гена *MTHFD1* является наименее изученным при онкологической патологии из всех выбранных для анализа полиморфных локусов. В настоящем исследовании для данного SNP выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов между больными ДВККЛ и группой контроля (табл. 2).

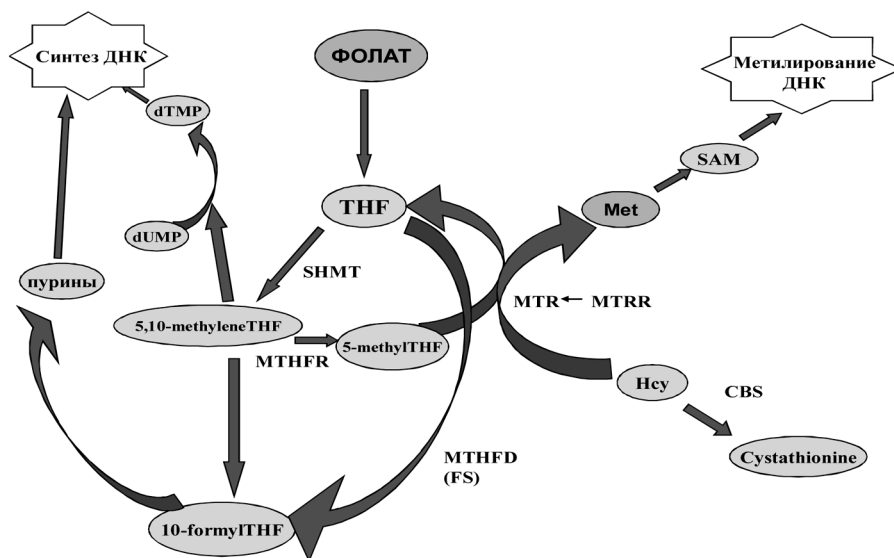


Рис. 1. (адаптировано из [17]) Фолатный цикл: dTMP – тимидин; dUMP – уридин; THF – тетрагидрофолат; 5,10-methyleneTHF – 5,10-метилентетрагидрофолат; 5-methylTHF – 5-метилтетрагидрофолат; 10-formylTHF – 10-формилтетрагидрофолат; Met – метионин; Hcy – гомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; SHMT – серилгидроксиметилтрансфераза; MTHFD – метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; MTR – метионинсинтаза; MTRR – редуктаза метионинсинтазы; SHMT – серилгидроксиметилтрансфераза; CBS – цистатионин-β-синтаза; Cystathionine – цистатионин.

Выявленные различия позволяют оценить риск развития данной группы неоплазий в зависимости от носительства того или иного генотипа rs2236225 гена *MTHFD1*. Обнаружена сильная ассоциация редкого 1958A-аллеля со сниженным риском развития ДВККЛ (OR=0,429 С.И. [0,279-0,659], $p < 0,0008$). Носительство гомозиготного GG-генотипа увеличивает риск развития иммунобластного варианта ДВККЛ в 5,2 раза (OR=5,209 С.И. [1,949-13,918], $p < 0,003$), в то время как негативное действие дикого G-аллеля нивелируется в гетерозиготном GA-генотипе (OR=0,439 С.И. [0,241-0,798], $p < 0,006$).

Koutros S. и соавт. (2007) провели исследование влияния субстратов системы метаболизма фолатов (витамины B2, B6, B12, метионин и фолиевая кислота) на пред-

расположенность к развитию НХЗЛ и показали более низкие риски возникновения НХЗЛ, связанные с увеличением потребления фолиевой кислоты и метионина. Такой протективный эффект фолата был более выражен в группе диффузной В-крупноклеточной лимфомы [9]. Объяснением полученным данным может служить то, что rs2236225 гена *MTHFD1* приводит к уменьшению термостабильности и метаболической активности фермента *MTHFD1* [6].

Субстратом данного фермента является тетрагидрофолат (ТГФ). Накопление ТГФ вызывает повышение концентрации 5,10-метилентетрагидрофолата, что, в свою очередь, может увеличивать эффективность синтеза тимидилата и метилирования ДНК и препятствовать злокачественной трансформации (рис. 1). Протективный эффект rs2236225 гена *MTHFD1* был также продемонстрирован и при других видах опухоли [10].

Таким образом, изучение молекулярных маркеров, направленных на раннюю диагностику, оценку прогноза опухолевых заболеваний лежит в основе предиктивной медицины. Оценка риска развития заболевания является первой ступенью в поиске новых молекулярно-генетических предикторов, которые могут использоваться в диагностике НХЗЛ. Настоящее исследование выявило ассоциацию rs2236225 гена *MTHFD1* с риском возникновения иммунобластного варианта диффузной В-крупноклеточной лимфомы, что позволяет рассматривать его в качестве возможного маркера для включения в панель SNPs, вклад которых в развитие и прогноз неходжкинских злокачественных лимфом у жителей Западно-Сибирского региона был показан ранее [1;2;15]. В следующем планируется продолжить исследование на большем объеме выборки, а также при других морфологических и молекулярных вариантах ДВККЛ с оценкой биохимических механизмов, определяющих действие

SNPs в генах метаболизма фолатов на лимфоогенез.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 15.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Березина О.В., Поспелова Т.И., Овчинников В.С. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансфераз m1 и t1 (GSTM1 и GSTT1) у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Сибирский научный медицинский журнал. 2013. Т. 33. №1. С.40-46. URL: http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=178
- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК

XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58. №1. С.10-14. URL: <http://www.medlit.ru/journal/857>

- Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Результаты комплексного анализа статуса гена TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Гематология и трансфузиология. 2016. Т.61. №3. С.138-143.

URL: <http://www.medlit.ru/journalsview/haemathology/view/journal/2016/issue-3/>

4. Поддубная И. В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Буки-Веди, 2016. 324 с. URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf

5. Cerhan J.R., Berndt S.I., Vijai J., Ghesquière H., et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma // *Nat Genet.* Vol. 46. №11. P.1233-1238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213349/>

6. Christensen K.E., Deng L., Bahous R.H. MTHFD1 formyltetrahydrofolate synthetase deficiency, a model for the MTHFD1 R653Q variant, leads to congenital heart defects in mice // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015. Vol. 103. №12. P.1031-1038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26408344>

7. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer // *Lancet Oncol.* 2003. №4. P.351-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12788407>

8. Galm O., Herman J.G., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies // *Blood Rev.* 2006. Vol. 20. № 1. P.1-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426940>

9. Koutros S., Zhang Y., Zhu Y., et al. Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes // *American Journal of Epidemiology.* 2008. Vol. 167. №3. P.287-294. URL: <https://academic.oup.com/aje/article/167/3/287/132137>

10. Liu H., Jin G., Wang H., et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population // *Lung Cancer.* 2008.

Vol. 61. №1. P.21-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18221821>

11. Nogai H., Dörken B., Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2011. №29. P.1803-1811. URL: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.33.3252>

12. Shakhovich R., Melnick A. Epigenetics and B-cell lymphoma // *Curr. Opin. Hematol.* 2011. Vol. 18. №4. P.293-299. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260081/>

13. Skibola C.F., Bracci P.M., Nieters A. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium // *Am J Epidemiol.* 2010. Vol. 171. №3. P.267-276. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/pdf/kwp383.pdf>

14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/>

15. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. et al. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients // *British Journal of Haematology.* 2015. Vol. 169. №1. P.32-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25430047>

16. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of non-hodgkin's lymphoma // *Leukemia Research.* 2011. Vol. 35. №4. P.508-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21055808>

17. Weiner A.S., Gordeeva L.A., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of having an offspring with congenital anomalies in the West Siberian region of Russia: a case-control study // *Prenat. Diagn.* 2012. Vol. 32. №11. P.1041-1048. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22855024>

REFERENCES

1. Berezina O.V., Pospelova T.I., Ovchinnikov V.S., et al. Glutathione-S-transferase m1 and t1 polymorphism (GSTM1 and GSTT1) in patients with non-Hodgkin's malignant lymphomas // *Siberian Scientific Medical Journal.* 2013. Vol. 33. №1. P.40-46. (in Russian) URL: http://sibmed.net/article.php?lang=rus&id_article=178

2. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. The association of Arg399Gln polymorphism of the XRCC1 DNA repair gene with a risk of developing non-Hodgkin's lymphomas of a high degree of malignancy // *Hematology and Transfusiology.* 2013. Vol. 58. №1. P.10-14. (in Russian) URL: <http://www.medlit.ru/journal/857>

3. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. The results of a comprehensive analysis of the status of the TP53 gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Hematology and Transfusiology.* 2016. Vol. 61. №3. P.138-143. (in Russian) URL: <http://www.medlit.ru/journalsview/haemathology/view/journal/2016/issue-3/>

4. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Publishing LLC «Buki-Vedi», 2016. 324 p. (in Russian) URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf

5. Cerhan J.R., Berndt S.I., Vijai J., Ghesquière H., et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma // *Nat Genet.* Vol. 46. №11. P.1233-1238. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4213349/>

6. Christensen K.E., Deng L., Bahous R.H. MTHFD1 formyltetrahydrofolate synthetase deficiency, a model for the MTHFD1 R653Q variant, leads to congenital heart defects in mice // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015. Vol. 103. №12. P.1031-1038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26408344>

7. Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer // *Lancet Oncol.* 2003. №4. P.351-358. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12788407>

8. Galm O., Herman J.G., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetics in hematopoietic malignancies // *Blood Rev.* 2006. Vol. 20. № 1. P.1-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16426940>

9. Koutros S., Zhang Y., Zhu Y., et al. Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes // *American Journal of Epidemiology.* 2008. Vol. 167. №3. P.287-294. URL: <https://academic.oup.com/aje/article/167/3/287/132137>

10. Liu H., Jin G., Wang H., et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population // *Lung Cancer.* 2008. Vol. 61. №1. P.21-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18221821>

11. Nogai H., Dörken B., Lenz G. Pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* 2011. № 29. P.1803-1811. URL: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2010.33.3252>

12. Shakhovich R., Melnick A. Epigenetics and B-cell lymphoma // *Curr. Opin. Hematol.* 2011. Vol. 18. №4. P.293-299. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260081/>

13. Skibola C.F., Bracci P.M., Nieters A. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium // *Am J Epidemiol.* 2010. Vol. 171. №3. P.267-276. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/pdf/kwp383.pdf>

14. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2842204/>

15. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. et al. Prognostic impact of the TP53 rs1625895 polymorphism in DLBCL patients // *British Journal of Haematology.* 2015. Vol. 169. №1. P.32-35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25430047>

16. Weiner A.S., Beresina O.V., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of non-hodgkin's lymphoma // *Leukemia Research.* 2011. Vol. 35. №4. P.508-515. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21055808>

17. Weiner A.S., Gordeeva L.A., Voronina E.N., et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of having an offspring with congenital anomalies in the West Siberian region of Russia: a case-control study // *Prenat. Diagn.* 2012. Vol. 32. №11. P.1041-1048. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22855024>

Информация об авторах:

Березина Ольга Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: ovber23@gmail.com, тел./факс (383) 279-94-06; Пospelova Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: postatgem@mail.ru, тел./факс (383) 279-94-06.

Information About the Authors:

Berezina Olga – MD, PhD (Medicine), Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy Prospect, 52, e-mail: ovber23@gmail.com, tel./fax (383) 279-94-06; Pospelova Tatyana – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Physical Training Institute Novosibirsk State Medical University, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy Prospect, 52, e-mail: postatgem@mail.ru, tel./fax (383) 279-94-06.

© ЭФЕНДИЕВ А.М., МАМЕДОВА Ф.И., АЗИЗОВА Г.И., ДАДАШОВА А.Р. – 2018
УДК: 616.379-008.64:616.12-008.46-036.12 (470)

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эфендиев А.М., Мамедова Ф.И., Азизова Г.И., Дадашова А.Р.
(Азербайджанский государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. Проводилось исследование крови 114 больных (мужчин и женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Больные были разделены на 3 группы: I группа – 39 больных ХСН, II группа – 41 больной ХСН и сахарный диабет 2 типа (СД-2), а в III группе – 34 больных ХСН с метаболическим синдромом. Изучена роль окислительного стресса (оксида азота (NO) и тиолового статуса), а также факторов апоптоза – гранзима В и апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в патогенезе хронической сердечной недостаточности, в том числе при сочетании ХСН с сахарным диабетом типа 2 и при метаболическом синдроме. Представляется возможным использование исследуемых показателей для возможного прогнозирования осложнения при ХСН у больных при СД-2 и метаболическом синдроме как маркера повреждения миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; метаболический синдром; сахарный диабет 2 тип; оксид азота; тиоловый статус; апоптоз-индуцирующий фактор; гранзим В.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FACTORS OF APOPTOSIS AND OXIDATIVE STRESS IN CHRONIC HEART FAILURE

Efendiyev A.M., Mamedova F.I., Azizova G.I., Dadashova A.R.
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. A blood test was conducted in 114 patients (men and women) with a chronic form of angina (CHF). Patients were divided into 3 groups: I group – 39 patients with CHF, II group – 41 patients with CHF and DM-2, and in III group – 34 patients with CHF with metabolic syndrome. The role of oxidative stress (nitric oxide (NO) and thiol status), as well as apoptosis-granzyme B factors and apoptosis of inducing factor (AIF) in the pathogenesis of chronic heart failure, including combination of CHF with type 2 diabetes and metabolic syndrome, was studied. It is possible to use the studied indicators for the possible prediction of complications in CHF in patients with DM-2 and metabolic syndrome as a marker of myocardial damage.

Key words: chronic heart failure; metabolic syndrome; diabetes type 2; nitric oxide; thiol status; apoptosis inducing factor; granzyme B.

В настоящее время во всем мире отмечается значительный всплеск заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, в странах Западной Европы ХСН регистрируется у 1-4% взрослого населения.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), среди лиц старше 65 лет составляет 6-10% [4]. Помимо ИБС, важными факторами развития ХСН являются артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия (ДЛП) [7]. В течение последних двух десятилетий патогенез ХСН охарактеризован новыми данными о роли метаболического синдрома (МС) в ее развитии. Установлено, что основные компоненты МС, такие как АО, инсулинорезистентность (ИР) и ДЛП, могут служить факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН. Увеличение массы тела как у мужчин, так и у женщин, связано с увеличением риска развития ХСН [9]. Повышение глюкозы в крови на 1% связано с увеличением развития ХСН в 2-4 раза. ИР, нарушая метаболические процессы в миокарде и способствуя веге-

тативной дисрегуляции, является фактором риска развития ХСН неишемического генеза [2].

Изучение патогенеза ХСН является актуальной задачей современной кардиологии. Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование заболевания, является окислительный стресс. Свободные радикалы прямо или опосредованно участвуют в механизмах апоптоза [5]. В этой связи большой практический интерес представляет исследование выраженности окислительного стресса у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД-2), а также при метаболическом синдроме.

Цель настоящей работы: исследовать роль окислительного стресса (оксида азота (NO) и тиолового статуса) и факторов апоптоза – гранзима В и апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в патогенезе хронической сердечной недостаточности, в том числе при сочетании ХСН с СД 2 и при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

В исследование включены 114 больных (мужчин и

женщин) с хронической формой стенокардии (ХСН). Больные были разделены на 3 группы: I группа – 39 больных ХСН, II группа – 41 больных ХСН и СД-2, а в III группе – 34 больных ХСН с МС. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 года, пересмотренной в 1989 году в Гонконге. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

В период пребывания в клинике всем больным были проведены лабораторные и функциональные исследования, назначена антиангиальная и антиагрегатная терапия.

Из биохимических показателей в плазме крови определены концентрации: общего холестерина (ОХС), ХС α -липопротеинов, ХС β -липопротеинов, гликолизированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы и триглицеридов. Как маркеры оксидативного стресса исследовали содержание оксида азота и тиолового статуса. Помимо этого, определяли концентрации апоптоз индуцирующего фактора и гранзима В.

Биохимические показатели определяли с использованием наборов реактивов фирмы «Human» (Германия), содержание апоптоз индуцирующего фактора и гранзима В – с помощью коммерческих наборов фирмы «USCN Life Science Inc» (Китай), концентрацию оксида азота – с использованием коммерческого набора «R&D System», а тиолового статуса – набором фирмы «Immunodiagnostik».

Статистический анализ проводили с помощью непараметрических критериев Уилкинсона и Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Полученные данные свидетельствуют о различиях средних значений липидного углеводного обмена при ХСН, причем наиболее заметны сдвиги в группе больных СД-2 (табл. 1).

Биохимические показатели больных ХСН

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Группа I (n=39)	Группа II (n=41)	Группа III (n=34)
Холестерол, ммоль/л	2,85±0,21	4,51±0,23***	5,25±0,33***	5,47±0,27***
Триглицериды, ммоль/л	1,01±0,14	3,74±0,37***	4,66±0,24***	4,19±0,29***
α -ЛП, ммоль/л	1,29±0,16	0,83±0,11*	0,72±0,08**	0,50±0,03***
β -ЛП, ммоль/л	2,49±0,21	3,60±0,26**	4,06±0,35**	4,83±0,18***
Глюкоза, ммоль/л	4,2 ± 0,2	5,1±1,28*	7,3±1,1**	4,1±0,1
HbA1, %	5,5±0,08	5,3±0,01	6,7±0,07*	5,4±0,01

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

В контрольной группе уровень ХС составил 2,85±0,21 ммоль/л, а триглицеридов (ТГ) 1,01±0,14 ммоль/л. При сравнении средних величин у больных ХСН и ХСН с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 выявлен рост обоих показателей. Так, концентрация ХС возрастала в I группе до 4,51±0,23 ммоль/л ($p < 0,001$), а во II и III группах до 5,25±0,33 ммоль/л и 5,47±0,27 ммоль/л соответственно. Вместе с тем, холестерин α -ЛП снижался на 36% у больных I группы, на 45% – II группы, а в III группе – на 61% относительно контроля. Наряду с этим, ХС β -ЛП повышался у больных в I группе на 45%, во II группе – на 64%, в III – в среднем на 94% относительно контрольной группы.

У больных СД 2-го типа инсулинорезистентность активирует липолиз в адипоцитах, в кровь поступает большое количество свободных жирных кислот. В печени часть из них утилизируется для синтеза триглицеридов и избыточной продукции ЛПОНП, которые превращаются ЛПОНП в мелкие плотные частицы ЛПНП, а те, в свою очередь, окисляются, способствуя их проникновению в субэндотелиальное пространство и тем

самым усиливают процесс развития атеросклеротических поражений [1]. Вместе с тем, происходит уменьшение концентрации ЛПВП – частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. ЛПВП изменяются, качественно становясь более мелкими, быстрее выводятся из организма и, будучи способными окисляться, метаболизируются. Таким образом, у больных СД 2-го типа имеет место развитие комбинированной дислипидемии [6,14].

Концентрация ТГ в I группе увеличивалась в 3,7 раза, во II группе – в 4,6 раз и в III группе – в 4,1 раза относительно контрольной группы и соответствовала изменениям углеводного обмена, а именно глюкозы и гликолизированного гемоглобина. При ХСН СД-2 содержание глюкозы достигает 7,3±1,1 ммоль/л, в то время как в I группе 5,1±1,28 ммоль/л, а в III группе 4,1±0,1 ммоль/л. Уровень HbA1 при ХСН СД-2 составил 6,7±0,07%, а в I и III группах почти одинаков и в среднем составлял 5,4±0,01%.

Гликозилирование способствует образованию реактивных форм кислорода, инициирующих окисление ЛПНП, которые становятся еще более атерогенными. Выявлено, что уровни модифицированных липопротеидов,

Таблица 2
Маркеры оксидативного стресса и апоптоза у больных с ХСН

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Группа I (n=39)	Группа II (n=41)	Группа III (n=34)
NO, ммоль/л	10,2±0,4	13,7±0,4***	23,4±0,5***	21,4±0,5***
Тиоловый статус, мкмоль/л	563,3±18,1	502,7±13,1*	464,5±10,7*	471,4±8,7*
AIF, нг/мл	0,94±0,15	1,64±0,2*	6,35±0,55***	2,9±0,24***
Гранзим В, нг/мл	14,5±0,9	22,0±1,4***	36,4±0,8***	28,8±1,1***

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

теидов, богатых триглицеридами, коррелируют с тяжестью ХСН, а уровень триглицеридов плазмы является независимым фактором риска ХСН и развития кардиоваскулярных осложнений [19]. В ряде работ показано, что увеличение уровней триглицеридов, модифицированных ЛПНП и снижение уровней ЛПВП являются независимыми факторами риска ХСН [11,13].

Результаты средних значений апоптоз индуцирующего фактора и гранзима В, а также оксида азота, тиолового статуса у больных ХСН отображены в таблице 2.

Особое место при апоптозе принадлежит оксиду азота (NO). Известно, что NO может усиливать потенциал мембраны митохондрий, тем самым меняя химическую структуру цитохрома С. В результате этого происходит повреждение структуры цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что в свою очередь, активирует каспазу-3 [16]. При контроле 10,2±0,4 ммоль/л в исследуемых группах оксид азота увеличивался в крови до следующих величин: 13,7±0,4 ммоль/л в I группе, 23,4±0,5 ммоль/л во II группе, 21,4±0,5 ммоль/л в III группе.

Повышение концентрации глюкозы приводит к увеличению митохондриального мембранного потенциала и усилению продукции свободных радикалов [8].

В результате развития оксидативного стресса снижается уровень оксида азота, в результате чего повреждаются эндотелий. Оксид азота вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO₂) и нитрат (NO₃), а впоследствии – в пероксинитрит (ONOO) – токсичное вещество, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов, нитратов и нитритов, вследствие чего стимулируется адгезия на поверхности эндотелия клеток крови [3].

Выявленные нарушения тиолового статуса также отражают степень оксидативного стресса у больных ХСН. В I группе наблюдалось снижение на 11%, тогда как в II и III группах – на 17% по сравнению с контрольной группой.

Снижение уровня тиолового статуса было связано с наличием и тяжестью ХСН. Этот результат указывает на то, что уменьшение тиолов может быть важным фактором в развитии ХСН, так как они способны блокировать апоптоз [12,18].

Известно, что каспаза-независимый АИФ-опосредованный путь играет критическую роль в гипертрофии кардиомиоцитов. Высокое содержание глюкозы увеличивает апоптоз-активность каспазы 3 и способствует высвобождению фактора апоптоза (АИФ) [17,21]. Так, в наших исследованиях в группе больных с сахарным диабетом уровень АИФ увеличивался в 6,8 раз, а в I группе – в 1,7 раза и в III группе – в 3,1 раза соответственно по сравнению с контрольной группой.

Тогда как содержание гранзима В статистически значимо увеличивалось в I группе в 1,5 раза ($p < 0,001$), во II группе – в 2,5 раза ($p < 0,001$), в III группе – почти в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Известно, что гранзим В – наиболее мощный индуктор апоптоза. Сериновая протеаза гранзим В (GrB), содержащаяся в атеросклеротических бляшках, – ценный маркер нестабильности бляшки и предиктор риска ИМ [10]. Гранзим В, который преимущественно образуется в цитоксических Т-клетках, обнаруживается в прогрессирующих или нестабильных атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о том, что он может быть полезным маркером стабильности бляшки. Выявлено,

что у пациентов с атеросклерозом сонных артерий уровни гранзима В в плазме оказались значимо выше, чем у здоровых лиц. У больных с повышением уровня гранзима В в циркуляции выявлялось повышение числа ишемических повреждений. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты позволяют предположить, что у больных с атеросклерозом сонных артерий гранзим В может быть плазменным маркером нестабильности бляшки [15,20].

Считается возможным использование исследуемых показателей для возможного прогнозирования осложнения при ХСН у больных при СД-2 и метаболическом синдроме как маркера повреждения миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 03.03.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. №27. С.1694-1699.
2. Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М., Азимова Н.З. Состояние эндотелиальной функции у больных с хронической сердечной недостаточностью при различных проявлениях метаболического синдрома // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 8. №3. С.76-80.
3. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Ефремов А.В. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. №4. С.55-59.
4. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2014. Т. 29. С.14-18.
5. Гасанов А.Г. Апоптоз и хроническая сердечная недостаточность // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. №4. С.31-35.
6. Даишдамиров Р.Л. Оценка эффективности карведилола и эпросартана у больных с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. №2. С.46-50.
7. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Применение статинов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. Т. 64. №2. С.101-106.
8. Плинокосова Л.А., Клестер Е.Б., Лычев В.Г. и др. Прогностическая оценка нарушения ритма при сочетании хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа (по результатам суточного мониторинга ЭКГ) // Фундаментальные исследования. 2013. №9. С.1106-1109.
9. Семенова А.Н., Байда А.В., Пристром М.С. Коррекция нарушений сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с применением лазерных технологий // Медицинская панорама. 2012. №3. С.23-26.
10. Синцов А.В., Коваленко Е.И., Ханин М.А. Апоптоз, индуцированный гранзимом В // Биоорганическая химия. 2008. Т. 34. №6. С.725-733.
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахар-

ным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Российский кардиологический журнал. 2010. №2. С.45-51.

12. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н. и др. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. №1. С.37-46.

13. Хомякова Т.А., Бернс С.А., Шмидт Е.А. Роль PON 1 в определении отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2016. №2. С.54-57.

14. Bakhshaliev A.B., Dadashova G.M., Bakhshalieva G.I. Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure // Terapevticheski Arkhiv. 2015. Vol. 87. №4. P.13-18. (in Russian)

15. Boivin W.A., Shackelford M., Vanden Hoek A., et al. Granzyme B cleaves decorin, biglycan and soluble betaglycan, releasing active transforming growth factor- β 1 // PLoS One. 2012. Vol. 7. №3. P.e33163. doi: 10.1371/journal.pone.0033163.

16. Eleuteri E., Magno F., Gnemmi I., et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure // Front Biosci (Landmark Ed). 2009. №14. P.2230-2237.

17. Feng B., Zhou X.B., Yang X., Ye Z.L., He Z.Y. Apoptosis of hypertrophic cardiomyocytes stimulated by hypoxia-reoxygenation is partially mediated by apoptosis-inducing factor // Sheng Li Xue Bao. 2006. Vol. 58. №6. P.599-605.

18. Koning A.M., Meijers W.C., Pasch A., et al. Serum free thiols in chronic heart failure // Pharmacol Res. 2016. Vol. 111. P.452-458.

19. Mishiro K., Imai T., Sugitani S., et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis // LoS One. 2014. Vol. 9. №8. P.1-13.

20. Saito Y., Kondo H., Hojo Y. Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases // Journal of Cardiology. 2011. Vol. 57. P.141-147.

21. Yang S., Zhao X., Xu H., et al. AKT2 Blocks Nucleus Translocation of Apoptosis-Inducing Factor (AIF) and Endonuclease G (EndoG) While Promoting Caspase Activation during Cardiac Ischemia // Int J Mol Sci. 2017. Vol. 18. №3. pii: E565. DOI: 10.3390/ijms18030565.

REFERENCES

1. *Ametov A.S., Solovyova O.L.* Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and ways of correction // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011. Vol. 19. №27. P.1694-1699. (in Russian)
2. *Atakhodzhaeva G.A., Rakhimov Sh.M., Azimova N.Z.* State of endothelial function in patients with chronic heart failure and various manifestations of the metabolic syndrome // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015. Vol. 8. №3. P.76-80. (in Russian)
3. *Berezikova E.N., Pustokhetova M.G., Shilov S.N., Efremov A.V.* Effect of apoptosis on the course of chronic heart failure // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2012. №4. P.55-59. (in Russian)
4. *Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N.* Pandemic of the XXI century: chronic heart failure – the burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review) // *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014. Vol. 29. P.14-18. (in Russian)
5. *Hasanov A.G.* Apoptosis and chronic heart failure // *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009. Vol. 6. №4. P.31-35. (in Russian)
6. *Dashdamirov R.L.* Evaluation of the effectiveness of carvedilol and eprosartan in patients with metabolic syndrome and chronic heart failure // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014. Vol. 13. №2. P.46-50. (in Russian)
7. *Kalyagin A.N.* Chronic heart failure: current state of the problem. Use of statins // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2008. Vol. 64. №2. P.101-106. (in Russian)
8. *Plinokosova L.A., Klester E.B., Lychev V.G., et al.* Prognostic assessment of rhythm disturbances in combination with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (according to the results of daily monitoring of ECG) // *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013. №9. P.1106-1109. (in Russian)
9. *Semenova A.N., Baida A.V., Pristrom M.S.* Correction of cardiac arrhythmias in patients with ischemic heart disease with chronic heart failure using laser technologies // *Meditsinskaya panorama*. 2012. №3. P.23-26. (in Russian)
10. *Sintsov A.V., Kovalenko E.I., Khanin M.A.* Granzyme B Induced Apoptosis // *Bioorganicheskaya khimiya*. 2008. Vol. 34. №6. P.725-733. (in Russian)
11. *Statsenko ME, Turkina S.V., Belenkova S.V., et al.* The effect of mildronate in the combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate, lipid metabolism and indicators of oxidative stress // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2010. №2. P.45-51. (in Russian)
12. *Tepliyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., et al.* Early markers of progression of heart failure and apoptosis: a role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients who have had a myocardial infarction // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2016. Vol. 15. №1. P.37-46. (in Russian)
13. *Khomyakova T.A., Burns S.A., Schmidt E.A.* The role of PON 1 in determining distant prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation // *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016. №2. P.54-57. (in Russian)
14. *Bakhshaliyev A.B., Dadashova G.M., Bakhshaliyeva G.I.* Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure // *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015. Vol. 87. №4. P.13-18. (in Russian)
15. *Boivin W.A., Shackelford M., Vanden Hoek A., et al.* Granzyme B cleaves decorin, biglycan and soluble betaglycan, releasing active transforming growth factor- β 1 // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. №3. P.e33163. doi: 10.1371/journal.pone.0033163.
16. *Eleuteri E., Magno F., Gnemmi I., et al.* Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009. №14. P.2230-2237.
17. *Feng B., Zhou X.B., Yang X., Ye Z.L., He Z.Y.* Apoptosis of hypertrophic cardiomyocytes stimulated by hypoxia-reoxygenation is partially mediated by apoptosis-inducing factor // *Sheng Li Xue Bao*. 2006. Vol. 58. №6. P.599-605.
18. *Koning A.M., Meijers W.C., Pasch A., et al.* Serum free thiols in chronic heart failure // *Pharmacol Res*. 2016. Vol. 111. P.452-458.
19. *Mishiro K., Imai T., Sugitani S., et al.* Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis // *LoS One*. 2014. Vol. 9. №8. P.1-13.
20. *Saito Y., Konno H., Hojo Y.* Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases // *Journal of Cardiology*. 2011. Vol. 57. P.141-147.
21. *Yang S., Zhao X., Xu H., et al.* AKT2 Blocks Nucleus Translocation of Apoptosis-Inducing Factor (AIF) and Endonuclease G (EndoG) While Promoting Caspase Activation during Cardiac Ischemia // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18. №3. pii: E565. DOI: 10.3390/ijms18030565.

Информация об авторах:

Эфендиев Ариф Мустафа оглы – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, ул. Бакиханова, 23; Мамедова Фарах Исмаил кызы – аспирант, кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; Азизова Гюльнара Ибрагим кызы – доктор биологических наук, профессор, кафедры биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; Дадашова Арзу Рамиз кызы – старший преподаватель, кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; email: arzu26@mail.ru.

Information About the Authors:

Efendiyev Arif Mustafa – doctor of biological sciences, professor, head of biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Baku, Bakikhanov str. 23; Mamadova Farah Ismayil – postgraduate, biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str. 23; Azizova Gulnara Ibrahim – doctor of biological sciences, professor, biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str. 23; Dadashova Arzu Ramiz – senior lecturer, biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str. 23; email: arzu26@mail.ru.

ХРОНИЧЕСКИЙ АППЕНДИЦИТ – МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКАШурыгина И.А.¹, Дремина Н.Н.¹, Панасюк А.И.^{2,3}, Каня О.В.^{1,4}, Шурыгин М.Г.¹¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия;²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;³Иркутская областная ордена «Знак Почёта» клиническая больница, Иркутск, Россия;⁴Иркутское областное патологоанатомическое бюро, Иркутск, Россия)

Резюме. Цель исследования: разработка стандарта описания гистологических препаратов при хроническом аппендиците. Материалы и методы: Объектом исследования явился интраоперационный материал 49 больных хроническим аппендицитом. Для сравнения изучены интраоперационные образцы больных, оперированных по поводу различной аппендикулярной патологии: в 12-ти случаях – острый флегмонозный аппендицит, в 2-х – острый гангренозный, в 1-м – лимфофоликулярная гиперплазия слизистой червеобразного отростка. Контролем служили 6 интактных аппендиксов. Проводилась фиксация образца ткани аппендикса, изготовление гистологических препаратов, их окраска двумя методами – гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гизон. Описание препаратов по разработанной авторами схеме, балльная оценка изменений. Результаты: Разработан способ, позволяющий дифференцировать хронический аппендицит от других поражений аппендикса. Диагностическими критериями при хроническом аппендиците установлены изменение формы просвета аппендикса ($p < 0,01$), отсутствие нейтрофильной инфильтрации или ее слабая выраженность ($p < 0,01$), атрофия и субатрофия слизистой ($p < 0,01$), склеротические изменения стенки аппендикса ($p < 0,01$), липоматоз ($p < 0,01$), атрофия мышечной оболочки ($p < 0,01$). При балльной оценке более 5 баллов устанавливают диагноз «хронический аппендицит».

Ключевые слова: хронический аппендицит; морфологическая диагностика; дифференциальная диагностика.

CHRONIC APPENDICITIS – MORPHOLOGICAL DIAGNOSISShurygina I.A.¹, Dremina N.N.¹, Panasyuk A.I.^{2,3}, Kanya O.V.^{1,4}, Shurygin M.G.¹¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia;²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ³Irkutsk Regional Order “Badge of Honor” Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ⁴Irkutsk Regional Pathoanatomical Bureau, Irkutsk, Russia)

Summary. Objective: to develop a standard for the description of histological preparations for chronic appendicitis. Material and methods: The object of the study was the intraoperative material of 49 patients with chronic appendicitis. For comparison, intraoperative samples of patients operated for various appendicular pathologies were studied: in 12 cases – acute phlegmonous appendicitis, in two – acute gangrenous, in one case – lymphocytic hyperplasia of the mucosa of the appendix. Six intact appendices served as controls. A fixation of a sample of appendix tissue was made, the preparation of histological preparations, their staining by two methods – with hematoxylin-eosin and by the method of Van Gieson. The description of the preparations was carried out according to the scheme developed by the authors, a score of changes was made. Results: A method has been developed that makes it possible to differentiate chronic appendicitis from other disorders of the appendix. Diagnostic criteria for chronic appendicitis include a change in the shape of the lumen of the appendix ($p < 0,01$), the absence of neutrophil infiltration or its weak expression ($p < 0,01$), mucosal atrophy and subatrophy ($p < 0,01$), sclerotic changes in the appendix wall ($p < 0,01$), lipomatosis ($p < 0,01$), atrophy of the muscular membrane ($p < 0,01$). With a score of more than 5 points, chronic appendicitis is diagnosed.

Key words: chronic appendicitis; morphological diagnostics; differential diagnostics.

Известно, что диагностика хронического аппендицита, а особенно дифференциальная диагностика его различных форм, представляет определенные трудности [1,8]. По данным Т.И. Мустафина, Н.В. Александровой (2013), при остром аппендиците в 44,8% случаев выявляется расхождение клинического и гистологического диагнозов. Авторы признают целесообразным в стандарт исследования операционного материала включать дополнительные морфологические методы исследования для оптимизации патологоанатомической диагностики острого аппендицита [3].

Хроническая форма воспаления аппендикулярного отростка встречается довольно редко и составляет около 1-10% случаев поражения аппендикса [4,10,12]. Тем не менее, требует разработки четких диагностических критериев. Развивается хронический аппендицит, как правило, после перенесенного острого воспаления аппендикса, либо без эпизода острого заболевания, у людей в возрасте от 20 до 40 лет, большую часть которых составляют женщины. На сегодняшний день нет четких критериев для диагностики данной патологии [11].

Морфологически при хроническом аппендиците выявляются дистрофические изменения в виде атрофии всех слоев стенки отростка с наличием склероза или гипертрофии разной степени выраженности, вплоть до облитерации просвета отростка и исчезновения слизистой оболочки, липоматоз подслизистого слоя [5,14], наличие

хронических воспалительных инфильтратов [9].

Наряду с этим наблюдается разрастание грануляционной ткани и отмечается инфильтрация всех слоев плазматическими и лимфоидными клетками. Количество эозинофилов при хроническом аппендиците во всех слоях аппендикса ниже, чем при остром, в то время как, количество тучных клеток – выше [13].

Однако отсутствие унифицированного подхода к описанию гистологических препаратов при хроническом аппендиците усложняет выявление и морфологическую диагностику данного заболевания.

Целью настоящего исследования является разработка стандарта описания гистологических препаратов при хроническом аппендиците.

Материалы и методы

Объектом исследования явился интраоперационный материал 49 больных хроническим аппендицитом. Для сравнения изучены интраоперационные образцы больных, оперированных по поводу различной аппендикулярной патологии: в 12-ти случаях – острый флегмонозный аппендицит, в 2-х – острый гангренозный, в 1-м – лимфофоликулярная гиперплазия слизистой червеобразного отростка. Контролем служили 6 интактных аппендиксов, полученных в областном патологоанатомическом бюро. Протокол исследования одобрен

Комитетом по этике Иркутского научного центра хирургии и травматологии.

Проводили макро- и микроскопическое изучение образцов. Осуществляли фиксацию образцов 10% нейтральным формалином, осуществляли заливку в парафин, изготовление гистологических препаратов. Использовали две окраски: гематоксилин-эозином и по методу Ван-Гизон [2].

Оценку статистической значимости различий проводили по критерию хи-квадрат. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении интраоперационного материала на первом этапе образцы изучены и описаны разными патоморфологами с использованием рутинной окраски гематоксилином и эозином без использования единого стандарта описания. Установлено наличие «сомнительных» результатов исследования, в 30% случаев результат формулировался в предположительной форме.

На втором этапе применена дополнительная окраска по методу Ван-Гизон, все препараты одним описаны врачом патологоанатомом с использованием стандарта описания. И параллельно проведена окраска разработанным нами методом [6,7] для четкой дифференциальной диагностики хронического аппендицита от других форм патологии аппендикулярного отростка.

Стандарт описания включал макро- и микроскопический анализ образцов.

При макроскопическом описании отмечали следующие пункты:

- размер
- цвет
- наложения фибрина на серозной оболочке
- наложения гноя на серозной оболочке
- деформация
- характер стенки
- содержимое просвета
- наличие перфораций
- наличие кист.

При микроскопическом описании препаратов отмечали следующие пункты:

- диаметр, мм
- просвет (нормальный, кольцевидный, звездчатый, фестончатый, дилатация, сужение, облитерация, кал в просвете, инородные тела в просвете);
- сохранность послонного строения;
- нейтрофильная инфильтрация, локализация (слизистой, подслизистой, мышечной оболочки, серозной оболочки);
- нейтрофильная инфильтрация, выраженность (единичные нейтрофилы, выраженная инфильтрация);
- эозинофильная инфильтрация, локализация (слизистая, мышечный слой);
- эозинофильная инфильтрация, выраженность;
- состояние лимфатических фолликулов (норма, полная атрофия, очаговая атрофия, очаговая гиперплазия, вторичные фолликулы, лимфоидные фолликулы с центрами размножения);
- состояние слизистой (норма, полное отсутствие, очаговое отсутствие, атрофия, субатрофия);
- склероз стенки, локализация (отсутствует, слизистая, подслизистая, мышечный слой, адвентиция);
- липоматоз;
- мононуклеарная инфильтрация (нет, слизистая, подслизистая, адвентиция, мышца);
- состояние мышечной оболочки (норма, очаговая атрофия);
- васкулопатия;
- лимфостазы в сосудах.

Таблица 1

Бальная система оценки изменений в аппендиксе

Признак	Оценка, балл
Изменение формы	3
единичные нейтрофилы	- 1
выраженная инфильтрация	- 3
Атрофия слизистой	2
Склероз стенки	3
Липоматоз	2
Атрофия мышцы	2

Выявленные изменения оценивали по бальной системе, разработанной нами (табл. 1). Полученные баллы суммировали.

На основании проведенного анализа установлены диагностические критерии хронического аппендицита:

1) изменение формы просвета аппендикса: 100% встречаемость (различия с частотой встречаемости при остром аппендиците по критерию хи-квадрат=58,54, $p < 0,01$),

2) отсутствие нейтрофильной инфильтрации или ее слабая выраженность – 71,43% (различия с частотой встречаемости при остром аппендиците по критерию хи-квадрат=23,65, $p < 0,01$),

3) атрофия и субатрофия слизистой – 67,35% (различия с частотой встречаемости при остром аппендиците по критерию хи-квадрат=20,86, $p < 0,01$),

4) склероз слизистой – 22,92%,

5) склероз подслизистой – 65,57%,

6) склероз мышечной оболочки – 58,33%.

Итого склеротические изменения стенки – 89,58% (различия с частотой встречаемости при остром аппендиците по критерию $\chi^2=32,56$, $p < 0,01$),

7) липоматоз – 72,92% (различия с частотой встречаемости при остром аппендиците по критерию $\chi^2=10,73$, $p < 0,01$),

8) атрофия мышечной оболочки – 64,58% (различия с частотой встречаемости при остром аппендиците по критерию $\chi^2=22,27$, $p < 0,01$).

По остальным показателям значимых различий не выявлено.

При применении бальной оценки средний балл при хроническом аппендиците составил 9,06 балла (5 до 12 баллов). При остром аппендиците – 1,69 балла (от -3 до 4 баллов). Таким образом, при бальной оценке более 5 баллов устанавливался диагноз «хронический аппендицит».

Авторы отмечают хорошую воспроизводимость предлагаемого способа – при окрашивании серийных срезов в разных партиях достигнуты идентичные результаты.

Таким образом, способ позволяет дифференцировать хронический аппендицит от других поражений аппендикса. Диагностическими критериями при хроническом аппендиците установлены изменение формы просвета аппендикса, отсутствие нейтрофильной инфильтрации или ее слабая выраженность, атрофия и субатрофия слизистой, склеротические изменения стенки аппендикса, липоматоз, атрофия мышечной оболочки. При бальной оценке более 5 баллов устанавливают диагноз «хронический аппендицит».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 01.04.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Панасюк А.И. и др. Патоморфологическая диагностика хронического аппендицита (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2. №5-2. С.74-77.
2. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Л.: Медицина, 1969. С.13-15, 52-59.
3. Мустафин Т.И., Александрова Н.В. Клинико-анатомический анализ при остром аппендиците // Ульяновский медико-биологический журнал. 2013. №2. С.25-28.
4. Панасюк А.И., Шурыгина И.А., Быргазов Р.О., Григорьев Е.Г. Хронический аппендицит. Определение понятия, диагностика и лечение // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2016. №3. С.74-78.
5. Сажин А.В., Мосин С.В., Коджоглян А.А. и др. Принципы дифференциального подхода к диагностике и лечению больных с подозрением на хронический аппендицит // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. №5. С.32-38.
6. Способ патоморфологической диагностики хронического аппендицита/ Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Аюшинова Н.И., Панасюк А.И.; Патент РФ 2582280, 20.04.2016.
7. Шурыгина И.А., Панасюк А.И., Дремина Н.Н. и др. Хронический аппендицит – отдельная нозологическая форма?

8. Bittinger F., Brochhausen C., Köhler H., et al. Differential expression of cell adhesion molecules in inflamed appendix: correlation with clinical stage// J. Pathol. 1998. Vol. 186. №4. P.422-428.
9. Crabbe M.M., Norwood S.H., Robertson H.D., Silva J.S. Recurrent and chronic appendicitis// Surg Gynecol Obstet. 1986. Vol. 163. №1. P.11-13.
10. Ferlitsch A., Puespoek A., Gasche C. Endoscopic imaging of the vermiform appendix (with video) // Gastrointest. Endosc. 2014. Vol. 80. №6. P.1156-1160. DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.048.
11. Izbicki J.R., Knoefel W.T., Wilker D.K. Accurate diagnosis of acute appendicitis: a retrospective and prospective analysis of 686 patients // Eur. J. Surg. 1992. Vol. 158. №4. P.227-231.
12. Hawes A.S., Whalen G.F. Recurrent and chronic appendicitis: the other inflammatory conditions of the appendix // Am Surg. 1994. Vol. 60. №3. P.217-219.
13. Mysorekar V.V., Chanda S., Dandeka C.P. Mast cells in surgically resected appendices // Indian J. Pathol. Microbiol. 2006. Vol. 49. №2. P.229-233.
14. Putzki H., Reichert B. Evaluating histologic findings after appendectomy // Zentralbl Chir. 1991. Vol. 116. №4. P.261-265.

REFERENCES

1. Dremina N.N., Shurygina I.A., Panasyuk A.I., et al. Pathomorphological diagnostics of chronic appendicitis (literature review) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Vol. 2. №5-2. P.74-77. (in Russian)
2. Merkulov G.A. Course of pathohistological techniques. Leningrad: Medicina, 1969. P.13-15, 52-59. (in Russian)
3. Mustaphin T.I., Alexandrova N.V. Clinical and anatomical analysis for acute appendicitis // Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal. 2013. №2. P.25-28. (in Russian)
4. Panasyuk A.I., Shurygina I.A., Byrgazov R.O., Grigoryev E.G. Chronic appendicitis. Definition, diagnosing and treatment // Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshh'. 2016. №3. P.74-78. (in Russian)
5. Sazhin A.V., Mosin S.V., Kodzhoglyan A.A., et al. Principles of the differential approach to the diagnosis and treatment of patients with suspected chronic appendicitis // Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2011. №5. P.32-38. (in Russian)
6. Method of pathomorphological diagnosis of chronic appendicitis; Shurygina I.A., Shurygin M.G., Dremina N.N., Ayushinova N.I., Panasyuk A.I. RU Patent 2582280, 20.04.2016.
7. Shurygina I.A., Panasyuk A.I., Dremina N.N., et al. Chronic appendicitis – an independent nosological entity? // Klinicheskaya

8. Bittinger F., Brochhausen C., Köhler H., et al. Differential expression of cell adhesion molecules in inflamed appendix: correlation with clinical stage// J. Pathol. 1998. Vol. 186. №4. P.422-428.
9. Crabbe M.M., Norwood S.H., Robertson H.D., Silva J.S. Recurrent and chronic appendicitis// Surg Gynecol Obstet. 1986. Vol. 163. №1. P.11-13.
10. Ferlitsch A., Puespoek A., Gasche C. Endoscopic imaging of the vermiform appendix (with video) // Gastrointest. Endosc. 2014. Vol. 80. №6. P.1156-1160. DOI: 10.1016/j.gie.2014.07.048.
11. Izbicki J.R., Knoefel W.T., Wilker D.K. Accurate diagnosis of acute appendicitis: a retrospective and prospective analysis of 686 patients // Eur. J. Surg. 1992. Vol. 158. №4. P.227-231.
12. Hawes A.S., Whalen G.F. Recurrent and chronic appendicitis: the other inflammatory conditions of the appendix // Am Surg. 1994. Vol. 60. №3. P.217-219.
13. Mysorekar V.V., Chanda S., Dandeka C.P. Mast cells in surgically resected appendices // Indian J. Pathol. Microbiol. 2006. Vol. 49. №2. P.229-233.
14. Putzki H., Reichert B. Evaluating histologic findings after appendectomy // Zentralbl Chir. 1991. Vol. 116. №4. P.261-265.

Информация об авторах:

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора ФГБНУ ИНИЦХТ по научной работе, ORCID 0000-0003-3980-050X, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. e-mail: shurygina@rambler.ru, тел. (3952)290369; Шурыгин Михаил Геннадьевич – д.м.н., заведующий научно-лабораторным отделом ИНИЦХТ; Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины ФГБНУ ИНИЦХТ, ORCID 0000-0002-2540-4525; Панасюк Александр Иосифович – ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГОУ ВО ИГМУ Минздрава России; Кая Олег Витославович – к.м.н., заведующий отделением Иркутского областного патолого-анатомического бюро.

Information About the Authors:

Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: shurygina@rambler.ru), ORCID 0000-0003-3980-050X; Shurygin Mikhail Gennadievich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific and Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Dremina Natalya Nikolayevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Cellular Technologies and Regeneration Medicine, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID0000-0002-2540-4525; Panasyuk Alexander Iosifovich – Assistant of the Department of Hospital Surgery Irkutsk State Medical University; Kanya Oleg Vitoslavovich – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of the Irkutsk Oblast Pathologic Anatomic Bureau.

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ И ПЕРЕЛОМО-ВЫВИХАМИ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ

Панов А.А.¹, Копысова В.А.², Светашов А.Н.³, Бурнуच्याн М.А.⁴, Лучинин В.Л.⁵

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия;

²Всероссийский научно-практический центр имплантатов с памятью формы, Новокузнецк, Россия;

³413 Военный госпиталь, Волгоград, Россия; ⁴Медицинский центр «Арамянц», Ереван, Армения;

⁵Каргатская центральная районная больница, Каргат, Новосибирская область, Россия)

Резюме. Выбор оптимального метода остеосинтеза у пациентов с переломами костей предплечья в специальной литературе является предметом дискуссии. Цель: провести сравнительный анализ эффективности различных методов остеосинтеза у пострадавших с неосложненными и осложненными переломами костей предплечья. Материал и методы. Контрольная группа (75 (51,0%)) включает подгруппу пациентов с неосложненными (61 (78,2%)) и осложненными (17 (21,8%)) переломами. Методы остеосинтеза: накостный, интрамедуллярный и чрескостный. У 75 (49,0%) пациентов основной группы с неосложненными (45 (60,0%)) и осложненными переломами (30 (40,0%)) интрамедуллярный остеосинтез выполняли в комбинации с накостными скобами с термомеханической памятью. Результаты. Хорошие результаты накостного остеосинтеза получены у 29 (85,3%) больных с неосложненными переломами и после интрамедуллярного – у 8 (50,0%), разница статистически значима. В подгруппе пациентов с осложненными переломами эффективность накостного и интрамедуллярного остеосинтеза снижается в два раза. При сравнительном анализе результатов лечения у пациентов контрольной и основной групп с осложненными повреждениями (множественные переломы, перелома-вывихи) эффективность интрамедуллярного, чрескостного остеосинтеза в комбинации со скобами с термомеханической памятью выше ($\chi^2=6,649$, $p=0,010$). Выводы: 1) у пациентов с неосложненными переломами одной и обеих костей предплечья эффективны фиксация накостными пластинами и интрамедуллярный остеосинтез в комбинации со скобами с термомеханической памятью формы; 2) у пациентов с множественными переломами, перелома-вывихами, переломами с дефектом костной ткани интрамедуллярный и чрескостный методы остеосинтеза с дополнительной накостной фиксацией скобами с термомеханической памятью формы позволяют в 86,7% случаях достичь сращения костных фрагментов в анатомически правильном положении и получить хорошие функциональные результаты лечения.

Ключевые слова: переломы; кости предплечья; неосложненные переломы; осложненные переломы; методы остеосинтеза.

OPTIMIZATION OF SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH FRACTURES AND FRACTURE DISLOCATIONS OF FOREARM BONES

Panov A.A.¹, Kopysova V.A.², Svetashov A.N.³, Burnuchyan M.A.⁴, Luchinin V.A.⁵

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia; ²All-Russian Scientific

Practical Center of Shape Memory Implants, Novokuznetsk; ³413 Military hospital, Volgograd;

⁴Medical Center «Aramyants», Armenia, Yerevan; ⁵Kargat Central Regional Hospital)

Summary. The choice of the optimal method for osteosynthesis in patients with fractures of forearm bones is under discussion in the special literature. Purpose. To perform a comparative analysis of the effectiveness of various osteosynthesis methods in patients with uncomplicated and complicated fractures of the forearm bones. Material and methods. The control group (75 (51,0%)) includes a subgroup of patients with uncomplicated (61 (78,2%)) and complicated (17 (21,8%)) fractures. The osteosynthesis methods are: extramedullary, intramedullary and transosseous. In 75 (49,0%) patients of the main group with uncomplicated (45 (60,0%)) and complicated fractures (30 (40,0%)), the intramedullary osteosynthesis was performed in combination with extramedullary shape memory clamps. Results. Good results in extramedullary fixation were obtained in 29 (85,3%) patients with uncomplicated fractures and after intramedullary osteosynthesis – in 8 (50,0%); the difference is statistically significant. In the subgroup of patients with complicated fractures the effectiveness of extramedullary and intramedullary osteosynthesis is reduced by one half. In the comparative analysis of treatment outcomes in patients of the control and main groups with complicated injuries (multiple fractures, fracture dislocations), the effectiveness of intramedullary, of transosseous osteosynthesis in combination with shape memory clamps is higher ($\chi^2=6,649$, $p=0,010$). Conclusions: 1. In patients with uncomplicated fractures of one or both bones of the forearm, fixation with extramedullary plates and intramedullary osteosynthesis in combination with shape memory clamps is efficient. 2. In patients with multiple fractures, fracture dislocations and fractures with bone tissue defects, the intramedullary and transosseous osteosynthesis with additional fixation with shape memory clamps allows to achieve the union of bone fragments in the correct anatomical position and to obtain good functional treatment results in 86,7% of cases.

Key words: fractures; forearm bones; uncomplicated fractures; complicated fractures; osteosynthesis; methods.

В общей структуре повреждений скелета переломы диафизарного сегмента костей предплечья составляют 11,2-15,7%, в 50,6-77,5% случаях сопровождаются смещением костных отломков, требующих выполнения репозиции и остеосинтеза [2,6,14].

Использование аппаратов внешней фиксации обеспечивает удовлетворительную стабилизацию костных отломков, в том числе у больных с перелома-вывихами и множественными переломами. Однако, проведение спиц (в меньшей степени стержней) через мышцы предплечья провоцирует реактивное воспаление мягких тканей, что требует дополнительного лечения, либо преждевременного удаления спиц (стержней).

Медицинские технологии чрескостного остеосинтеза продолжают совершенствоваться с учетом анатомо-топографических особенностей костей предплечья и характера повреждений [4,5,6,7,10].

В связи со значительным числом осложнений интрамедуллярного остеосинтеза (до 44,0%), обусловленного недостаточной адаптацией костных фрагментов, ротационным смещением поврежденных костей, этот метод остеосинтеза находит ограниченное применение [2,7,11,15]. В большинстве международных руководств у пострадавших с переломами костей предплечья рекомендуется выполнять накостный остеосинтез [12,13,15]. Признается, что накостный остеосинтез малопримемлем

при сложных переломах (тип С₂, С₃) и у пациентов с остеопорозом [3,8,9,13].

По мнению ряда авторов, применение интрамедуллярного стержня с блокированием является малотравматичным, устраняется ротационная подвижность костных отломков, миграция стержней. Доказано, что период аноксии через 3 суток после операции сокращается на 33,9%. Метод остеосинтеза эффективен как у пациентов с неосложненными переломами обеих или одной кости предплечья, так и при множественных переломах.

Интрамедуллярный, чрескостный остеосинтез в комбинации с накостными скобами с эффектом памяти формы, обеспечивая адаптацию и дополнительную стабилизацию костных отломков, позволяет достичь сращения перелома в анатомически правильном положении и получить хорошие функциональные результаты лечения в 98,9% случаев [6].

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности различных методов остеосинтеза у пострадавших с неосложненными и осложненными переломами костей предплечья.

Материалы и методы

Проанализированы результаты остеосинтеза 153 пострадавших с повреждениями костей предплечья, лечившихся в период с 2000 по 2017 годы в травматологической клинике НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, травматологических отделениях ФГБУ «413 военного госпиталя» МО РФ, ГБУЗ НО «Каргатская ЦРБ» и Медицинского центра здравоохранительного ЗАО «Арамянц». В группы исследования не включали больных в возрасте до 18 лет и старше 65 лет, пострадавших с открытыми переломами, сопутствующим повреждением нервов, сосудов, костными дефектами более 5 см, изолированными внутрисуставными переломами.

множественные переломы, переломы с дефектом костной ткани, переломами-вывихами (Галеацци, Монтеджи, Мальгены) наблюдались у 30 (40,0%) больных, неосложненные переломы были у 45 (60,0%) больных (табл. 1).

У 61 (78,2%) больных контрольной группы с неосложненными переломами костей предплечья и 17 (21,8%) больных с осложненными переломами (переломами-вывихами, множественными переломами) остеосинтез выполнен с применением накостных пластин (DCP, LC-DCP, LCP), интрамедуллярными стержнями прямоугольного сечения и аппаратами Г.А. Илизарова (табл. 1).

В основной группе у 45 (60,0%) больных с неосложненными переломами и у 30 (40,0%) больных с переломами-вывихами и множественными переломами для адаптации и компрессии костных фрагментов с кривой плоскостью излома использовали дополнительную фиксацию кольцевидными устройствами с термомеханическим эффектом, а при поперечном изломе – S-образными скобами. У 9 больных с оскольчатой-импрессионным характером перелома выполняли реконструктивно-пластический остеосинтез (в двух случаях с применением аутотрансплантатов из малоберцовой кости и у 7 больных – имплантатом из пористого никелида титана), у 4 из них при множественном переломе костей предплечья первым этапом выполняли чрескостный остеосинтез (рис. 1).

У всех больных с переломами-вывихами Галеацци (у 7 больных контрольной и у 8 основной групп) остеосинтез завершали диафиксацией лучелоктевого сустава 1-2 спицами Киршнера.

Срок внешней иммобилизации после интрамедуллярного остеосинтеза до рентгенологического подтверждения сращения костных отломков, после накостного и комбинированного остеосинтеза не более 2 недель.

Сравнительный анализ результатов лечения проводили с помощью компьютерной программы Statistica

Таблица 1

Локализация повреждений костей предплечья и методы лечения

Локализация, характер повреждения, код МКБ-10	Контрольная группа				Основная группа						
	Метод остеосинтеза										
	накостный	интрамедуллярный	интрамедуллярный + накостный	чрескостный	Всего	интрамедуллярный + скобы	накостный + интрамедуллярный + скобы	чрескостный + скобы	интрамедуллярный + скобы + пластика аутотрансплантатом	интрамедуллярный + скобы + пластика пористым имплантатом	Всего
Неосложненные переломы											
перелом лучевой кости S52.3	8	5	-	-	13	13	-	-	-	-	13
перелом локтевой кости S 52.2	16	5	-	-	21	15	-	-	-	-	15
перелом обеих костей предплечья S 52.4	10	6	9	2	27	14	3	-	-	-	17
Итого	34	16	9	2	61	42	3	-	-	-	45
Осложненные переломы											
перелом лучевой кости, дислокация дистального лучелоктевого сустава S 52.3, S 53.3	5	2	-	-	7	8	-	-	-	-	8
перелом локтевой кости, вывих головки лучевой кости S 52.2, S 53.0	1	2	-	-	3	2	-	2	-	-	4
перелом локтевого отростка и диафиза локтевой кости, вывих предплечья S 52.0, S 52.2, S53.0	-	1	-	-	1	-	2	-	-	-	2
оскольчатый перелом локтевой кости с дефектом костной ткани S 52.2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	5
множественный перелом костей предплечья S 52.7	1	-	-	5	6	7	-	-	-	4	11
Итого	7	5	-	5	17	17	2	2	2	3	30

В зависимости от способа хирургического лечения, сложности повреждения больные разделены на группы и подгруппы (табл. 1). Контрольная группа (78 (51,0%)) включает 61 (78,2%) больных с неосложненными переломами лучевой, локтевой и обеих костей предплечья и 17 (21,8%) пострадавших с осложненными переломами (переломами-вывихами, множественными переломами).

В основной группе из 75 (49,1%) пострадавших

6.0. Оценка значимости средних значений и частот проявления признаков в группах и подгруппах больных проводилась с помощью непараметрического критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. При наличии малых частот применяли поправку Йетса на непрерывность, при частотах менее 5 использовали метод четырехпольных таблиц сопряженности Фишера.

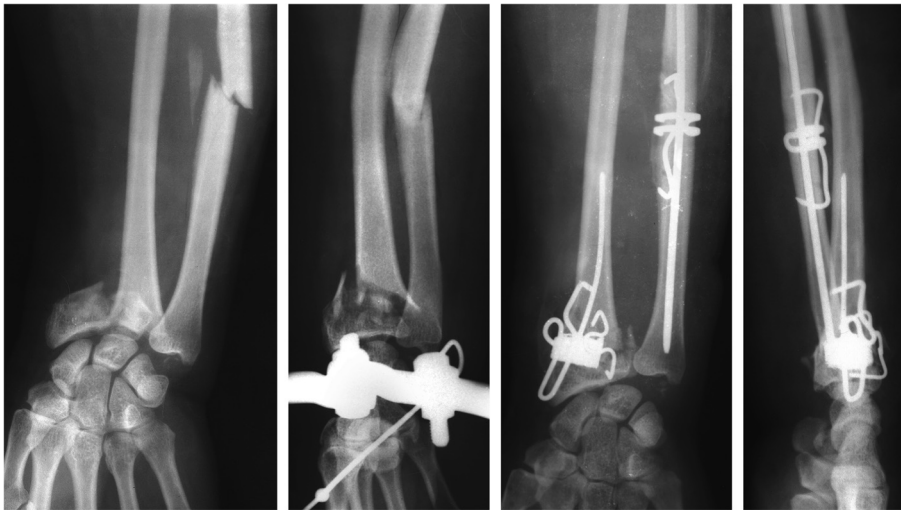


Рис. 1. Рентгенограммы больной А., 42 лет, с переломом диафиза локтевой кости и оскольчато-компрессионным внутрисуставным переломом дистального сегмента лучевой кости: а – до операции; б – в процессе чрескостного дистракционного остеосинтеза в аппарате Г.А. Илизарова; в, г – после комбинированного остеосинтеза с применением стягивающих устройств с памятью формы и пластикой дефекта лучевой кости пористым имплантатом.

Результаты и обсуждение

Период наблюдения с момента хирургического вмешательства до восстановления трудоспособности, но не более 12 месяцев. Критериями оценки результатов остеосинтеза служили объективные показатели: качество интраоперационной репозиции и сохранение анатомо-топографических параметров предплечья в течении реабилитационного периода до сращения костных отломков, сроки и вид сращения, отсутствие (наличие) воспалительной реакции, миграции (перелома) конструкции, сроки и степень восстановления диапазона движений сгибания-разгибания, пронации-супинации, лучелоктевой девиации. Показатели оценивали с применением системы предложенной Grasei Eversmann, Anderson [2].

У больных при сращении костных отломков и восстановлении полного объема движений поврежденной конечности результат оценивали как хороший, у больных со сроком восстановления трудоспособности 6 месяцев – удовлетворительный, при отсутствии сращения или существенном ограничении движений – неудовлетворительный.

При сравнении результатов накостного и интрамедуллярного остеосинтеза у больных контрольной группы с неосложненными переломами костей предплечья выявлено, что более эффективным является накостный остеосинтез ($\chi^2=5,329$, $p=0,021$). Однако число неудовлетворительных результатов остеосинтеза у больных с осложненными переломами увеличивается в 2 раза ($\chi^2=4,399$, $p=0,036$). По результатам сравнительного анализа эффективности методов накостного и комбинированного интрамедуллярного остеосинтеза у больных контрольной и основной групп с неосложнен-

ными переломами костей предплечья различия статистически не значимы ($\chi^2=1,192$, $p=0,275$). У больных с осложненными переломами преимущество имеет комбинированный остеосинтез с дополнительной фиксацией костных фрагментов скобами с памятью формы ($\chi^2=6,649$, $p=0,010$) (табл. 2).

Эффективность, соответственно выбор фиксирующих конструкций, в значительной мере зависят от локализации, характера повреждения [2,3,6,7]. Задачами остеосинтеза являются устранение всех видов смещения костных отломков, минимизация хирургической травмы, сохранение взаимоотношений парных костей, стабильная фиксация поврежденных костей до сращения перелома, восстановление двигательной активности в ранние сроки после операции [6,11,14,15].

При анализе профильной научной литературы и по результатам собственно исследования выявлено, что неудовлетворительные результаты накостного остеосинтеза, обусловленные миграцией винтов, дестабилизацией костных фрагментов и отсутствием их сращения, достигают 12,5%. У пострадавших с осложненными переломами методы накостного остеосинтеза являются малоэффективными [3,12].

Таблица 2

Результаты остеосинтеза пациентов с переломами костей предплечья

Группа	Метод остеосинтеза	Результаты						Всего	
		хорошие		удовлетворительные		неудовлетворительные			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольная	Неосложненные переломы								
	накостный	29	85,3	4	11,8	1	2,9	34	100,0
	интрамедуллярный	8	50,0	5	31,3	3	18,8	16	100,0
	интрамедуллярный + накостный	8	88,9	1	11,1	-	-	9	100,0
	чрескостный	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0
	Итого	47	77,0	10	16,4	4	6,6	61	100,0
	Осложненные переломы								
	накостный	3	42,9	2	28,6	2	28,6	7	100,0
	интрамедуллярный	1	20,0	-	-	4	80,0	5	100,0
	чрескостный	4	80,0	-	-	1	20,0	5	100,0
Итого	8	47,1	2	11,8	7	41,2	17	100,0	
Основная	Неосложненные переломы								
	интрамедуллярный + скобы	40	95,2	2	4,8	-	-	42	100,0
	накостный + интрамедуллярный + скобы	2	66,7	1	33,3	-	-	3	100,0
	Итого	42	93,3	3	6,7	-	-	45	100,0
	Осложненные переломы								
	чрескостный + скобы	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0
	osteosintez + трансплантат + скобы	2	100,0	-	-	-	-	2	100,0
	osteosintez + имплантат + скобы	5	71,4	2	-	-	-	7	100,0
	интрамедуллярный + скобы	16	94,1	1	-	-	-	17	100,0
	накостный + интрамедуллярный + скобы	1	50,0	1	-	-	-	2	100,0
Итого	26	86,7	4	13,3	-	-	30	100,0	

синтеза являются малоэффективными [3,12].

Положительные качества интрамедуллярного остеосинтеза – малотравматичность, фиксация поврежденной кости по всей длине усиливаются блокирующими элементами для создания компрессии между костными фрагментами и исключения ротационной подвижности [6,9,11].

По результатам сравнительного анализа эффективность интрамедуллярного остеосинтеза в комбинации

со скобами с термомеханической памятью у больных с неосложненными переломами одной или обеих костей предплечья не уступает накостному остеосинтезу ($\chi^2=6,649$, $p=0,010$, разница статистически значима). У больных с переломами-вывихами и множественными переломами имеют преимущество методы остеосинтеза с дополнительной фиксацией костных фрагментов скобами с термомеханической памятью формы ($\chi^2=6,649$, $p=0,010$).

Таким образом, у больных с неосложненными переломами одной и обеих костей предплечья эффективны фиксация накостными пластинами и интрамедуллярный остеосинтез в комбинации со скобами с термомеханической памятью формы. У больных с множественными переломами, переломами-вывихами, переломами с дефектом костной ткани интрамедуллярный и чрескостный методы остеосинтеза с дополнительной накостной фиксацией скобами с термомеханической памятью формы

позволяют в 86,7% случаях достичь сращения костных фрагментов в анатомически правильном положении и получить хорошие функциональные результаты лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 11.04.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дажин А.Ю., Минасов Б.Ш., Валеев М.М. и др. Свободная костная пластика васкуляризованным фрагментом малоберцовой кости при лечении больных с обширными сегментарными дефектами костей предплечья // Гений ортопедии. 2013. №2. С.58-61.
2. Коробейников А.А. Лечение диафизарных переломов костей предплечья у детей методом интрамедуллярного эластичного стабильного остеосинтеза: Дис. ... канд. мед.наук. Курган, 2016. 137 с.
3. Ложкин В.В., Зоря В.И. Переломы (разрушения) металлофиксаторов при остеосинтезе костей конечностей (обзор литературы) // Кафедра травматологии и ортопедии. 2017. №3. С.20-25.
4. Пусева М.Э., Кинаш И.Н., Верхозина Т.К. Преимущества стержневой фиксации при диафизарных переломах костей предплечья по данным реовазографии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014. №6. С.34-38.
5. Пусева М.Э., Лебединский В.Ю., Михайлов И.Н. и др. Комплексная характеристика дистракционного регенерата костей предплечья в эксперименте // Гений ортопедии. 2013. №4. С.84-90.
6. Светашов А.Н. Остеосинтез фиксаторами с термомеханической памятью при диафизарных переломах костей предплечья: Автореф. дис. ... канд. мед.наук. Курган, 2003. 21 с.
7. Челноков А.Н., Лазарев А.Ю., Близнац Д.Г. Аппаратная репозиция и закрытый интрамедуллярный остеосинтез при переломах костей предплечья // Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2011. №1-2. С.54-57.
8. Abdel-Aal M.A., Atallah A.A.A., Abdel-Aleem M. New Nailing System Used in Open Diaphyseal Fractures // J ClinExpOrthop. 2017. Vol. 2. №3. P.33. DOI:10.4172/2471-

8416.100033.

9. Amalan R.A., Devendran R., Maheswaran J., Anandan H. Comparative Study on Fixation Techniques and Functional Outcome between Plate Osteosynthesis, Interlocking Nailing and Titanium Elastic Nailing in both Bones of Forearm Fractures // Int J Sci Stud. 2017. Vol. 4. №11. P.4-6.
10. Bari M.M., Islam Sh., Shetu N.H., Rahman M. Лечение несращений костей предплечья по методике Илизарова // Гений ортопедии. 2017. Т. 23. №1. С.26-29. DOI:10.18019/1028-4427-2017-23-1-26-29.
11. Chary N. Brahma, Pandey Ajay Kumar, Prasad P. Narayana. A Study of Diaphyseal Fractures of Forearm Bones with Nailing and Plating // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. 2017. Vol. 5. №1C. P.180-183.
12. Gill S.P.S., Mittal A., Raj M., et al. Stabilisation of diaphyseal fractures of both bones forearm with limited contact dynamic compression or locked compression plate: comparison of clinical outcomes // Int J Res Orthop. 2017. №3. P.623-631.
13. Kim S.B., Heo Y.M., Yi J.W., et al. Shaft Fractures of Both Forearm Bones: The Outcomes of Surgical Treatment with Plating Only and Combined Plating and Intramedullary Nailing // Clinics in Orthopedic Surgery. 2015. Vol. 7. P.282-290. DOI:10.4055/cios.2015.7.3.282.
14. Köse A., Aydın A., Ezirmik N., Yıldırım Ö.S. A comparison of the treatment results of open reduction internal fixation and intramedullary nailing in adult forearm diaphyseal fractures // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2017. Vol. 3. №23. P.235-244.
15. Saikia K.C., Bhuyan S.K., Bhattacharya T.D., et al. Internal fixation of fractures of both bones forearm: Comparison of locked compression and limited contact dynamic compression plate // Indian J Orthop. 2011. Vol. 45. P.417-421.

REFERENCES

1. Dazhin A. Yu., Minasov B. Sh., Valeev M. M., et al. Free bone grafting with a vascularized fragment of the fibula in the treatment of patients with extensive segmental defects of the bones of the forearm // Geniyortopedii. 2013. No. 2. P.58-61. (in Russian)
2. Korobeynikov A. A. Treatment of diaphyseal fractures of the forearm bones in children by the method of intramedullary elastic stable osteosynthesis: Thesis PhD (Medicine). Kurgan, 2016. 137 p. (in Russian)
3. Lozhkin V. V., Zorya V. I. Fractures (destruction) of metal fixators during osteosynthesis of limb bones (literature review) // Kafedratravmatologii i ortopedii. 2017. №3. P.20-25. (in Russian)
4. Puseva M. E., Kinash I. N., Verkhozina T. K. The advantages of rod fixation in diaphyseal fractures of the forearm bones according to rheovasography // Byulleten' VSNTS SO RAMN. 2014. №6. P.34-38.
5. Puseva M. E., Lebedinsky V. Yu., Mikhailov I. N., et al. Complex characteristic of the distraction regenerate of the bones of the forearm in the experiment // Geniyortopedii. 2013. №4. P.84-90.
6. Svetashov A. N. Osteosynthesis of fixatives with thermomechanical memory for diaphyseal fractures of the

forearm bones: Thesis PhD (Medicine). Kurgan, 2003. 21 p.

7. Chelnokov A. N., Lazarev A. Yu., Bliznets D. G. Hardware reposition and closed intramedullary osteosynthesis for fractures of the forearm bones // Vestniktravmatologii i ortopediiUrala. 2011. №1-2. С.54-57.
8. Abdel-Aal M. A., Atallah A. A. A., Abdel-Aleem M. New Nailing System Used in Open Diaphyseal Fractures // J ClinExpOrthop. 2017. Vol. 2. №3. P.33. DOI: 10.4172 / 2471-8416.100033.
9. Amalan, R. A., Devendran, R., Maheswaran, J., Anandan H. Comparative Study, Interlocking, Interlocking, Fingering, Scale Stud. 2017. Vol. 4. №11. P.4-6.
10. Bari M. M., Islam Sh., Shetu N. H., Rahman M. Treatment of non-bone joints of the forearm according to the Ilizarov technique // Geniyortopedii. 2017. Vol. 23. №1. P.26-29. DOI: 10.18019 / 1028-4427-2017-23-1-26-29.
11. Chary N. Brahma, Pandey Ajay Kumar, Prasad P. Narayana. A Study of Diaphyseal Fractures of Forearm Bones with Nailing and Plating // Scholars Journal of Applied Medical Sciences. 2017. Vol. 5. №1C. P.180-183.
12. Gill S. P. S., Mittal A., Raj M., et al. Stabilisation of diaphyseal

fractures of both bones forearm with limited contact dynamic compression or locked compression plate: comparison of clinical outcomes // Int J Res Orthop. 2017. №3. P.623-631.

13. Kim S.B., Heo Y.M., Yi J.W., et al. Shaft Fractures of Both Forearm Bones: The Outcomes of Surgical Treatment with Plating Only and Combined Plating and Intramedullary Nailing // Clinics in Orthopedic Surgery. 2015. Vol. 7. P.282-290. DOI:10.4055/cios.2015.7.3.282.

14. Köse A., Aydın A., Ezirmik N., Yıldırım Ö.S. A comparison of the treatment results of open reduction internal fixation and intramedullary nailing in adult forearm diaphyseal fractures // UlusTravmaAcilCerrahiDerg. 2017. Vol. 3. №23. P.235-244.

15. Saikia K.C., Bhuyan S.K., Bhattacharya T.D., et al. Internal fixation of fractures of both bones forearm: Comparison of locked compression and limited contact dynamic compression plate // Indian J Orthop. 2011. Vol. 45. P.417-421.

Информация об авторах:

Панов Алексей Александрович – докторант, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 654005, Кемеровская область, г.Новокузнецк, пр.Строителей, 5, тел.: (3843) 79-67-79, mangust98114@rambler.ru; Копысова Валентина Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Всероссийского научно-практического центра имплантатов с памятью формы, 654034, Кемеровская область, г.Новокузнецк, пер. Шестакова, 14, тел.: (3843) 37-73-84, imtamed@mail.ru; Светашов Андрей Николаевич – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед высшей квалификационной категории, полковник медицинской службы, начальник травматологического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «413 Военный госпиталь» Министерства Обороны Российской Федерации, 400010, Волгоградская обл., г. Волгоград, проспект. им. Маршала Советского Союза Г.К.Жукова, 81, тел.: (8442) 36-73-35, meditron-x@mail.ru; Бурнучян Михаил Акопович – травматолог-ортопед, заместитель генерального директора Медицинского центра здравоохранительное ЗАО «Арамянц», Армения, 0015, г. Ереван, ул. Дзорапи, дом 40, mburnuchyan87@gmail.com; Лучинин Вячеслав Леонидович – врач травматолог-ортопед высшей квалификационной категории, заведующий хирургическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Каргатская центральная районная больница», 632401, Новосибирская область, г.Каргат, ул. Трудовая, 30.

Information About the Authors:

Aleksei A. Panov – doctoral, Candidate of medicine, Associate Professor at the Department of traumatology and orthopedics of NSIFTPH – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH of the RF – 654005, Kemerovo region, Novokuznetsk, pr.Stroitelei 5, tel.: (3843) 79-67-79, mangust98114@rambler.ru; Valentina A. Kopysova – Doctor of medicine, Professor, director of All-Russian Scientific Practical Center of Shape Memory Implants – 654034, Kemerovo Region, Novokuznetsk, ul.Shestakova, 14, tel.: (3843) 37-73-84, imtamed@mail.ru; Andrey N. Svetashov – Candidate of medicine, traumatologist-orthopedist of the highest qualification category, colonel of medical service, Chief of Traumatology department of Federal State Budgetary Institution “413 Military hospital” of the Ministry of Defence of the RF, 400010, Volgograd Region, Volgograd, Prospekt. them. Marshal of the Soviet Union GK Zhukova, 81, tel.: (8442) 36-73-35, meditron-x@mail.ru; Mikhail A. Burnuchyan – Traumatologist-orthopedist, Deputy General Director of the Medical Center of Healthcare of CJSC «Aramyants», Armenia, 0015, Yerevan, ul. Dzorapi, house 40, mburnuchyan87@gmail.com; Vyacheslav L. Luchinin – traumatologist-orthopedist of the highest qualification category, head of the surgical department of the State budgetary health care institution of the Novosibirsk Region “Kargat Central Regional Hospital”, 632401, Novosibirsk Region, Kargat, ul. Trudovaya, 30.

© НЕГРЕЕВА М.Б., УЛЬЯНОВ В.С. – 2018
УДК 617.3:519.23

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Негреева М.Б.¹, Ульянов В.С.²

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия;
²Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия)

Резюме. С помощью информационных технологий изучены материалы ортопедического осмотра 348 школьников г. Шелехов, среди них 159 девочек и 189 мальчиков, объединённых в группы по полу и возрасту. После деперсонализации данные детей были статистически проанализированы при помощи свободно распространяемого программного обеспечения. На базе языка программирования Python с пакетом приложений была выполнена реализация классических алгоритмов по формулам, производящих расчет корреляции Спирмена с проверкой статистической значимости при помощи t-критерия Стьюдента. Для визуализации данных использовались библиотеки matplotlib при построении графиков, а также воспроизводство слоев карт в формате GPX и KML. Отображение карт с нужной разметкой производилось с помощью открытого сервиса «Яндекс.Карты». Для сравнительного анализа по полу использовался метод относительного риска. В результате выявлена статистически значимая зависимость частоты встречаемости нарушений опорно-двигательной системы от возраста: установлена обратная зависимость между формами патологии тазового пояса и возрастом детей, что сильнее проявляется у девочек. Между фактором женского пола и асимметрией таза установлена большая корреляция ($r_s = 1,000$) и сила связи (функциональная), чем у мальчиков, соответственно, $r_s = 0,500$, сила связи – заметная. Статистически значима гипотеза: выявленный относительный риск асимметрии таза у девочек (RR=14,588) в 14 раз выше, чем у мальчиков; вместе с этим, у девочек по сравнению с мальчиками выявлено увеличение относительного риска других нарушений опорно-двигательной системы на 34,6%.

Ключевые слова: сочетанная ортопедическая патология; асимметрия таза; дети; подростки; возраст; пол; промышленный центр алюминиевого производства; информационные технологии; метод относительного риска.

STUDYING THE RESULT OF ORTHOPEDIC SCREENING OF INDUSTRIAL CITY USING INFORMATION TECHNOLOGIES

Negreeva M.B.¹, Ulianov V.S.²

(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia
²Irkutsk State University, Irkutsk, Russia)

Summary. Using information technologies, we studied the data of orthopedic examination of 348 pupils (159 girls and 189 boys) of Shelekhov-city who were divided into the groups by sex and age. After anonymization, the data were statistically processed using free software. Classic algorithms were implemented using Python programming language. The algorithms were created using formulas for Spearman correlation calculation with Student t-test of statistical significance. For data visualization while graph plotting, we used matplotlib libraries and also map layers in GPX and KML formats. We used Yandex.Maps services to display maps with necessary grading. Relative risk (RR) method was used for comparative analysis by sex. As a result we revealed statistically significant dependence of the frequency of locomotor system disorders on the age: an inverse relationship between pelvic waist pathologies and the age of children which is more evident in girls. The correlation and its strength between female sex and pelvic asymmetry ($r = 1,000$) were bigger than the ones for male sex ($r = 0,500$). The strength of the correlation was evident. The hypothesis of the fact that relative risk of pelvic asymmetry in girls (RR = 14,588) is 14 times bigger than RR in boys and that the girls have a 34,6 % increase in relative risk for other locomotor system disorders is statistically significant.

Key words: associate orthopedic pathology; pelvic asymmetry; children; adolescents; age; sex; city with aluminium industry; information technologies; relative risk method.

Состояние здоровья детей зависит от многих факторов, среди которых генетические, образ жизни, техногенные нагрузки. Социальные и средовые обстоятельства действуют не изолированно, а в сложном взаимодействии с биологическими признаками детского организма; при этом техногенные нагрузки могут усиливать действие других причин и факторов риска нарушения здоровья [2]. Исследованиями Н.В. Сириной (2009), Т.И. Шалиной (2009), В.Н. Кувиной с соавт. (2013), Н.В. Ефимовой с соавт. (2014) доказано влияние вредных выбросов алюминиевого производства на заболеваемость детей и подростков, подробно представлены характеристики загрязнения окружающей среды в промышленном центре г. Шелехов, а также определены гигиенические риски нарушения здоровья [1,5,12,17,19]. По данным гигиенического контроля за содержанием вредных примесей в атмосферном воздухе в г. Шелехов и его окрестностях зарегистрированы: бенз(а)пирен (ПДК с.с. $1 \cdot 10^{-6}$, среднегодовые концентрации $\text{мг}/\text{м}^3$ $4,2 \cdot 10^{-6}$), формальдегид (ПДК с.с. 0,003, среднегодовые концентрации $\text{мг}/\text{м}^3$ 0,007), фтористые газообразные соединения (ПДК с.с. 0,005, среднегодовые концентрации $\text{мг}/\text{м}^3$ 0,004), фториды плохо растворимые (ПДК с.с. 0,03, среднегодовые концентрации $\text{мг}/\text{м}^3$ 0,12) и др. [19]. Радиус действия вредных выбросов составляет: для бенз(а)пирена 15 км, для фтористого водорода 7 км, твёрдых фторидов 2,5 км и смолестых веществ 1,5 км. Также определено, что наиболее неблагоприятное действие выбросы алюминиевой промышленности оказывают на расстоянии 0,5-1,5 км от завода, твёрдые частицы с содержанием фтора оседают на расстоянии до 5 км от промышленного объекта [1]. Вредные выбросы с преобладанием фторсодержащих соединений, оказывают токсическое воздействие на целый комплекс органов и систем [22]. В предыдущих исследованиях нами определены коэффициенты опасности, обуславливающие риски заболеваний, в частности, опорно-двигательной системы детей г. Шелехов [16]. Рядом авторов выявлены особенности адаптационного потенциала и заболеваемости детей, проживающих в промышленных центрах, в зависимости от пола, возраста, места жительства и воздействия факторов окружающей среды [4,13]. При этом следует отметить, что дети и подростки, проживающие на экологически неблагоприятных территориях, подвержены воздействию соединений фтора на протяжении всей жизни, а в периоды пренатального и постнатального формирования и созревания органов и систем, токсическое влияние имеет наиболее значительные негативные последствия.

Заболевания опорно-двигательной системы детей клинически проявляются деформациями диспластической природы, этиология развития которых до сих пор недостаточно изучена [7,10,15,20,21,23]. Исследования Кувиной В.Н. с соавт. (2013) разновозрастных групп детского населения доказали, что экологически обусловленные нарушения проявляются многообразными формами ортопедических заболеваний; первоначально формируется структуральная асимметрия таза, являющаяся основой всех последующих проявлений

патологии тазового пояса: дистрофических поражений проксимальных отделов бёдер, сколиоза, дисплазии пояснично-крестцового отдела позвоночника [9]. Ортопедический скрининг 800 детей и подростков промышленного города выявил, что у большинства из них (55,4%) имеется сочетанная патология – две и более нозологические формы [8].

В ходе диагностических исследований собирается большой объём информации и одним из подходов к её изучению является статистический анализ, требующий нового уровня систематизации данных, их формализованной обработки, использования информационных технологий [14,18]. Так, при обработке методом статистического анализа данных группы детей с сочетанной ортопедической патологией, проживающих в г. Шелехов, выявлена сильная зависимость асептического некроза головок бёдер от возраста, пола обследуемых, близости места жительства к алюминиевому заводу [16].

С учётом вышеизложенного, для изучения результатов диагностических исследований больших групп населения и, в первую очередь, детей, становится всё более перспективной комплексная оценка с применением компьютерных технологий.

Целью работы явилось изучение влияния пола и возраста на частоту ортопедической патологии у детей и подростков, проживающих в промышленном центре алюминиевого производства.

Материалы и методы

Исследованы результаты ортопедического осмотра 348 школьников, проживающих в г. Шелехов и Шелеховском р-не Иркутской области. Исходный формат показателей был передан в виде списков, содержащих следующие показатели: возраст в годах, пол, ортопедическая патология, место жительства и др. ¹Скрининг детей проведен д.м.н. В.Н. Кувиной, д.м.н. В.С. Копыловым, д.м.н. С.С. Кувиным. Исследования одобрены комитетом по биомедицинской этике (протокол заседания КБМЭ ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН №7 от 21.06.12 г.).

Среди обследуемых – 159 девочек и 189 мальчиков, объединённых в группы по полу и возрасту. В первые три группы вошли девочки в возрасте 8-10 лет, 11-14 лет, 15-17 лет, а в последующие три группы мальчики такого же возраста. От родителей обследуемых детей было получено добровольно информированное согласие на участие в исследовании. При ортопедическом осмотре применена методика, учитывающая экологические характеристики и карта многофакторного анализа [8,9]. Для уточнения диагноза проведены рентгенологические исследования грудного и поясничного отделов позвоночника и таза. Использовались клиническая классификация, в частности, пространственных нарушений ориентации костей таза [9].

¹Материалы исследований по НИР 065 частично оформлены и зарегистрированы в виде базы данных, представленной в списке литературы, и публикаций, в том числе при участии авторов в 2015-2017 гг.

Следуя принципу преимущества исследований нами сохранена терминология, используемая в предыдущих работах [9,15,16]; применены термины из области информационных технологий. В ходе подготовки материала к математическому анализу была проведена деперсонализация: индивидуальные данные были заменены на уникальный номер-идентификатор ребёнка. Адреса места жительства детей тоже были обезличены: из них изъята информация о номере квартиры. С учетом того, что большинство обследованных проживает в многоэтажных домах, имеющаяся информация (адрес дома, пол и возраст на момент исследования) не позволяют проводить идентификацию детей.

После очистки и нормализации данные были подвергнуты статистическому анализу при помощи свободно распространяемого программного обеспечения. Применённые нами классические методы и информационные технологии широко используются в современных исследованиях в области медицины [3,11].

На базе языка программирования Python с пакетами *stat*, *numru* и *scikit-learn* была выполнена реализация классических алгоритмов по формулам, производящих расчет корреляции Спирмена [25] с проверкой статистической значимости при помощи *t*-критерия Стьюдента [26], относительного риска (RR) [24] и логистической регрессии. Результативным признаком в данном исследовании являлось наличие патологии, для которой проверялась зависимость от поло-возрастных факторов.

Задачу геолокации решали с использованием языка Python, библиотеки *georu* и сервиса геолокации Яндекс. Сервис геолокации по адресу пациента выдавал географические координаты местожительства объекта. Для визуализации данных использовались библиотеки *matplotlib* при построении графиков, а также генерация слоев карт в формате GPX и KML. Отображение слоев с добавленной разметкой данных геолокации на карте производилось с помощью открытого сервиса «Яндекс.Карты».



Рис. 1. Геолокация места жительства обследованных мальчиков (синий значок), девочек (красный значок), завода (серый значок) в г. Шелехов, масштаб 1:90000.

Результаты и обсуждение

Для подтверждения и визуализации мест проживания детей и подростков в г. Шелехов относительно

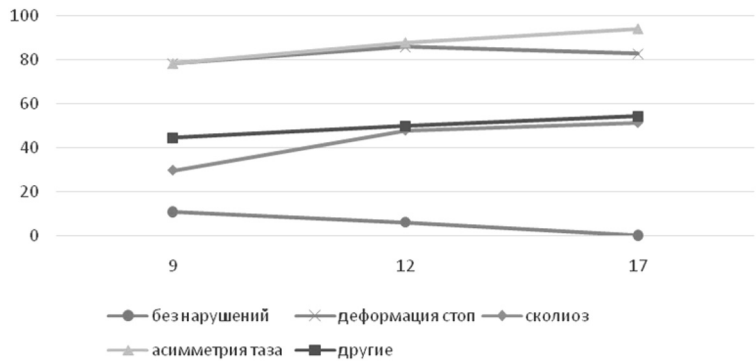


Рис. 2. Динамика нарушений опорно-двигательной системы у девочек в зависимости от возраста; по оси ординат доля нарушений ОДС в %, по оси абсцисс возраст.

промышленного объекта нами создана интерактивная карта [6], один из экранов которой приведен на рис.

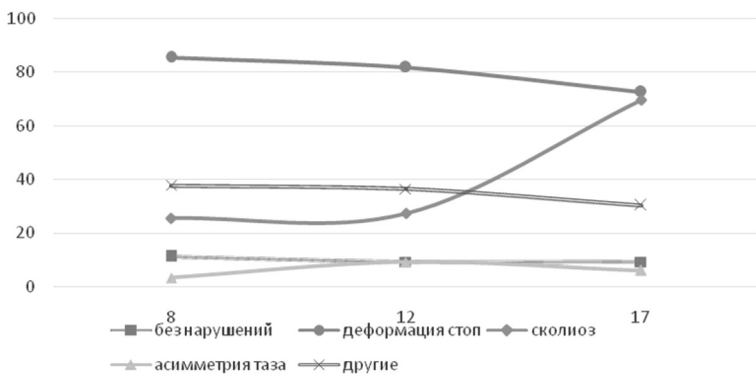


Рис. 3. Динамика нарушений опорно-двигательной системы у мальчиков в зависимости от возраста; по оси ординат доля нарушений ОДС в %, по оси абсцисс возраст.

1. Большинство из обследуемых проживают в северо-восточном направлении и радиусе 5 км от Иркутского алюминиевого завода. В этом радиусе определено наиболее неблагоприятное воздействие выбросов алюминиевой промышленности [1] и, как следствие, повышенные коэффициенты опасности развития заболеваний, в частности, опорно-двигательной системы [16].

Частота встречаемости и динамика заболеваний опорно-двигательной системы детей и подростков в зависимости от пола и возраста детей представлена на рисунках 2, 3.

В результате математического анализа выявлена статистически значимая зависимость частоты встречаемости патологии тазового пояса от возраста детей (табл. 1). Так, установлена обратная зависимость между нарушениями опорно-двигательной системы детей и их возрастом, что сильнее проявляется у девочек. У девочек отмечена прямая зависимость между возрастом и частотой встречаемости плоскостопия в отличие от одноимённой обратной зависимости у мальчиков. Встречаемость других ортопедических заболеваний находится в прямой зависимости от возраста детей. При этом из таблицы 1 следует, что между фактором женского пола и асимметрией таза большая корреляция и сила связи, чем у мальчиков.

Результаты статистического анализа связи резуль­тативного признака у мальчиков (М) и девочек (Ж) в зависимости от возраста

Результативный признак	Пол	Критерии и результаты статистического анализа			
		Связь между исследуемыми признаками	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость связи
Без заболеваний ОДС	М	обратная	0,625	заметная	значима при p<0,05
	Ж	обратная	1,000	функциональная	значима при p<0,05
Плоскостопие	М	обратная	1,000	функциональная	значима при p<0,05
	Ж	прямая	0,500	заметная	значима при p<0,05
Сколиоз	М	прямая	1,000	функциональная	значима при p<0,05
	Ж	прямая	1,000	функциональная	значима при p<0,05
Асимметрия таза	М	прямая	0,500	заметная	значима при p<0,05
	Ж	прямая	1,000	функциональная	значима при p<0,05
Другие заболевания ОДС	М	прямая	1,000	функциональная	значима при p<0,05
	Ж	прямая	1,000	функциональная	значима при p<0,05

Полученные данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что у девочек независимо от возраста чаще формируется асимметрия таза. В связи с этим генетический фактор «пол» рассмотрен в качестве фактора риска развития диспластической патологии. Для этого выполнен расчет относительного риска по фактору риска «пол» с 95% доверительным интервалом (табл. 2). Поясним, что

у девочек определено незначительное увеличение риска развития сколиоза (на 18,9%), относительно мальчиков. В остальных случаях можно говорить о несущественных различиях риска развития ортопедической патологии у девочек относительно мальчиков. При этом наблюдается незначительное снижение относительного риска плоскостопия у девочек по сравнению с мальчиками.

Вместе с этим, в литературе, в том числе и нашими работами, уже доказано влияние вредных факторов алюминиевого производства на заболе-

ваемость опорно-двигательной системы детей и подростков, проживающих в г. Шелехов.

Полученные результаты, подтверждая определяющую роль асимметрии таза в развитии сочетанной ортопедической патологии, согласуются с данными литературы о превалировании в несколько раз дисплазии тазобедренного сустава у девочек по сравнению с мальчи-

ками. Можно предположить, что увеличение риска первоначального формирования асимметрии таза преимущественно у девочек определяет именно у лиц женского пола последующее превалирующее развитие и других форм ортопедической патологии. Для доказательства взаимосвязи относительного риска развития патологии тазового пояса с полом детей, планируется следующая математическая обработка большего массива показателей из формирующейся базы данных.

Таблица 2

Параметры статического анализа	Относительный риск по фактору «пол»			
	плоскостопие	сколиоз	асимметрия таза	другие заболевания ОДС
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,818	0,403	0,849	0,484
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,820	0,339	0,058	0,360
Относительный риск (RR)	0,997	1,189	14,588	1,346
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,051	0,140	0,295	0,127
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	0,903	0,903	8,191	1,050
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	1,101	1,565	25,984	1,726
Снижение относительного риска (RRR)	0,003	0,189	13,588	0,346
Разность рисков (RD)	0,002	0,064	0,791	0,124
Чувствительность (Se)	0,456	0,500	0,925	0,531
Специфичность (Sp)	0,540	0,568	0,881	0,596

при анализе относительного риска наблюдения разбиваются на группы с выявленной патологией (основная группа) и без заболеваний ОДС (контрольная группа). Для них рассчитывается абсолютный риск в основной группе (EER) и абсолютный риск в контрольной группе (CER), соответственно.

Статистически значима гипотеза: выявленный относительный риск асимметрии таза у девочек (RR=14,588) в 14 раз выше, чем у мальчиков; убедительность полученных результатов подтверждается высокими показателями чувствительности (0,925) и специфичности (0,881). Вместе с этим, у девочек по сравнению с мальчиками выявлено увеличение относительного риска других нарушений опорно-двигательной системы на 34,6%.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.03.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аргучинцева А.В., Щетников А.И., Сирина Н.В. Математическое моделирование для прогноза опасных ситуаций атмосферного загрязнения предприятиями алюминиевой промышленности // Окружающая среда и здоровье: Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции. Пенза, 2005. С.8-11.
2. Боева А.В., Лисовцов А.А. Состояние здоровья детского и подросткового населения промышленного города Восточной Сибири // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. №2. Ч. 1. С.75-79.
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. №2. С.5-18.
4. Долгих В.В., Рычкова Л.В., Маторова Н.И., Мандзяк Т.В. Адаптационный потенциал детей, проживающих в про-

мышленных центрах Иркутской области // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. №5. С.159-162.

5. Ефимова Н.В., Донских И.В., Зароднюк Т.С., Горнов А.Ю. Оценка и прогноз заболеваемости подростков, проживающих в зоне влияния производства алюминия // Медицина труда и промышленная экология. 2014. №4. С.44-49.

6. Интерактивная карта мест проживания детей в г. Шелехов. [Электронный ресурс]. Дата обращения: 18.02.2018. URL: <https://yandex.ru/maps/?um=constructor%3Aa022d4c2e48ad43397cd455aae2b20b375b11553fc8219376adf02a67662a5a8&source=constructorLink>

7. Казарян И.В., Виссарионов С.В. Прогнозирование течения врожденных деформаций позвоночника у детей // Хирургия позвоночника. 2014. №3. С.38-44.

8. Котылов В.С., Кувина В.Н. Ортопедическая патология у

детей и подростков в городе с крупным промышленным производством // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2. С.108.

9. Кувина В.Н., Кувин С.С. Экогенная ортопедическая патология. Новосибирск: Наука; Иркутск: НЦ РВХ СО РАМН, 2013. 260 с.

10. Кузнецов С.Б., Михайловский М.В., Садовой М.А. и др. Генетические маркеры идиопатического и врожденного сколиозов и диагноз предрасположенности к заболеванию: обзор литературы // Хирургия позвоночника. 2015.Т. 12. №1. С.27-35.

11. Лазаренко В.А., Антонов А.Е., Новомлинец Ю.П. Визуальная среда непараметрического корреляционного анализа факторов риска у больных с хирургической патологией // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №4. С.34-37.

12. Маснавиева Л.Б., Негреева М.Б. Риски нарушения здоровья и особенности заболевания костно-мышечной системы у детей и подростков, проживающего в зоне влияния алюминиевого производства // Безопасность жизнедеятельности. 2017. №8. С.22-27.

13. Маторова Н.И., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Разработка подходов к оценке влияния факторов окружающей среды на здоровье детского населения // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2005. №8. С.38-41.

14. Негреева М.Б., Копылов В.С. Особенности сочетанной ортопедической патологии и оценка вероятности её развития у детей и подростков, проживающих в промышленном городе Иркутской области // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015621470, дата государственной регистрации в Реестре баз данных 22сентября 2015 г.

15. Негреева М.Б., Кувина В.Н., Копылов В.С., Арсентьева Н.И. Сочетанные деформации и заболевания позвоночника и таза в возрастном аспекте (обзор литературы) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2015. №5. С.123-129.

16. Негреева М.Б., Копылов В.С., Ульянов В.С. Особенности

сочетанной патологии позвоночника и таза у детей и подростков, проживающих в условиях воздействия вредных факторов алюминиевого производства // Анализ риска здоровью. 2016. №3. С.13-22.

17. Прусаков В.М., Прусакова А.В. Риск заболеваемости как критерий оценки медико-экологической компоненты качества жизни // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. №3. Ч.2.С.120-124.

18. Ульянов В.С., Негреева М.Б. Облачный сервис для диагностики и прогнозирования рисков заболеваний по биомедицинским показателям // Материалы X международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (SAM 2016) / Под ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2016. С.73-76.

19. Шалина Т.И. Гигиеническая оценка риска здоровью населения в зоне влияния производства алюминия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. №8. С.128-129.

20. Bae J.S., Jang J.S., Lee S.H., Kim J.U. Radiological analysis of lumbar degenerative kyphosis in relation to pelvic incidence // Spine J. 2012. Vol. 12. №11. P.1045-1051.

21. Berjano P, Langella F, Ismael M.F., et al. Successful correction of sagittal imbalance can be calculated on the basis of pelvic incidence and age // Eur Spine J. 2014. Vol.23. Suppl. 6. P.587-596.

22. Itai K.Chronic effects of f luoride on human health // ChudokuKenkyu. 2012. №3. P.193-199.

23. Lim J.K., Kim S.M. Comparison of Sagittal Spinopelvic Alignment between Lumbar Degenerative Spondylolisthesis and Degenerative Spinal Stenosis //J Korean Neurosurg Soc. 2014. Vol. 55. №6. P.331-336.

24. Sistrom CL, Garvan CW. Proportions, odds, and risk // Radiology. 2004. №230 (1). P.12-19.

25. Spearman C. The proof and measurement of association between two things // American Journal of Psychology. 1904. №15. P.72-101.

26. Student. The probable error of a mean // Biometrika. 1908. №6(1). P.1-25.

REFERENCES

1. Arguchinseva A.V., Schetnicov A.I., Sirina N.V. Mathematical modelling for prediction of dangerous situations atmospheric pollution enterprises aluminium industry // Ambient Wednesday and health: compendium II all-Russian scientific-practical Conference. Penza, 2005. P.8-11. (in Russian)

2. Boeva A.V., Lisovtsov A.A. Health condition of children and adolescents of an industrial city in the Eastern Siberia // Bulletin' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra SO RAMN. 2012. №2. Part 1. P.75-79.(in Russian)

3. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.N. Cross-sectional trials in health care // Nauka i zdravookhranenie. 2015. №2. P.5-18. (in Russian)

4. Dolgikh V.V., Ryckova L.V., Matorova N.I., Mandzyak T.V. Adaptive capacities in children living in industrial centers of the Irkutsk Region // Bulletin' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra SO RAMN. 2005. №5. P.159-162. (in Russian)

5. Efimova N.V., Donskikh I.V., Zarodnyuk T.S., Gornov A.Yu. Assessment and prognosis of morbidity of adolescents living in the area of the aluminium industry // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2014. №4. P.44-49. (in Russian)

6. Interactive map of points of residence of children in Shelekhov. Date of access: 18.02.2018. URL: <https://yandex.ru/maps/?um=constructor%3Aa022d4c2e48ad43397cd455aae2b20b375b11553fc8219376adf02a67662a5a8&source=constructorLink> (in Russian)

7. Kazaryan I.V., Vissarionov S.V. Prevention of the course of congenital spinal deformities in children // Khirurgiya pozvonochnika. 2014. №3. P.38-44. (in Russian)

8. Kopylov V.S., Kuvina V.N. Orthopedic pathology in children and adolescents in the city with huge industry // Zdorove. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2014. №2. P.108. (in Russian)

9. Kuvina V.N., Kuvin S.S. Ecogenic orthopedic pathology. Novosibirsk: Nauka; Irkutsk: SCRRS SB RAMS, 2013. 260 p. (in Russian)

10. Kuznetsov S.B., Mikhaylovskiy M.V., Sadovoy M.A., et al. Genetic markers of idiopathic and congenital scoliosis and liability to disease: review of literature // Khirurgiya pozvonochnika. 2015. Vol. 12. №1. P.27-35. (in Russian)

11. Lazarenko V.A., Antonov A.E., Novomlinets Yu.P. Visual

environment of non-parametric correlation analysis of risk factors in patients with surgical pathology // Zdorove i obrazovanie v XXI veke. 2017. Vol. 19. №4. P.34-37. (in Russian)

12. Maskavieva L.B., Nегреева M.B. Risks for health disorders and peculiarities of musculoskeletal system diseases in children and adolescents living in the area of aluminium industry // Bezopasnost' zhiznedeyatel'nosti. 2017. №8. P.22-27. (in Russian)

13. Matorova N.I., Dolgikh V.V., Ryckova L.V. Development of approaches to the assessment of influence of environmental factors on children's health // Bulletin' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra SO RAMN. 2005. №8. P.38-41. (in Russian)

14. Nегреева M.B., Kopylov V.S. Peculiarities of associate orthopedic pathology and assessment of its development in children living in industrial city of the Irkutsk Region // Certificat State Registration Certificate for Database № 2015621470d.d. 22.09.2015. (in Russian)

15. Nегреева M.B., Kuvina V.N., Kopylov V.S., Arsentieva N.I. Associate deformities of spine and pelvis in age aspect (review of literature) // Bulletin' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra SO RAMN. 2015. №5. P.123-129. (in Russian)

16. Nегреева M.B., Kopylov V.S., Ulianov V.S. Peculiarities of associate pathology of spine and pelvis in children living in the area of aluminium industry exposure // Analiz riska zdorov'yu. 2016. №3.P.13-22. (in Russian)

17. Prusakov V.M., Prusakova A.V. Morbidity risk as a criterion for assessment of medico-ecological component of the quality of life // Bulletin' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra SO RAMN. 2013. Part 2. P.120-124. (in Russian)

18. Ulianov V.S., Nегреева M.B. Cloud service for diagnostics and prediction of risk of the diseases using biomedical indices // Materialy X mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Sistemnyy analiz v meditsine» (SAM 2016); ed. by V.P. Kolosov. Blagoveshchensk, 2016. P.73-76. (in Russian)

19. Shalina T.I. Hygienic assessment of health risks in the area of aluminium industry exposure // Sibirskij meditsinskij zurnal (Irkutsk). 2009. №8. P.128-129. (in Russian)

20. Bae J.S., Jang J.S., Lee S.H., Kim J.U. Radiological analysis of lumbar degenerative kyphosis in relation to pelvic incidence // Spine J. 2012. Vol. 12. №11. P.1045-1051.

21. Berjano P., Langella F., Ismael M.F., et al. Successful correction of sagittal imbalance can be calculated on the basis of pelvic incidence and age // Eur Spine J. 2014. Vol.23. Suppl. 6. P.587-596.

22. Itai K. Chronic effects of fluoride on human health // Chudoku Kenkyu. 2012. №3. P.193-199.

23. Lim J.K., Kim S.M. Comparison of Sagittal Spinopelvic Alignment between Lumbar Degenerative Spondylolisthesis and

Degenerative Spinal Stenosis // J Korean Neurosurg Soc. 2014. Vol. 55. №6. P.331-336.

24. Siström CL, Garvan CW. Proportions, odds, and risk // Radiology. 2004. №230 (1). P.12-19.

25. Spearman C. The proof and measurement of association between two things // American Journal of Psychology. 1904. №15. P.72-101.

26. Student. The probable error of a mean // Biometrika. 1908. №6(1). P.1-25.

Информация об авторах:

Негреева Марина Борисовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, с.н.с. научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ ИНИЦХТ, e-mail: negreeva@yandex.ru, Россия, г. Иркутск, Б. Революции 1, <https://orcid.org/0000-0003-3282-9895>; Ульянов Владимир Сергеевич – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры алгебраических и информационных систем, ИМЭИ ИГУ, e-mail: ulyanov@isu.ru, г. Иркутск, б-р Гагарина, 20.

Information About the Authors:

Negreeva Marina B. – Ph.D. in Biology, Senior Research Officer at the Department of Neurosurgery of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsiii, 1; e-mail: negreeva@yandex.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3282-9895>; Ulyanov Vladimir S. – Cand. Sc. (Physics and Mathematics), Associate Professor at the Department of Algebraic and Information Systems of Institute of Mathematics, Economics and Informatics, Irkutsk State University(664003, Irkutsk, bulv. Gagarina, 20; e-mail: ulyanov@isu.ru)

© СКВОРЦОВА Н.В., ПОСПЕЛОВА Т.И., КОВЫНЕВ И.Б., НЕЧУНАЕВА И.Н. – 2018
УДК: 616-006.443-031.14

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНДЕКСОВ КОМОРБИДНОСТИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Скворцова Н.В.¹, Поспелова Т.И.¹, Ковынев И.Б.¹, Нечунаева И.Н.²

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

²Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия)

Резюме. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 206 больных ММ, наблюдавшихся в гематологическом отделении Городского гематологического центра г. Новосибирска с 2006 по 2016 год. Медиана возраста в группе пациентов моложе 65 лет составила 56,6 лет (от 29 до 64 лет) и 70,2 года (от 65 до 82) в группе пожилых пациентов. У каждого пациента был определен спектр сопутствующих заболеваний на момент начала терапии и рассчитаны индивидуальные индексы коморбидности по шкалам CIRS-G, M. Charlson и Fraiburg. Анализ полученных данных показал, что коморбидность имеет значение в прогнозировании ОВ у пациентов с ММ. Из изучаемых индексов коморбидности наибольшее значение в прогнозировании выживаемости имеет индекс Fraiburg (HR – 3,870, p<0,003), так как все составляющие его факторы, такие как СКФ≤30 мл/мин/1,73 м² (HR – 1,910 (95% ДИ 1,217-3,415) p<0,014), общее состояние по шкале Карновского ≤70 (HR – 1,863 (95% ДИ 1,267-2,845) p<0,003), умеренная или тяжелая обструктивная болезнь легких (HR – 1,845 (95% ДИ 1,165-3,235) p<0,004), показали существенное влияние на ОВ больных ММ. Индексы CIRS-G и M. Charlson не имели самостоятельного прогностического значения при ММ в рутинной клинической практике. Регрессионный анализ Кокса показал, что из всех сопутствующих заболеваний, входящих в состав CIRS-G (14 органов и систем) и M. Charlson (19 сопутствующих заболеваний), только нарушение ритма и проводимости (HR – 1,783, p<0,042) являются существенными факторами, влияющими на ОВ у пациентов с ММ.

Ключевые слова: множественная миелома; индексы коморбидности Fraiburg; индекс коморбидности M. Charlson; индекс коморбидности G-CIRS.

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMORBIDITY INDICES WITH MULTIPLE MYELOMA

Skvortsova N.V.¹, Pospelova T.I.¹, Kovynev I.B.¹, Nechunaev I.N.²

(¹Novosibirsk State Medical University;

²Novosibirsk City Clinical Hospital №2, Novosibirsk, Russia)

Summary. A retrospective analysis of case histories of 206 patients with MM was performed in the hematology department of the City Hematology Center of Novosibirsk from 2006 to 2016. The median age for the group of patients younger than 65 years was 56,6 years (from 29 to 64 years) and 70,2 years (from 65 to 82) in the group of elderly patients. For each patient, a spectrum of associated diseases was determined at the time of initiation of therapy, and individual comorbidity indices were calculated according to the CIRS-G, M. Charlson and Fraiburg scales. Analysis of the data obtained showed that comorbidity is important in predicting OM in patients with MM. Of the comorbidity indices under study, Fraiburg index is the most important in predicting survival (HR – 3,870, p<0,003), since all of its factors, such as GFR ≤30 ml/min/1,73 m² (HR – 1,910 (95% CI 1,217-3,415) p<0,014), general condition on the Karnofsky scale ≤70 (HR – 1,863 (95% CI 1,267-2,845) p<0,003), moderate or severe obstructive pulmonary disease (HR – 1,845 (95% CI 1,165-3,235) p<0,004) showed a significant effect on the RV of patients with MM. The CIRS-G and M. Charlson indices did not have an independent prognostic value for MM in routine clinical practice. Cox regression analysis showed that of all associated diseases that are part of CIRS-G (14 organs and systems) and M. Charlson (19 associated diseases), only rhythm and conduction disorder (HR – 1,580, p<0,003), chronic pancreatitis (HR – 2,210, p<0,013) and obesity (HR – 1,783, p<0,042) are significant factors affecting the RV in patients with MM.

Key words: multiple myeloma; Fraiburg comorbidity indices; M. Charlson comorbidity index; G-CIRS comorbidity index.

Множественная миелома (ММ) – это парапротеинемический гемобластоз, характеризующийся злокачественной опухолью с пролиферацией плазматических клеток одного клона с гиперпродукцией моноклонального иммуноглобулина и/или свободных моноклональных легких цепей иммуноглобулинов [1].

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет около 70 лет; из них только 37% пациентов с впервые выявленным заболеванием имеют возраст менее 65 лет, у 26% – миелома диагностируется в возрасте 65-74 лет и у 37% – в возрасте ≥ 75 лет. Следует также отметить, что по прогнозам многих исследователей число пожилых пациентов с ММ с течением времени, вероятно, будет расти, что связано с увеличением продолжительности жизни населения в целом [2,3,4].

В последние годы, вместе с улучшением понимания биологии ММ и открытием новых противоопухолевых препаратов значительно повысилась эффективность лечения пациентов с этим заболеванием, что привело к увеличению 5-летней общей выживаемости (ОВ) пациентов во всех возрастных группах. Данный прогресс объясняется появлением новых лекарственных препаратов, улучшением диагностики и своевременной терапией, а также доступностью трансплантационных технологий. Вместе с тем, увеличение показателей ОВ по-прежнему ограничено у пациентов старше 70 лет ввиду их большей восприимчивости к побочным эффектам химиотерапии (ХТ) на фоне наличия сопутствующей патологии, что приводит к снижению переносимости и сокращению доз лекарственных препаратов, обуславливая ухудшение результатов лечения и прогноза у пожилых пациентов, страдающих опухолевым процессом [5,6,7,8].

Так, оценка 5-летней ОВ в разных возрастных группах пациентов с ММ в США за период с 1990-1992 до 2002-2004 показала, что более существенное увеличение ОВ наблюдалось у пациентов в возрасте < 50 лет (5-летняя ОВ у них увеличилась с 45% до 57%), а у пациентов в возрасте от 50 до 59 лет с 39% до 48% [19-20]. В то же время, значительно менее выраженное увеличение ОВ было отмечено у пациентов в возрасте 60-69 лет (5-летняя ОВ увеличилась с 31% до 36%), а у пациентов в возрасте более 70 лет статистически значимого улучшения ОВ отмечено не было (5-летняя ОВ увеличилась с 27% до 29%) [9,10,11].

Таким образом, возраст, являясь независимым фактором риска, может оказывать негативное влияние на результаты лечения, в связи с чем его необходимо учитывать при выборе программ терапии у пациентов с ММ. С другой стороны, в литературе последних лет показано, что пациенты пожилого возраста с удовлетворительным соматическим статусом могут достаточно хорошо переносить более интенсивную терапию, получая преимущество в ОВ [12].

В последние 20 лет накоплено немало убедительных данных о том, что частоту осложнений и переносимость ХТ, наряду с прогностическими факторами, непосредственно связанными с заболеванием (стадия по Durie/Salmon и ISS, β_2 -микроглобулин, генетические аномалии и т.д.), определяет не столько возраст, сколько количество и тяжесть сопутствующих заболеваний (коморбидность).

Согласно данным литературы, пациенты старше 65 лет имеют не менее одного дополнительного диагноза, а в возрасте старше 75 лет медиана числа сопутствующих заболеваний достигает 4,2 [13]. В исследованиях M. Kleber (2014), J. Bila и соавт. (2013), Sung Min Kim и соавт. (2014) было показано, что примерно у 48% больных ММ на момент установления диагноза имеется как минимум одно серьезное сопутствующее заболевание [14,15]. Статистически значимая связь количества сопутствующих заболеваний с показателями выживаемости была показана в ряде исследований, изучающих пациентов с различными онкологическими процессами (рак мочевого пузыря, легких, головы и шеи, ободочной

и прямой кишки, молочной и предстательной железы), а также у больных с хроническими заболеваниями (артрит, сахарный диабет, ожирение, бронхиальная астма и другие) [16]. Снижение выживаемости у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний чаще всего объясняется отсутствием возможности проведения оптимального варианта терапии, увеличением токсичности стандартных курсов ХТ за счет лекарственных взаимодействий или ухудшения течения хронических заболеваний. Также, пожилой возраст и наличие некоторых сопутствующих заболеваний зачастую являются критерием исключения из протоколов клинических исследований, что уменьшает терапевтические возможности для данного контингента больных.

Желание создать объективный инструмент оценки коморбидного статуса пациента с целью индивидуализации подходов к терапии привело к появлению целого ряда специализированных шкал (кумулятивный индекс коморбидности (CIRS), специфический индекс коморбидности трансплантации гемопоэтических клеток (HCT-ки), индекс Каплан-Файнштейн (KF), индекс Satariano, M. Charlson (CCI) и Fraiburg (FCI)), [17,18,19,20]. Однако, в настоящее время ни одна из них не является одновременно универсальной, простой, воспроизводимой и апробированной в рутинной клинической практике. Более объективную картину дают различные гериатрические индексы, такие как шкалы комплексной (CGA) и гематологической (GAH) гериатрической оценки. К сожалению, анализ состояния по этим шкалам является долгой и трудоемкой процедурой, в связи с чем использование их в рутинной практике ограничено.

В онкогематологии влияние сопутствующей патологии на клинические исходы и выживаемость пациентов с гемобластомами до конца не изучены. Нерешенным также остается вопрос о равноценности влияния отдельных сопутствующих заболеваний на ОВ больных, эффективность и частоту осложнений ХТ. Выше изложенное обуславливает цель работы: изучения коморбидности у больных ММ.

В настоящей работе оценка сопутствующих заболеваний проводилась на основании известных индексов коморбидности (M. Charlson, Fraiburg и гериатрической версии кумулятивного индекса коморбидности (CIRS-G)) с целью определения их эффективности в стратификации пациентов на терапевтические группы и предсказании смертности [21]. Гериатрический кумулятивный индекс коморбидности CIRS-G был выбран в связи с его полнотой, дающей возможность оценивать количество и тяжесть основных сопутствующих заболеваний, наиболее часто встречающихся у пациентов с ММ.

В индексе проводится оценка 14 систем, в каждой из которых предусматривается 5 степеней тяжести нарушения функции, которые позволяют присвоить имеющимся у пациента заболеваниям и состояниям от 1 до 4 баллов. Помимо этого, CIRS-G допускает оценку любых заболеваний, в том числе не упомянутых в нем, так как предлагает простую и понятную шкалу для их классификации. CIRS-G оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56 и хорошо коррелирует со смертностью, частотой госпитализаций и их продолжительностью. Поэтому CIRS-G исчерпывающим образом отражает многообразие коморбидности пациентов с ММ.

Считается, что, если сумма баллов по всем подразделам превышает 6, больной имеет существенный уровень коморбидности и не подходит для интенсивной терапии. Однако относительная сложность CIRS-G, ее известная избыточность, а также недостаточная валидация порога 6 баллов приводят к тому, что она редко используется вне клинических исследований.

Индекс коморбидности Чарлсон (M. Charlson) был выбран в качестве контроля как наиболее часто используемый инструмент оценки сопутствующей патологии, охватывающий широкий и разнообразный спектр сома-

Таблица 1

Характеристика группы больных с ММ, включенных в анализ коморбидности

Показатели	Больные с ММ в возрасте <65 лет n=120 (58,2) абс. (%)	Больные с ММ в возрасте 65 лет n=86 (41,8) абс. (%)	Уровень статистической значимости различия исследуемых групп
Медиана возраста (лет)	56,6 (29-64)	70,2 (65-82)	p<0,05
Пол:			
мужчины	49 (40,9)	27 (31,5)	p<0,08
женщины	71 (59,1)	59 (68,5)	p<0,08
Стадия по Durie-Salmon:			
I	0	4 (5,1)	p<0,05
II	28 (24)	31 (36,2)	p<0,05
III	92 (76)	51 (58,7)	p<0,05
Подстадии			
A	83 (69,6)	69 (81,1)	p<0,05
B	37 (30,4)	17 (18,9)	p<0,05
Стадии по ISS:			
I	54 (45)	40 (46,5)	p<0,7
II	34 (28,3)	26 (30,2)	p<0,4
III	32 (26,7)	20 (23,3)	p<0,7
Группа соматического статуса по шкале ECOG			
0-1	19 (15,5)	13 (16)	p<0,05
2	79 (65,5)	45 (53)	p<0,05
3	22 (19)	28 (31)	p<0,05
Соматический статус по шкале Карновского (%):			
>70	40 (33,3)	13 (15,1)	p<0,05
≤70	80 (66,4)	73 (84,9)	p<0,05
Свободные легкие цепи иммуноглобулинов			
каппа	81 (68,3)	53 (62)	p<0,8
лямбда	39 (31,7)	33 (38)	p<0,9
СКФ (по формуле MDRD мл/мин/1,73 м²)			
Среднее значение СКФ	54,4 (3,6-133)	50,5 (7-94)	p<0,09
≥60	59 (49,5)	35 (30,2)	p<0,05
≥30<60	28 (24)	31 (47,4)	p<0,05
<30	33 (26,5)	20 (22,4)	p<0,8
Hb <100	65 (54,4)	32 (37,2)	p<0,05
Hb ≥100	55 (45,5)	54 (62,8)	p<0,05
Плазмоциты, %			
<60	97 (81)	80 (93,1)	p<0,05
≥60	23 (19)	6 (6,9)	p<0,05
Мягкотканые плазмцитомы			
Есть	33 (27,9)	22 (25,8)	p<0,7
Нет	87 (72,1)	64 (74,2)	p<0,5
Медиана балла по CIRS-G	5,2 (0-10)	7,4 (1-15)	p<0,05
Число пациентов со значениями CIRS-G			
0	8 (7,4)	0	
1-3	40 (34)	15 (17,9)	p<0,01
4-6	25 (30,6)	20 (24,1)	p<0,07
7-9	38 (20,3)	42 (48,9)	p<0,01
10-15	9 (7,7)	9 (9,1)	p<0,08
≤6 баллов	73 (62)	35 (42)	p<0,01
>6 баллов	47 (38)	51 (58)	p<0,01
Медиана степени тяжести CIRS-G	1,5 (0-3)	1,9 (0-3)	p<0,05
Медиана балла индекса коморбидности M. Charlson	2,2 (0-6)	3,6 (2-7)	p<0,01
Число пациентов со значениями индекса коморбидности M. Charlson			
0	11 (9,1)	0	p<0,01
1	27 (22,5)	0	p<0,01
2	33 (27,5)	18 (20,9)	p<0,05
3	27 (22,5)	24 (27,9)	p<0,05
4	16 (13,3)	24 (27,9)	p<0,01
5	4 (3,4)	10 (11,6)	p<0,05
6	2 (1,7)	8 (9,3)	p<0,05
7	0	2 (2,4)	p<0,05
Медиана балла индекса коморбидности Fraiburg	1,3 (0-3)	2,2 (0-3)	p<0,05
Число больных со значениями индекса коморбидности Fraiburg			
0	32 (26,6)	13 (15,2)	p<0,05
1	52 (43,3)	22 (25,5)	p<0,05
2	25 (20,8)	33 (38,3)	p<0,05
3	11 (9,3)	18 (21)	p<0,05

тических заболеваний, имеющих доказанное значение в прогнозировании выживаемости больных, а также учитывающий возраст пациентов. Индекс представляет собой балльную (от 0 до 40) систему оценки определенных сопутствующих заболеваний (19) и используется для прогноза смертности (в основном в первый год после терапии), что является важным фактором для прогноза выживаемости пациентов с ММ. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.).

Индекс коморбидности Фрайбурга (далее Fraiburg), включает в себя такие показатели как почечная недостаточность, определяемая расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD), плохое общее состояние по шкале Карновского (KPS ≤ 70), умеренное или тяжелое заболевание легких, определяемое таким же образом, как и в индексе M. Charlson. Каждая из переменных соответствует 1 баллу, суммирование баллов дает группу риска индекса коморбидности Фрайбурга. Таким образом, значение индекса находится в диапазоне от 0 до 3 баллов. Несмотря на малое количество показателей, включенное в состав данного индекса, он показал высокий уровень чувствительности в разделении пациентов с ММ на группы риска по прогнозу общей и бессобытийной выживаемости в зарубежных исследованиях, что послужило основанием для его применения в нашей работе.

Другие известные индексы коморбидности не были использованы ввиду наличия недостатков, обуславливающих не полное отражение всех нозологических форм, составляющих коморбидность пациентов с ММ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 206 пациентов с ММ, наблюдавшихся в гематологическом отделении Городского гематологического центра г. Новосибирска с 2006 по 2016 год. С целью оценки влияния возраста на частоту встречаемости сопутствующих заболеваний, а также эффективность и переносимость ХТ, все пациенты с ММ были разделены на две группы: I группа (n=120) пациенты в возрасте моложе 65 лет (от 29 до 64 лет), II группа (n=86) – старше 65 лет (от 65 до 82 лет). У каждого пациента был определен спектр сопутствующих заболеваний на момент начала терапии и рассчитаны индивидуальные индексы коморбидности по шкалам CIRS-G, M. Charlson и Fraiburg. Дополнительно проведен расчет скорости клубочковой фильтрации согласно формулы MDRD.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, и изучаемые прогностические факторы приведены в таблице 1. Медиана возраста в группе пациентов моложе 65 лет составила 56,6 лет (от 29 до 64 лет) и 70,2 года (от 65 до 82) в группе пожилых больных.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 7.0) и SPSS (версия 23.0). Для оценки ассоциации между изучаемыми факторами и риском события рассчитывалось отношение шансов OR (odd ratio) с 95% (ДИ). Для прогнозирования риска наступления события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск применялась модель пропорциональных рисков регрессии Кокса с определением 95% ДИ. Различия между сравниваемыми параметрами считали статически значимыми при $p < 0,05$. Общую выживаемость рассчитывали по методу Kaplan-Meier, определяемую как промежуток времени и даты включения в протокол пациентов до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Статистическая значимость различий выживаемости в исследуемых группах рассчитывалась с помощью лог-рангового критерия, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ММ моложе 65 лет среди основных характеристик преобладали неблагоприятные прогностические факторы, связанные с течением опухолевого процесса (объемом опухолевой массой). Так, III стадия по классификации Durie-Salmon, В-подстадия, указывающая на наличие признаков почечной недостаточности (уровень креатинина более 177 мкмоль/л), а также анемия и высокое содержание плазматических клеток в КМ ($\geq 60\%$), в группе больных моложе 65 лет встречались значительно чаще, чем в группе пожилых пациентов с ММ ($p < 0,05$) (табл. 1).

С другой стороны, в группе больных старше 65 лет среди неблагоприятных характеристик преобладали факторы, связанные с соматическим состоянием больного. Статистически значимо чаще у пожилых больных отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², большинство из них были отнесены к группе 2-3 по шкале ECOG и имели ≤ 70 баллов по шкале Карновского. Медиана балла в соответствии с индексом CIRS-G и M. Charlson у пациентов пожилого возраста была также статистически значимо выше по сравнению с пациентами моложе 65 лет (5,2 балла у больных моложе 65 лет и 7,4 балла у пожилых больных для индекса CIRS-G, 1,8 балла и 3,6 балла, соответственно, для индекса M. Charlson, $p < 0,05$), что указывает на значительную распространенность коморбидной патологии в данной возрастной группе (табл. 1). И если снижение функционального статуса согласно шкалы ECOG и Карновского зачастую может быть обратимым следствием опухолевого процесса, то наличие большого количества сопутствующих заболеваний, способных усугублять свое течение на фоне терапии основного заболевания, может явиться серьезным фактором, препятствующим достижению эффекта от ХТ.

Анализ частоты сопутствующих заболеваний в соответствии с требованиями CIRS-G, показал, что в группе больных старше 65 лет все обследуемые имели хотя бы одно сопутствующее заболевание, а у 42,5% пациентов регистрировались 5 и более сопутствующих заболеваний одновременно. Медиана индекса CIRS-G для пожилых больных составила 7,4 балла (диапазон 1-15 баллов). При этом у 48,9% больных индекс CIRS-G был равен 7 баллов и более, а у 9,1% – 10 и более баллов, что указывает на значительную распространенность коморбидной патологии у пожилых больных с ММ. В группе больных моложе 65 лет частота коморбидности составила 91,6%, преобладали пациенты, имеющие 1-2 сопутствующих заболевания, что соответствует данным литературы об увеличении числа сопутствующих заболеваний с возрастом. Медиана индекса CIRS-G для больных данной группы составила – 5,2 (диапазон 0-10 баллов), у большинства больных (72%) индекс CIRS-G был равен 6 и менее баллам.

В структуре сопутствующей патологии в обеих группах наиболее часто регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (64,2% и 88,3%), желудочно-кишечного тракта (43,3% и 62,23%), гепатобилиарной (44,6% и 64,4%), мочевыделительной (30% и 55%), эндокринной (32,5% и 41,8%) и репродуктивной систем (31,3% и 20,8%), соответственно. При этом наиболее часто данная патология регистрировалась в группе больных старше 65 лет, за исключением заболеваний эндокринной системы и респираторного тракта, частота которых статистически значимо не различалась в обеих возрастных группах (уровень статистической значимости $p < 0,01$), (рис. 1).

Таким образом, анализ коморбидности у больных с ММ на этапе первичной диагностики опухолевого процесса указывает на высокую распространенность сопутствующих заболеваний, частота которых увеличивается с возрастом, составляя у больных старшей возрастной группы 100%. В структуре коморбидных состояний основное место занимают заболевания

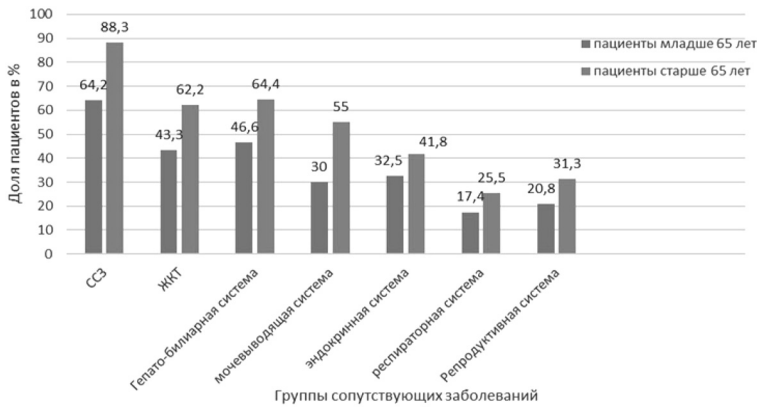


Рис. 1. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных с ММ в зависимости от возраста.

сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного и гепатобилиарного тракта, а также мочевыделительной системы. Особо следует отметить, что в большинстве случаев у больных обеих возрастных групп отмечается сочетанное течение нескольких сопутствующих заболеваний, а у 42,5% больных старше 65 лет регистрируются 5 и более сопутствующих заболеваний одновременно, что, наряду с опухолевым процессом, может усугублять тяжесть состояния больных, изменять характер и выраженность осложнений лечения, ухудшать качество жизни больных, ограничивать или затруднять лечебно-диагностический процесс, снижать приверженность к лечению, а также увеличивать вероятность летального исхода и ухудшения прогноза.

С целью выбора оптимального инструмента оценки коморбидности у больных с ММ, проведено сравнение оценочной роли индекса CIRS-G с другими известными индексами коморбидности, наиболее полно отражающими разнообразие сопутствующей патологии у больных множественной миеломой, M. Charlson и Fraiburg.

Анализ частоты сопутствующих заболеваний в соответствии с индексом M. Charlson показал схожую с CIRS-G тенденцию увеличения коморбидной патологии с возрастом. так, у больных старше 65 лет сопутствующие заболевания были зарегистрированы в 100%, а у больных моложе 65 лет – в 90,9% случаев соответственно.

Медиана значения индекса M. Charlson у пожилых больных была также выше и составила 3,6 балла (от 2-7), преобладали больные со значением индекса M. Charlson 3 и более баллов (у 79,1% больных), в то время как у более молодых больных значение индекса чаще всего соответствовало 2 и менее баллам (59,1% больных) при медиане значения индекса 2,2 балла (от 0-6).

Согласно индексу коморбидности Fraiburg у большинства больных обеих групп (71,6% и 87,2% обследуемых) отмечался хотя бы один неблагоприятный прогностический фактор. Так, повреждение почек с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD) отмечено у 26,5% и 22,4%, умеренная или тяжелая болезнь легких (ХОБЛ) – у 14,1% и 13,9%, а соматический статус ≤ 70 по шкале Карновского зарегистрирован у 66,7% и 84,8% больных соответственно. Причем статистически значимое различие частоты встречаемости данных признаков в разных возрастных группах было отмечено только для соматического статуса по шкале Карновского. Вероятнее всего связано с тем, что в состав данного индекса коморбидности входят признаки, отражающие тяжесть течения опухолевого процесса (ММ), и поэтому в дебюте заболевания они наиболее выражены в обеих возрастных группах.

Медиана значения индекса Fraiburg у пожилых больных составила 2,2 балла (от 0-3), преобладали больные

со значением индекса 2-3 балла (у 59,2% больных), что указывает на большую частоту наличия сочетанных неблагоприятных факторов у больных пожилого возраста, в то время как у более молодых больных значение индекса чаще всего соответствовало 0-1 баллам (69,9% больных) при медиане значения индекса 1,2 (от 0-3).

Таким образом, в независимости от выбранного инструмента оценки, у большинства больных с ММ на этапе дебюта заболевания отмечается наличие сопутствующей патологии с вовлечением в патологический процесс различных систем и органов, что обуславливает необходимость оценки влияния коморбидности на ОВ больных ММ и переносимость курсов ХТ с целью стратификации больных в терапевтические группы.

С целью выявления эффективного и стандартизированного инструмента оценки коморбидности для дальнейшей стратификации больных с ММ на группы с разной степенью интенсивности терапии, проведено сравнение прогностических возможностей использованных в исследовании индексов коморбидности M. Charlson, Fraiburg и CIRS-G.

Для оценки вклада сопутствующих заболеваний в показатели выживаемости больных множественной миеломой, согласно среднему баллу изучаемых индексов коморбидности, больные были распределены в прогностические группы благоприятного (низкий риск/Fit) и неблагоприятного (высокий риск/Frail) прогноза.

Так, средний балл индекса коморбидности CIRS-G, в целом по изучаемой группе больных с множественной миеломой, составил 6 (диапазон от 0-15). Больные со значением индекса CIRS-G ≤ 6 баллов были отнесены к группе низкого риска (108 больных), а с индексом CIRS-G > 6 баллов – к группе высокого риска (98 больных). Средний балл индекса M. Charlson был равен 3 (диапазон от 0 до 7). В группу низкого риска были отнесены больные с баллом индекса M. Charlson 2-3 (102 больных), а в группу высокого риска – с баллом ≥ 4 (104 больных).

Согласно индексу коморбидности Fraiburg, группы низкого риска составили больные со значением индекса – 0 баллов (105 больных), промежуточного – со значением 1 балл (66 больных) и высокого риска – со значением 2-3 балла (35 больных), соответственно. При оценке прогностического влияния на ОВ индекса ко-

Общая выживаемость (Каплан-Мейер) больных ММ в общей группе в зависимости от прогностических групп индекса Fraiburg

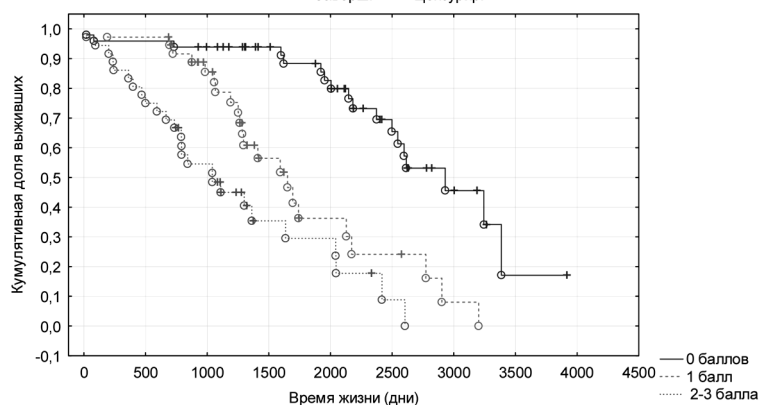


Рис. 2. Общая выживаемость больных с ММ в общей группе в зависимости от индекса коморбидности Fraiburg.

морбидности M. Charlson и Fraiburg было показано, что оба индекса объективно предсказывают различие в выживаемости больных с ММ в выделенных прогностических группах (рис. 2, 3). Так, медиана ОВ для индекса Fraiburg со значением 0,1 и 2-3 балла была равна 72,1, 43

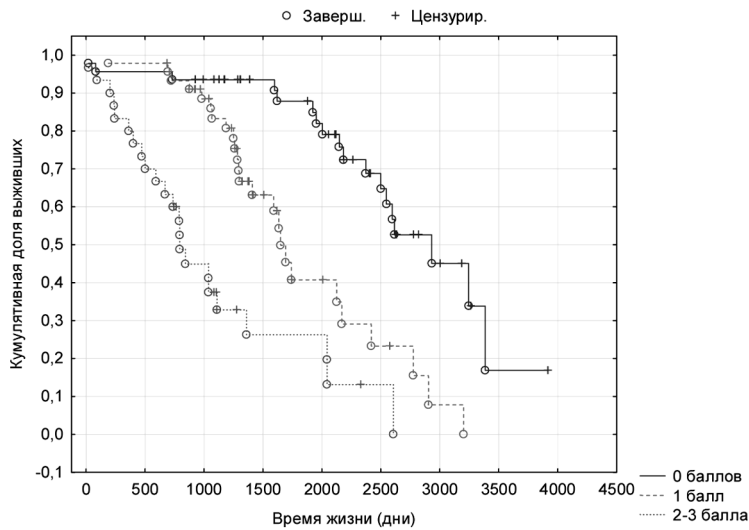


Рис. 3. Общая выживаемость больных с ММ старше 65 лет в зависимости от индекса коморбидности Freiburg.

и 26,3 месяцев, соответственно ($p < 0,00000$) (рис. 2).

Следует также отметить, что прогностическое значение индекса коморбидности Freiburg не зависело от возраста больных. Статистически значимые различия медианы ОВ в прогностических группах сохранялись при раздельном анализе выживаемости у больных старше и моложе 65 лет (Me ОВ 51,8, 42 и 24 месяца, для групп 0, 1 и 2-3, соответственно, $p < 0,003$) (рис. 3).

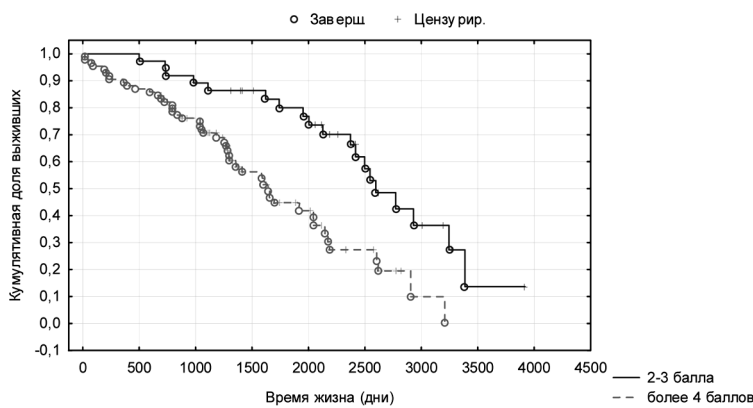


Рис. 4. Общая выживаемость больных с ММ в общей группе в зависимости от групп индекса M. Charlson.

Индекс коморбидности Charlson также указал на статистически значимое различие выживаемости между двумя прогностическими группами 2-3 и ≥ 4 баллов в

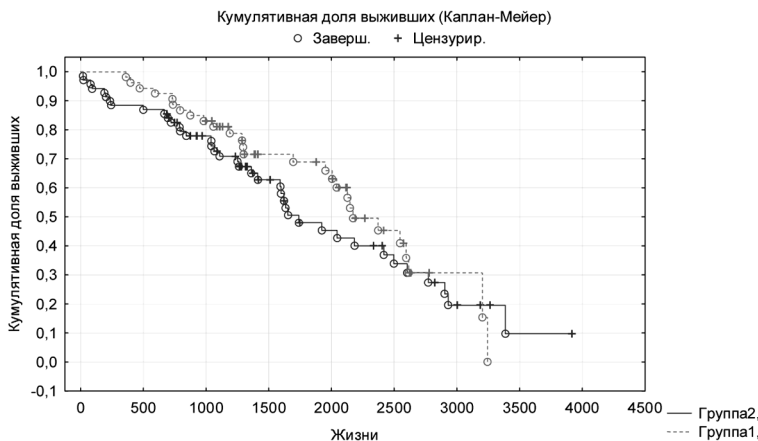


Рис. 5. Общая выживаемость больных с ММ в общей группе в зависимости от групп индекса коморбидности CIRS-G ≤ 6 и > 6 , ($p < 0,991$).

общей группе и при раздельном анализе выживаемости у пациентов старше и моложе 65 лет (медиана ОВ составила 76 и 43 месяца в общей группе ($p < 0,054$); медиана не достигнута и 25 месяцев у больных старше 65 лет, соответственно, $p < 0,004$) (рис. 4).

Анализ выживаемости в зависимости от индекса коморбидности CIRS-G при дискриминирующем значении индекса 6 баллов, которое было использовано для разделения больных на группы благоприятного и негативного прогноза, не показал статистически значимого различия общей выживаемости больных данных прогностических групп (рис. 5).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что наибольшее значение в прогнозировании выживаемости больных с ММ имеют индекс коморбидности Freiburg и M. Charlson, в то время как CIRS-G предсказывает прогноз только при значении индекса 3 и 10 баллов, поэтому он не может в полной мере использоваться для стратификации больных с ММ на терапевтические группы.

Учитывая, что основной индекс коморбидности CIRS-G, используемый в нашем исследовании для анализа сопутствующей патологии, оказался недостаточным предиктором выживаемости, нами оценивалось влияние отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в состав индексов M. Charlson, Freiburg и CIRS-G, на общую выживаемость больных ММ.

Оценка факторов, влияющих на ОВ, проводилась методом однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Компоненты с $p < 0,05$ в однофакторном анализе, были в последующем включены в многофакторный анализ.

Результаты исследования показали, что в однофакторном анализе все факторы, составляющие индекс коморбидности Freiburg, такие как СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (HR – 1,910 (95% ДИ 1,217-3,415) $p < 0,014$), общее состояние по шкале Карновского ≤ 70 (HR – 1,863 (95% ДИ 1,267-2,845) $p < 0,003$), умеренная или тяжелая обструктивная болезнь легких (HR – 1,845 (95% ДИ 1,165-3,235) $p < 0,004$), показали существенное влияние на ОВ больных с ММ. Следует также отметить, что неблагоприятное статистически значимое влияние данных факторов на ОВ сохранилось и при проведении многофакторного анализа (соматический статус по шкале Карновского (HR – 1,644 (95% ДИ 1,165-2,956) $p < 0,008$; СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² (HR – 2,255 (95% ДИ 1,856-2,867) $p < 0,003$); умеренная или тяжелая ХОБЛ (HR – 2,105 (95% ДИ 1,140-2,980) $p < 0,021$), что подтверждает высокое прогностическое значение индекса Freiburg, показанное в международных исследованиях и в когорте больных из реальной клинической практики.

При анализе отдельных сопутствующих заболеваний, входящих в индексы коморбидности M. Charlson и CIRS-G, статистически значимое влияние на общую выживаемость больных с ММ было показано только для нарушений ритма и проводимости (HR – 1,580 (95% ДИ 1,140-2,190) $p < 0,003$), хронического панкреатита (HR – 2,210 (95% ДИ 1,332-7,760) $p < 0,013$) и эндокринных заболеваний, а именно – конституционального ожирения (HR – 1,783 (95% ДИ 1,182-3,205) $p < 0,042$).

Значительное влияние на ОВ было также показано для высокой группы риска индексов коморбидности M. Charlson (HR – 1,375 (95% ДИ 0,851-2,210), $p < 0,035$) и Freiburg (HR – 3,771 (95% ДИ 1,722-8,320), $p < 0,001$).

После проведения многофакторного анализа неблагоприятное статистически значимое влияние на ОВ сохранилось только для нарушений ритма и проводимости (HR – 1,450 (95% ДИ 1,150-1,790) $p < 0,004$), хронического панкреатита (HR – 2,76 (95% ДИ 1,752-4,550) $p < 0,002$), ожирения (HR – 1,864 (95% ДИ 1,905-2,345) $p < 0,051$), стадий по ISS (HR – 1,849 (95% ДИ 1,166-3,778) $p < 0,008$) и индекса коморбидности Fraiburg (HR – 3,870 (95% ДИ 1,855-7,420), $p < 0,003$).

Таким образом, анализ полученных данных показал, что коморбидность и индексы коморбидности имеют значение в прогнозировании ОВ у пациентов с ММ.

Регрессионный анализ Кокса, оценивающий влияние изучаемых факторов на возникновение события, показал, что нарушение ритма и проводимости, хронический панкреатит, ожирение, умеренная или тяжелая ХОБЛ, почечная недостаточность, а также соматический статус по шкале Карновского ≤ 70 , являются существенными факторами, влияющими на ОВ у больных с ММ.

В отличие от вышеописанных факторов, возраст больных (HR – 0,934 (95% ДИ 0,720-1,256), $p < 0,453$) и гендерная принадлежность (HR – 0,92 (95% ДИ 0,61-1,93), $p < 0,520$, соответственно), в нашем исследовании не имели самостоятельного влияния на показатель общей выживаемости больных с ММ, что указывает на возможность, при отсутствии сопутствующих заболеваний и факторов, статистически значимо влияющих на выживаемость, использовать у пожилых больных низкой группы риска стандартные курсы ХТ без редукции дозы и кратности введения препаратов.

Оценка влияния известных индексов коморбидности на общую выживаемость больных с ММ показала, что наибольшее значение в прогнозировании выживаемости имеет индекс Fraiburg. Учитывая, что все три фактора, составляющих индекс Fraiburg (умеренная или тяжелая ХОБЛ, почечная недостаточность (СКФ ≤ 30 мл/мин/м²), индекс Карновского $\leq 70\%$), продемонстрировали статистически значимое влияние на выживаемость в одно- и многофакторном анализе Кокса, он показал большую, по сравнению с индексом M. Charlson, способность разделять больных с ММ на 3 прогностические группы (низкого, умеренного и высокого риска) в зависимости от показателя общей выживаемости ($p < 0,00000$ по сравнению с $p < 0,054$ для индекса M. Charlson).

В отличие от индекса Fraiburg, индекс коморбидности M. Charlson оказался в нашем исследовании более субъективным. Среди входящих в него 19 сопутствующих заболеваний, только 2 (почечная недостаточность и умеренная или тяжелая ХОБЛ) в одно- и многофак-

торном анализе Кокса имели существенное влияние на показатель общей выживаемости. Возможно эти особенности определяют большую предсказуемость индекса Fraiburg по сравнению с M. Charlson.

Также следует отметить тот факт, что индекс Fraiburg достаточно прост в применении, так как состоит из 3 факторов, каждый из которых дает 1 балл. Таким образом, подсчет индекса коморбидности Fraiburg является простым суммированием этих трех факторов. В противоположность этому, индекс коморбидности M. Charlson состоит из 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается в зависимости от степени его тяжести от 1 до 6 баллов, к полученной цифре добавляется дополнительный балл в зависимости от возраста больного, что усложняет процесс его применения в реальной клинической практике.

CIRS-G в нашем исследовании также, как и индекс M. Charlson и Fraiburg, продемонстрировал неблагоприятное значение коморбидности. Однако ввиду того, что он учитывает множество категорий [14], из которых в нашем исследовании только ХОБЛ (умеренная/тяжелая), нарушение ритма и проводимости и ожирения имели статистически значимое влияние на прогнозирование ОВ, то его дискриминирующая способность проявляется только при очень низких или очень высоких значениях, частота которых в выборке представлена небольшими группами. Следует также отметить, что использование в качестве порогового значения CIRS-G 6 баллов в нашем исследовании не показало прогностического значения, по сравнению с данными клинических исследований.

Таким образом, оценка коморбидности у больных с ММ, независимо от возраста, может являться полезным инструментом для стратификации больных на стандартные или интенсивные протоколы терапии с целью минимизации осложнений лечения и улучшения прогноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за представление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 16.03.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология 2016. Т. 61. №1. Прил. 2. С.1-24.
2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders // Best Pract Res Clin Haematol. 2007. Vol. 20. №4. P.637-664. DOI:10.1016/j.beha.2007.08.001.
3. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study // Blood. 2010. Vol. 116. №25. P.5501-5506. DOI: 10.1182/ blood-2010-07-298760.
4. Crusoe Ede Q., da Silva A.M., Agareno J., et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child // Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015. Vol. 15. №1. P.e31-e3. DOI: 10.1016/j.clml.2014.08.004.
5. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.
6. Brenner H., Gondas A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // Blood. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.

7. Schaapveld M., Visser O., Siesling S., et al. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 // Eur J Cancer. 2010. Vol. 46. №1. P.160-169.
8. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // Blood. 2008. Vol. 111. №5. P.2516-2520.
9. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010.
10. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.
11. Brenner H., Gondas A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // Blood. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.
12. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label,

phase 3 trial // *The Lancet*. 2010. Vol. 376. №9747. P.1164-1174. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

13. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview // *Cancer*. 1997. Vol. 80. №7. P.1273-1283. DOI: 10.1002/(sici)10970142(19971001)80:7<1273::aid-cncr13>3.0.co;2-4.

14. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M., et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score // *Blood Cancer J*. 2011. Vol. 1. №9. P.e35.

15. Sung Min Kim, Moon Jin Kim, Hyun Ae Jung, et al. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P.437852.

16. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // *J. Epidemiol Community Health*. 2010. Vol. 64. №12. P.1036-1042.

17. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT // *Blood*. 2005. Vol. 106. P.2912-2919.

18. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis*. 1987. Vol. 40. P.373-383.

19. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *J Chronic Dis*. 1974. Vol. 27. P.387-404.

20. Satariano W.A., Ragland D.R. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 120. P.104-110.

21. Miller M., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). May 1991. Available from: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf. (accessed 12.04.2016).

REFERENCES

1. Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma // *Gematologiya i transfuziologiy = Hematology and Transfusiology*. 2016. Vol. 61 (1, Suppl. 2). P.1-24 (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.

2. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Epidemiology of the plasma-cell disorders // *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007. Vol. 20. №4. P.637-664. DOI:10.1016/j.beha.2007.08.001.

3. Waxman A.J., Mink P.J., Devesa S.S., et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study // *Blood*. 2010. Vol. 116. №25. P.5501-5506. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298760.

4. Crusoe Ede Q, da Silva A.M., Agareno J., et al. Multiple myeloma: a rare case in an 8-year-old child // *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015. Vol. 15. №1. P.e31-e3. DOI: 10.1016/j.clml.2014.08.004.

5. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.

6. Brenner H., Gondos A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // *Blood*. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.

7. Schaapveld M., Visser O., Siesling S., et al. Improved survival among younger but not among older patients with multiple myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 // *Eur J Cancer*. 2010. Vol. 46. №1. P.160-169.

8. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // *Blood*. 2008. Vol. 111. №5. P.2516-2520.

9. Altekruse S.F., Kosary C.L., Krapcho M., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER Web site 2010.

10. Kristinsson S.Y., Landgren O., Dickman P.W., et al. Patterns of survival in multiple myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. // *J Clin Oncol*. 2007. Vol. 25. №15. P.1993-1999.

11. Brenner H., Gondos A., Pulte D. Recent major improvements in long-term survival of younger patients with multiple myeloma // *Blood*. 2008. Vol. 111. №5. P.2521-2526.

12. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial // *The Lancet*. 2010. Vol. 376. №9747. P.1164-1174. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

13. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview // *Cancer*. 1997. Vol. 80. №7. P.1273-1283. DOI: 10.1002/(sici)10970142(19971001)80:7<1273::aid-cncr13>3.0.co;2-4.

14. Kleber M., Ihorst G., Terhorst M., et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score // *Blood Cancer J*. 2011. Vol. 1. №9. P.e35.

15. Sung Min Kim, Moon Jin Kim, Hyun Ae Jung, et al. Comparison of the Freiburg and Charlson Comorbidity Indices in Predicting Overall Survival in Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma // *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P.437852.

16. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // *J. Epidemiol Community Health*. 2010. Vol. 64. №12. P.1036-1042.

17. Sorrow M.L., Maris M.B., Storb R., et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT // *Blood*. 2005. Vol. 106. P.2912-2919.

18. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chronic Dis*. 1987. Vol. 40. P.373-383.

19. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *J Chronic Dis*. 1974. Vol. 27. P.387-404.

20. Satariano W.A., Ragland D.R. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer // *Ann Intern Med*. 1994. Vol. 120. P.104-110.

21. Miller M., Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). May 1991. Available from: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf. (accessed 12.04.2016).

Информация об авторах:

Скворцова Наталия Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, 630091 г. Новосибирск, Красный Проспект, 52, e-mail: nata_sk78@mail.ru; Пospelova Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; Ковынев Игорь Борисович – д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; Нечунаева Ирина Николаевна – к.м.н., зав. отделением гематологии муниципальной клинической больницы №2, городской гематологический центр

Information About the Authors:

Skvortsova Natalia – candidate of medical sciences, assistant of the chair for therapy, hematology and transfusiology Novosibirsk State Medical University, 630091 Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52, e-mail: nata_sk78@mail.ru; Pospelova Tatiana – doctor of medical sciences, professor, head of the department of therapy, hematology and transfusiology Novosibirsk State Medical University; Kovynev Igor – doctor of medical sciences, professor of the chair for therapy, hematology and transfusiology Novosibirsk State Medical University; Nechnaeva Irina – candidate of medical sciences, head of the department of hematology of Municipal Clinical Hospital № 2.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШИРИНОВА Ф.В., ФАРАДЖЕВА Н.А., МАМЕДОВ П.С. – 2018
УДК: [616.24-002-022-06:616.24-002.5]-057.36

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Ширинова Ф.В.¹, Фараджева Н.А.², Мамедов П.С.³

¹Центральный Военный Госпиталь Республики Азербайджан;

²Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева;

³Министерство обороны Азербайджанской Республики)

Резюме. С целью выявления факторов риска развития заболевания и их особенностей у военнослужащих с внебольничной пневмонией (ВП) проанализирована медицинская документация. Всего проанализировано 627 историй болезней: 1-я группа – 517 больных военнослужащих Вооружённых Сил Азербайджана (273 человека – стационарных и 240 – амбулаторных); 2-я группа – 110 гражданских пациентов. Группы представлены мужчинами, сопоставимыми по возрасту ($p>0,05$). Характерными факторами риска внебольничной пневмонии у военнослужащих были переохлаждения, низкие адаптационные возможности организма, фактор многодетности, с низким и ниже среднего социальным уровнем жизни (59,6% и 31,8% соответственно группам, $p<0,01$), сельский (деревенский) регион проживания, частые респираторные инфекции и фактор курения в анамнезе. Пик заболеваемости ВП с существенным превалированием у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами приходился на возраст 18-22 года (80% и 62% случаев соответственно, $p<0,01$). У военнослужащих первых 6 месяцев службы отмечались резко сниженные функциональные возможности организма с низкой степенью адаптации (АП $4,1\pm 0,07$ и $3,8\pm 0,05$ балла соответственно срокам), что способствовало трудной и длительной адаптации к военно-полевому и казарменным условиям и являлось стрессовым фактором риска ВП. Наиболее часто ВП отмечалась у военнослужащих во втором триместре военной службы – 36,4%, т.е. в сроки от 3 до 6 месяцев от начала службы.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, военнослужащие, факторы риска.

THE IMPACT OF SOME CLINICAL AND ANAMNESTIC INDICATORS ON THE FORMATION AND CHARACTERISTICS OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN MILITARY PERSONNEL

Shirinova F.V.¹, Faradzheva N.A.², Mamedov P.S.³

¹Azerbaijan Central Military Hospital;

²A. Aliyev's Azerbaijan State Institute for Medical Advanced Studies;

³Ministry of Defense of the Republic of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan)

Summary. In order to identify risk factors for the development of the disease and their characteristics in military personnel with community-acquired pneumonia (CAP), medical documentation was analyzed. A total of 627 case histories were analyzed: Group 1 – 517 sick servicemen of the Armed Forces of Azerbaijan (273 people were stationary and 240 were outpatients); Group 2 – 110 civilian patients. The groups are represented by men comparable in age ($p>0,05$). Characteristic risk factors for CAP among military personnel were hypothermia, low adaptation capabilities of the organism, the factor of having many children, with low and below average social standards of living (59,6% and 31,8%, respectively, groups, $p<0,01$), rural (village) region of residence, frequent respiratory infections, and a history of smoking. The peak of the incidence of CAP with a significant prevalence among military personnel compared to civilians was at the age of 18-22 years (80% and 62% of cases, respectively, $p<0,01$). The military personnel of the first 6 months of service showed sharply reduced functional capabilities of the organism with a low degree of adaptation (AP $4,1\pm 0,07$ and $3,8\pm 0,05$ points, respectively, periods), which contributed to a difficult and long-term adaptation to the military field and barracks conditions and was a stressful risk factor for VP. The most frequent community-acquired pneumonia was observed in servicemen in the second trimester of military service – 36.4%, i.e. in terms from 3 to 6 months from the beginning of the service.

Key words: community-acquired pneumonia; military personnel; risk factors.

Внебольничная пневмония (ВП) занимает особое место среди внутренних болезней. Интерес и внимание к ней не ослабевает в течение последних десятилетий. Это обусловлено высоким и не имеющим тенденции к снижению уровнем заболеваемости среди разных возрастных групп и контингентов населения, особенно в организованных коллективах. Среди последних особое место занимают воинские части и подразделения [2].

На современном этапе ВП является ведущей соматической патологией у военнослужащих. Снижение уровня заболеваемости личного состава Вооружённых Сил – важнейшая задача, от которой зависит боевая готовность и военная безопасность государства. Ряд исследователей считает, что показатель истинной заболеваемо-

сти в настоящее время составляла 40 на 100 000 человек населения [4,8,11]. В 2000-2003 годах, по данным ежегодных отчетов медицинской службы Министерства Обороны Российской Федерации, заболеваемость ВП у военнослужащих по призыву составляла 30-40% [3,10]. Главной причиной госпитализации личного состава ВС стран Западной Европы являлась ВП. В 2005 году заболеваемость ВП составила 45% – среди рядового состава, 4,7% – среди офицерского состава, 10-15% – среди гражданского населения [9,10].

Особенности клинического течения ВП у военнослужащих срочной службы изучены во многих странах [6,7,9,10]. Эпидемические вспышки ОРВИ в закрытых воинских коллективах, большая скученность людей,

возможность перекрестного инфицирования, влияние экстремальных факторов полевых условий, напряженные психологические ситуации в приграничных воинских частях, ведут к значительному ослаблению и истощению защитных сил организма. В результате этого, основные клинические формы пневмоний у военнослужащих развиваются чаще, протекают дольше и более тяжело, возрастает число осложнений [3,8,9,10].

Наибольшие показатели заболеваемости ВП регистрируются в учебных центрах среди военнослужащих-новобранцев в период формирования воинских коллективов [10].

Цель исследования: на основании анамнестических данных и некоторых клинических параметров выявить факторы риска и их особенности у военнослужащих с ВП.

Материалы и методы

Материалом исследования были истории болезни военнослужащих и гражданского населения с диагнозом ВП. Материал набирался на базе Центрального военного госпиталя (ЦВГ), в стационарном и поликлиническом отделениях Министерства Обороны, а также в пульмонологическом отделении Республиканской клинической больницы им. академика Мир-Касимова г. Баку Минздрава Азербайджанской Республики.

Основным методом исследования был ретроспективный анализ архивного материала – историй болезней больных с ВП, находившихся на стационарном (273 человек) и амбулаторном лечении (240 человек) ЦВГ. Всего было отобрано 513 историй болезни за период с 2013 по 2017 гг., которые составили основную – I группу. Контрольной группой стали истории болезни гражданского населения аналогичного возраста и пола (мужчины), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении РКБ г. Баку за тот же период – II группа).

Все участники исследования предварительно выразили письменное добровольное информированное согласие на возможность использования их обезличенных данных для научного исследования. Строго соблюдались этические и правовые аспекты организации данного научного исследования.

Из общего числа военнослужащих 502 – были рядовые и 11 – прапорщики. Помимо этого по сроку службы до момента заболевания все больные были разделены на соответствующие группы: 2-3, 3-6, 6-18 и 18-24 месяца от начала службы. Все больные по возрасту были распределены на группы: 18-22 года, 23-27, и 27-30 лет. Обращали внимание на частоту обращения по поводу ВП, а также на сроки госпитализации от начала болезни. Госпитализацию до 3-х суток считали ранней своевременной, от 3 до 7 суток отсроченной, а более 7 суток – поздней.

Наиболее информативными данными из историй болезни были анамнестические сведения из истории жизни, касающиеся предполагаемых факторов риска, такие как наличие вредных привычек (особенно курение сигарет), периодические физические и психические перегрузки, хроническое адаптационное перенапряжение, частое переохлаждение, частые простудные заболевания (грипп и ОРВИ) как до службы, так за период от ее начала, жилищно-бытовые и социальные условия, состояние питания, уровень образования (среднее, высшее, оконченное, неоконченное), наличие полиморбидности, отягощенный семейный анамнез относительно хронической специфической и неспецифической бронхолегочной патологии, наличие факторов многодетности в семье и урбанизации (городской или сельский житель).

Состояние питания оценивали по формуле: ИМТ =

масса тела (кг)/рост (м²) (индекс Кетле), ИМТ – индекс массы тела. Нормальная масса тела – 18,5-24,9 кг/м². ИМТ <18,5 – дефицит массы тела (риск заболеваний в т.ч. инфекционных), 25,5-29,9 – избыточная масса тела, 30,0 и более – соответствующие степени ожирения.

Уровень адаптации организма оценивалась на основании адаптационного показателя (АП) по формуле Р.М. Баевского и соавт. [1]. $АП = 0,011 ЧП + 0,014 САД + 0,008 ДАД + 0,009 МТ - 0,009 Р + 0,014 В - 0,27$, где ЧП – частота пульса; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; МТ – масса тела; Р – рост; В – возраст. АП меньше 2,25 балла расценивался как умеренное напряжение адаптационных механизмов и внутренних резервов организма, АП до 3 баллов – неудовлетворительная адаптация, а выше 3 баллов как низкая степень адаптации на грани срыва ее механизмов.

Распределение было оценено как нормальное по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись в виде абсолютных и относительных величин, средних (М) и их стандартных ошибок (SD). Статистическая обработка материала проводилась методом вариационной статистики с использованием z-критерия. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты распределения военнослужащих по воинским званиям показало, что в большинстве случаев, т.е. 502 (97,8%) больных ВП болели рядовые срочной службы. Заболеваемость, в зависимости от сроков на-

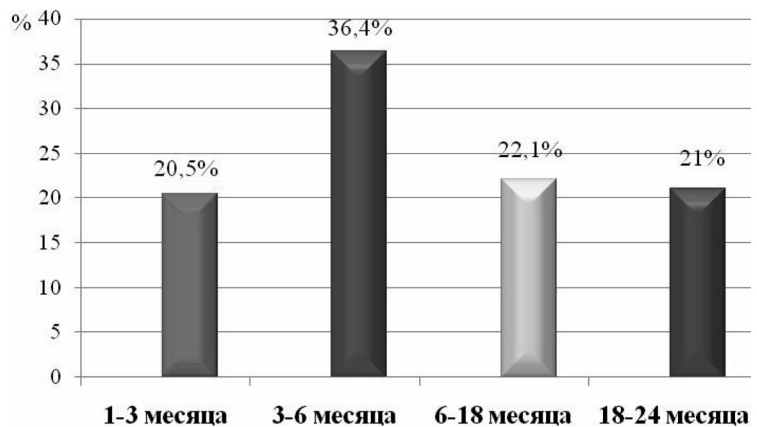


Рис. 1. Частота случаев ВП в зависимости от срока службы.

чала службы, была распределена следующим образом: в 1-е 3 месяца службы – 105 (20,5%) больных, 3-6 мес. – 186 (36,4%), 6-18 мес. – 113 (22,1%) и 18-24 мес. – 109 (21%) больных. Таким образом, наиболее часто болели ВП военнослужащие срочной службы во втором триместре военной службы – 36,4%, т.е. в сроки от 3 до 6 месяцев (рис. 1).

Результаты распределения больных на группы по возрасту выявили, что в возрасте 18-22 года было – 410 (80%) больных в I группе и 68 (62%) во II; 23-27 лет – 82 (16%) в I группе и 27 (25%) во II; 27-30 лет – 21 (4%) больной в I-ой и 15 (13%) во II группе. Отсюда можно заключить, что пик заболеваемости со статистически значимым превалированием у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами приходился на возраст 18-22 года (80% и 62% соответственно, $p < 0,01$) (рис. 2).

Частота обращения в течение 1 года службы у военнослужащих и за последний год перед обращением у гражданских лиц выявил следующее. Впервые заболевших с ВП было – в I группе 85%, во II – 83%; повторные ВП в I группе – 14%, во II – 10%; у 1% больных I и 0,7% больных II группы были зарегистрированы 3 случая болезни (рис. 3).

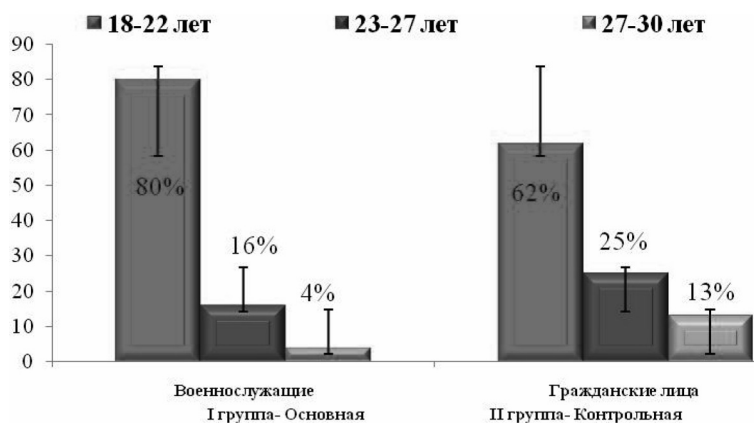


Рис. 2. Частота встречаемости ВП в группах в зависимости от возраста.

По срокам госпитализации своевременное обращение до 3-х суток отмечено у 54% больных I и 58% – II группы; от 3 до 7 суток – 34% – в I и 32% – во II группе; госпитализация после 7-х суток от начала болезни –

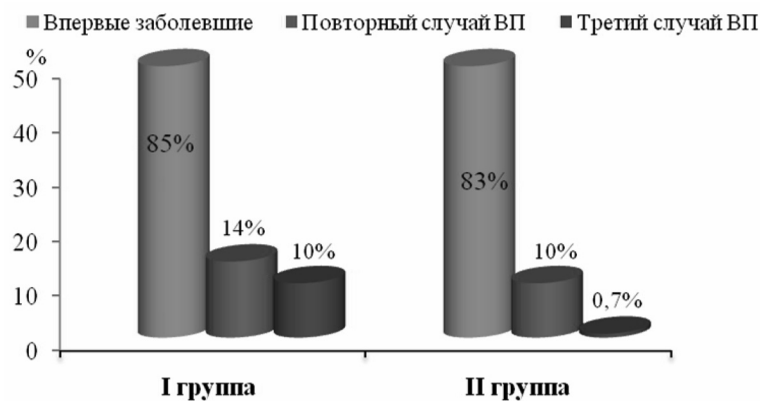


Рис. 3. Кратность обращения по поводу ВП в группах.

12% в I и 10% – во II группе. Из представленных данных следует, что по поводу болезни своевременно обратились лица гражданского населения (58%) в отличие от военнослужащих (54%) ($p < 0,1$) (рис. 4).

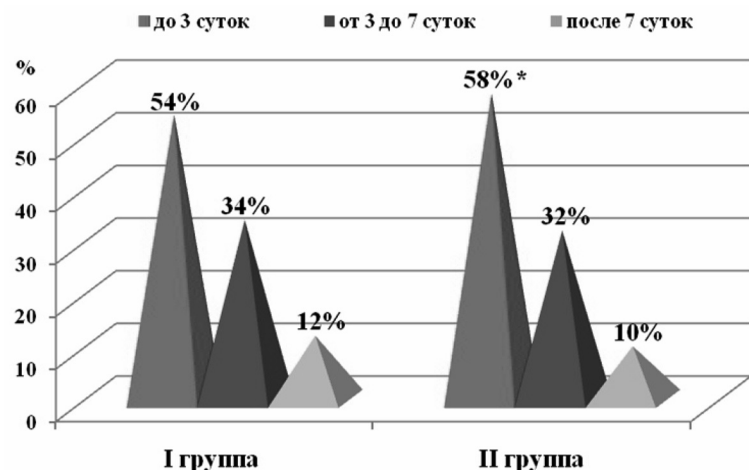


Рис. 4. Сроки госпитализации в группах от начала болезни.

В I группе у 26,9% (138 больных), а во II группе – у 35,4% (39 больных) отмечался фактор курения сигарет со стажем курения более 1 года по 1 пачке в день. Средний стаж курения в I группе составил $3,7 \pm 1,1$ года, во II группе – $5,5 \pm 1,7$ лет.

В основной группе больных из многодетных семей с

низким и ниже среднего социально-бытовым уровнем жизни было 59,6% (306 больных), а в контрольной группе – 31,8% (35 больных). В I группе выходцев из периферии, родившихся и проживающих до призыва в армию в отдаленных от города населенных пунктах, селах и деревнях было 69,9% (359 больных), а в контрольной группе – 40,9% (45 больных).

Из общего количества больных с ИМТ < 18,5 кг/м² были 8% (41 больной) из I группы, и 4,5% (5 больных) из II группы; 18,5-19,0 кг/м² (пониженное питание) – 14,62% (75 больных) – из I и 11,8% (13 больных) – из II группы, ИМТ до 25 кг/м² (нормальная масса тела) – у 69% (354 больных) из I и 73,6% (81 больной) – из II группы, ИМТ 25,5-29,9 кг/м² (избыточная масса тела) – у 7% (36 больных) из I и 10% (11 больных) из II группы, и наконец, ИМТ > 29,9 кг/м² выявлено у 1,36% (7 больных) из I, а во II группе аналогичных больных не оказалось.

Средние значения АП в I группе больных составил: у рядовых до 3-х месяцев службы – $4,1 \pm 0,07$ балла, от 3 до 6 месяцев – $3,8 \pm 0,05$ балла, 6-18 месяцев – $3,2 \pm 0,04$ балла, 18-24 месяца – $2,4 \pm 0,04$ балла.

Следовательно, у военнослужащих первых 6 месяцев службы отмечалось резко сниженные функциональные возможности с низкой степенью адаптации ($3,8 \pm 0,05$ и $3,2 \pm 0,04$ соответственно срокам), что способствовало трудной адаптацией к военно-полевым и казарменным условиям и положительно коррелировало с частотой случаев ВП и тяжестью ее течения в эти сроки службы.

Таким образом, характерными особенностями факторов риска ВП у военнослужащих были переохлаждения, низкие адаптационные возможности организма (высокий АП), фактор многодетности, с низким и ниже среднего социальным уровнем жизни (59,6% и 31,8% соответственно группам, $p < 0,01$), сельский (деревенский) регион проживания, частые респираторные инфекции и фактор курения в анамнезе. Пик заболеваемости ВП с существенным преувеличением у военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами приходился на возраст 18-22 года (80% и 62% случаев соответственно, $p < 0,01$). У военнослужащих первых 6 месяцев службы отмечались резко сниженные функциональные возможности организма с низкой степенью адаптации (АП $4,1 \pm 0,07$ и $3,8 \pm 0,05$ балла соответственно срокам), что способствовало трудной и длительной адаптации к военно-полевым и казарменным условиям и являлось стрессовым фактором риска ВП. Наиболее часто ВП отмечалась у военнослужащих во втором триместре военной службы – 36,4%, т.е. в сроки от 3 до 6 месяцев от начала службы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе измерения адаптационного потенциала // Здравоохранение Российской Федерации. 1987. №8. С.6-10.
2. Белогоров С.Б., Долгих В.В., Смирнов Е.Л. и др. Анализ состояния здоровья юношей Иркутской области допризывного возраста // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 92. №1. С.108-110.
3. Казанцев В.А. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 112 с.
4. Кучмин А.Н., Резван В.В., Шевелёв А.А. и др. Особенности иммунного статуса у военнослужащих, заболевших внебольничной пневмонией в период боевых действий // Военно-медицинский журнал. 2010. Т. 331. №7. С.12-18.
5. Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ: методические указания. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2010. 66 с.
6. Мустафакулова Н.И., Ахмедова Д.С., Меликова Т.И. Особенности факторов риска, клинического течения и терапии затяжных пневмоний в Республике Таджикистан // Вестник Авиценны. 2013. №3. С.40-45.
7. Мустафакулова Н.И., Ахмедова Д.С., Меликова Т.И. Анализ частоты встречаемости и факторов риска внебольничной пневмонии у военнослужащих в Республике Таджикистан // Вестник Авиценны. 2014. №2. С.93-97.
8. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Диагностика и антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336. №4. С.16-25.
9. Харитонов М.А., Андреев В.А., Оболенская Т.И. Пневмонии // Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С.430-458.
10. Харитонов М.А., Николаев А.В., Богомолов А.Б., Татаркин А.А. Внебольничная пневмония у военнослужащих в условиях локальных вооруженных конфликтов // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012. №1-2. С.133.
11. Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12. №3. С.186-226.

REFERENCES

1. Baevsky R.M., Berseneva A.P. Evaluation of the effectiveness of preventive measures based on the measurement of adaptive capacity // Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii. 1987. №8. P.6-10. (in Russian)
2. Belogorov S.B., Dolgikh V.V., Smirnov E.L., et al. Analysis of the health status of young men of the Irkutsk region of pre-draft age // Siberian Medical Journal (Irkutsk) = Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). 2010. Vol. 92. №1. P.108-110. (in Russian)
3. Kazantsev V.A. Community-acquired pneumonia. Moscow: GEOTAR-Media, 2016, 112 p. (in Russian)
4. Kuchmin A.N., Rezvan V.V., Shevelev A.A., et al. Features of the immune status of the military, sick with community-acquired pneumonia in the period of hostilities // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2010. Vol. 331. №7. P.12-18. (in Russian)
5. Kuchmin A.N., Akimkin V.G., Sinopalnikov A.I. Diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in the military of the Ministry of Defense of the Russian Federation: guidelines. Moscow: GVKG them. N.N. Burdenko, 2010. 66 p. (in Russian)
6. Mustafakulova N.I., Akhmedova D.S., Melikova T.I. Features of risk factors, clinical course and treatment of prolonged pneumonia in the Republic of Tajikistan // Vestnik Avitsenny. 2013. №3. P.40-45. (in Russian)
7. Mustafakulova N.I., Akhmedova D.S., Melikova T.I. Analysis of the frequency of occurrence and risk factors of community-acquired pneumonia in military personnel in the Republic of Tajikistan // Vestnik Avitsenny. 2014. №2. P.93-97. (in Russian)
8. Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Diagnosis and antibiotic therapy of severe community-acquired pneumonia // Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2015. Vol. 336. №4. P.16-25. (in Russian)
9. Kharitonov M.A., Andreev V.A., Obolenskaya T.I. Pneumonia. // Medical laboratory diagnostics: programs and algorithms: A guide for doctors. Moscow: GOETAR-Media, 2014. P.430-458. (in Russian)
10. Kharitonov M.A., Nikolaev A.V., Bogomolov A.B., Tatarkin A.A. Community-acquired pneumonia in military personnel in the context of local armed conflicts // Zdorov'ye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2012. №1-2. P.133. (in Russian)
11. Chuchalin A.G., et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention // Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2010. Vol. 12. №3. P.186-226. (in Russian)

Информация об авторах:

Ширинова Фидан Василий гызы – старший лейтенант, врач поликлинического отделения Центрального военного госпиталя; Фараджева Натаван Алыш гызы – д.м.н., профессор Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева; Мамедов Парвиз Сохраб оглы – доктор философии по медицине, полковник-лейтенант Министерства обороны Азербайджанской Республики.

Information About the Authors:

Shirinova Fidan Vasily gyzy – senior lieutenant, doctor of the outpatient department of the Central Military Hospital; Faradzheva Natavan Alysh gyzy – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the Azerbaijan State Institute of Postgraduate Medical Education named after A. Aliyev; Mamedov Parviz Sohrab oglu – MD, PhD (Medicine), colonel-lieutenant of the Ministry of Defense of the Azerbaijan Republic.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ГАВРИЛЕНКО А.А., БРЕГЕЛЬ А.И., ЛИХАНОВ А.А., ПЕТРОВА Н.Л. – 2018
УДК: 616.33-003.747.81-07-089

ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ТРИХОБЕЗОАРА ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННОГО ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛУДОЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

Гавриленко А.А.¹, Брегель А.И.^{1,2}, Лиханов А.А.¹, Петрова Н.Л.¹

¹Иркутская городская клиническая больница №1;

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Представлено редкое клиническое наблюдение диагностики и неоперативного лечения трихобезоара желудка значительных размеров у беременной пациентки 20-ти лет с обтурационной желудочной непроходимостью. Часть трихобезоара извлечена при эндоскопии под внутривенным анестезиологическим сопровождением с ликвидацией желудочной непроходимости. Остатки безоара эвакуировались естественным путем после промывания желудка через назогастральный зонд.

Ключевые слова: трихобезоар; удаление трихобезоара; инородные тела; осложнение трихобезоара.

ENDOSCOPIC REMOVAL OF THE TRICHOBEZOAR OF STOMACH, COMPLICATED BY OBTURATIVE GASTRIC OBSTRUCTION

Gavrilenko A.A.¹, Bregel A.I.^{1,2}, Likhanov A.A.¹, Petrova N.L.¹

¹Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. A rare clinical case of diagnosis and nonoperative treatment of big trichobezoar in the pregnant patient of 20 years old with obstructive gastric obstruction has been presented. A part of trichobezoar was extracted during endoscopic investigation under intravenous anesthesia with the elimination of gastric obstruction. The remains of the bezoar were evacuated naturally after washing the stomach through a nasogastric tube.

Key words: trichobezoar; foreign body; complication of bezoar; removal of trichobezoar.

Безоар – это инородное тело, образующееся в желудке и кишечнике из непереваренных веществ [6].

Количество и размеры безоаров различны в зависимости от количества, характера употребляемой пищи, а также состояния моторной и секреторной функции пищеварительной системы. Время формирования безоаров может составлять от нескольких дней до нескольких лет.

В зависимости от состава основного вещества, существуют различные виды безоаров. Наиболее часто встречаются фитобезоары – непереваренная пища растительного происхождения и трихобезоары – проглоченные волосы у лиц, имеющих привычку покусывать и глотать кончики волос. Трихобезоары чаще встречаются у женщин. В литературе описаны и другие виды безоаров, состоящие из разных веществ [2;3;4;5;8;9].

Выраженность клинической картины заболевания зависит от размеров трихобезоара. Редко безоары желудка протекают бессимптомно [1].

Распознавание безоара основано на анамнезе и наличии плотного объемного образования в проекции желудка. Окончательный диагноз устанавливается ультразвуковым, рентгенологическим и эндоскопическим методами исследования.

В литературе описано удаление трихобезоара желудка без хирургического вмешательства [7], однако в подавляющем большинстве случаев бывает необходимо оперативное лечение.

В связи с редкостью наблюдаемой патологии и успешным извлечением трихобезоара при эндоскопии приводим наше клиническое наблюдение.

Больная Л., 20 лет, самостоятельно обратилась в приёмное отделение 17.11.2017 г. с жалобами на боли в верхних отделах живота, тошноту и рвоту.

Из анамнеза: пациентка беременна на 9-10-й неделе. Ограничено количество принимаемой пищи в течение 2-х месяцев, имеет привычку грызть и глотать собственные волосы и ногти.

При объективном осмотре астенический тип телосложения. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно. Мышечная система развита слабо. При пальпации живот мягкий, болезненный в эпигастральной области.

Отмечается анемия лёгкой степени (Hb – 97,6 г/л). Ультразвуковое исследование (УЗИ) от 17.11.2017: в полости матки живой плод. Со стороны других органов и систем без патологии.

Предварительный диагноз: «Опухоль желудка?»

Эндоскопическая гнастродуоденоскопия (ЭГДС) от 18.11.2017: визуализировано инородное тело желудка (трихобезоар) мягкой, местами плотной консистенции, занимает просвет от верхней трети тела до привратника (около 16,0 см в длину и 8,0 см в ширину). Просвет привратника полностью обтурирован инородным телом. Произведена попытка удаления инородного тела полиэктомической петлей. Незначительная часть инородного тела была фрагментирована и извлечена. В связи с тем, что размеры инородного тела превышали диаметр просвета пищевода, поведение пациентки оставалось беспокойным, было решено прекратить исследование. Заключение: «Инородное тело желудка (трихобезоар), осложненное обтурацией привратника, частично удалено при исследовании».

Было принято решение повторить попытку эндоскопического удаления инородного тела под в/в анестезиологическим сопровождением.

Пациентка госпитализирована в хирургическое отделение.

ЭГДС 18.11.2017 в 8:50, под внутривенным анестезиологическим сопровождением. Инородное тело желудка (трихобезоар), мягкой, местами плотной консистенции, занимавшее просвет от в/3 тела до привратника (около 16,0 см в длину и 8,0 см в ширину). Просвет привратника полностью обтурирован инородным телом. Произведена частичная фрагментация и извлечение 1/2 инородного тела полиэктомической петлей (рис. 1).



Рис. 1. Удаленная при эндоскопии часть трихобезоара желудка.

После фрагментации и частичного удаления инородное тело значительно уменьшилось в размерах и при повторном введении эндоскопа занимало субкардиальный отдел, верхней и частично средней третьей тела желудка в длину, и одну треть просвета в ширину (около 8,0 см в длину и 4,0 см в ширину), аппарат свободно проходил в двенадцатиперстную кишку (ДПК). Но, так как размеры оставшейся в желудке части инородного тела превышали диаметр пищевода имелся высокий риск вклинения оставшегося инородного тела в просвет пищевода и разрыва его стенок, было решено не форсировать удаление безоара и прекратить исследование. В антральном отделе желудка, ближе к его углу по малой кривизне, имелся дефект слизистой, размером до 0,5 см в диаметре с невыраженным валом воспаления, дно покрыто фибрином. В препилорическом отделе по малой кривизне дефект слизистой, полигональной формы, размерами до 0,8 см в диаметре с невыраженным валом воспаления, дно покрыто фибрином. В верхне-горизонтальной

и нисходящей частях ДПК по верхней и задней стенке два дефекта слизистой, полигональной формы, размерами около 1,7 см в диаметре, с невыраженным валом воспаления, покрытые фибрином. В просвете ДПК желчь, инородное тело не обнаружено. Заключение: «Инородное тело желудка (трихобезоар), удаление половины инородного тела с восстановлением проходимости в луковицу ДПК. Острые язвы (пролежни?) антрального, препилорического отделов желудка, верхне-горизонтального и нисходящего отделов ДПК».

После ЭГДС, пациентке установлен назо-гастральный зонд для промывания желудка водой с целью размягчения трихобезоара и его повторного эндоскопического удаления под анестезиологическим сопровождением.

Консультация гинеколога от 20.11.2017: прогрессирующая беременность – 9 недель.

ЭГДС от 21.11.2017. Инородное тело в желудке и ДПК не обнаружено. Острые язвы (пролежни?) антрального, препилорического отделов желудка, верхне-горизонтального и нисходящего отделов ДПК.

В этой связи выполнена обзорная рентгенография брюшной полости от 21.11.2017: патологии не выявлено. Пациентка оставлена под наблюдение в хирургическом отделении. За время наблюдения симптомов кишечной непроходимости у пациентки не было.

22.11.2017 в 9:00. Трихобезоар эвакуировался естественным путём через прямую кишку.

Пациентка выписана из стационара. Рекомендовано лечение у терапевта по месту жительства. Наблюдение гинеколога в женской консультации. Соблюдение диеты.

Диагноз при выписке. Основной: «Инородное тело желудка (трихобезоар). Беременность 9 недель».

Осложнение: «Обтурационная желудочная непроходимость, острые язвы желудка, ДПК».

Сопутствующий: «Анемия легкой степени тяжести неуточненного генеза».

Таким образом, благодаря мягкой консистенции обнаруженного при гастроскопии трихобезоара, осложненного обтурационной желудочной непроходимостью, нам удалось, не прибегая к хирургическому вмешательству, удалить часть трихобезоара во время эндоскопии, ликвидировав желудочную непроходимость. Последующее промывание желудка через назогастральный зонд позволило эвакуироваться недостаточно сформированному трихобезоару желудка естественным путем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебуришвили А.Г., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Инородные тела желудочно-кишечного тракта: Учебно-методическое пособие для врачей-интернов, клинических ординаторов, хирургов и эндоскопистов. Волгоград: Волжский ГМУ, 2007.
2. Базимов У.А., Дусмуратов А.М., Аджибаев А.А. Шеллакобезоар желудка // Хирургия. 1990. №12. С.134.
3. Волобуев Н.Н., Мошко Ю.А., Воробец И.М. и др. Безоары желудочно-кишечного тракта // Крымский терапевтический журнал. 2011. №1. С.46-54.
4. Юсупов И.А., Романовский Е.М. Осложненные безоары желудка и кишечника // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. №1. С.144-148.
5. Cremin B.J., Fisher R.M., Stokes N.J., Rabkin J. Four cases of lactobezoar in neonates // Pediatric Radiology. 1974. Vol. 2. №2. P.107-109.
6. Ho T.W., Koh D.C. Small-bowel obstruction secondary to bezoar impaction: a diagnostic dilemma // World Journal of Surgery. 2007. Vol. 31. №5. P.1073-1079.
7. Kadian R.S., Rose J.F., Mann N.S. Gastric Bezoars-Spontaneous Resolution // American Journal of Gastroenterology. 1978. Vol. 70. №1. P.79-82.
8. Mehta H.M., Mehta M.N. Pharmacobezoars: A Rare Entity // American Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 2016. Vol. 3. №3. URL: <http://www.imedpub.com/articles/pharmacobezoars-a-rare-entity.php?aid=18104>

9. Shigekawa Y., Kobayashi Y., Higashiguchi T., et al. Rectal obstruction by a giant pharmacobezoar composed of magnesium

oxide: report of a case // Surgery today. 2010. Vol. 40. №10. P.972-974. DOI: 10.1007/s00595-009-4158-7

REFERENCES

1. Beburishvili A.G., Mandrikov V.V., Akinchits A.N. Foreign bodies of the gastrointestinal tract: A teaching aid for interns, clinical residents, surgeons and endoscopists. Volgograd: Volzhsky State Medical University, 2007. (in Russian)
2. Begimov U.A., Dusmuratov A.M., Adzhibayev A.A. Shellakobezoar stomach // Khirurgia. 1990. №12. P.134. (in Russian)
3. Volobuev N.N., Moshko Y.A., Vorobets I.M., et al. Bezoars of the gastrointestinal tract // Krymskij Terapevticheskij Zhurnal. 2011. №1. P.46-54. (in Russian)
4. Yusupov I.A., Romanovsky E.M. Complicated bezoars of the stomach and intestines // Astrakhanskiy Meditsinskij Zhurnal. 2012. Vol. 7. №1. P.144-148. (in Russian)
5. Cremin B.J., Fisher R.M., Stokes N.J., Rabkin J. Four cases of lactobezoar in neonates // Pediatric Radiology. 1974. Vol. 2. №2. P.107-109.

6. Ho T.W., Koh D.C. Small-bowel obstruction secondary to bezoar impaction: a diagnostic dilemma // World Journal of Surgery. 2007. Vol. 31. №5. P.1073-1079.
7. Kadian R.S., Rose J.F., Mann N.S. Gastric Bezoars-Spontaneous Resolution // American Journal of Gastroenterology. 1978. Vol. 70. №1. P.79-82.
8. Mehta H.M., Mehta M.N. Pharmacobezoars: A Rare Entity // American Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 2016. Vol. 3. №3. URL: <http://www.imedpub.com/articles/pharmacobezoars-a-rare-entity.php?aid=18104>
9. Shigekawa Y., Kobayashi Y., Higashiguchi T., et al. Rectal obstruction by a giant pharmacobezoar composed of magnesium oxide: report of a case // Surgery today. 2010. Vol. 40. №10. P.972-974. DOI: 10.1007/s00595-009-4158-7

Информация об авторах:

Гавриленко Андрей Анатольевич – врач-эндоскопист отделения эндоскопии, e-mail: deran2@mail.ru;
Брегель Александр Иванович – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии, заведующих эндоскопическим отделением, e-mail: bregel-ai@mail.ru; Лиханов Алексей Алексеевич – хирург 2-го хирургического отделения;
Петрова Наталья Леонидовна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии №2, e-mail: nataliapetrova7@mail.ru.

Information About the Authors:

Gavrilenko Andrey – endoscopist of the Department of Endoscopy, e-mail: deran2@mail.ru; Bregel Alexander – MD, PhD, DSc (Medicine), professor of the department of faculty surgery, heads of the endoscopic department, e-mail: bregel-ai@mail.ru;
Likhanov Aleksey – surgeon of the 2nd surgical department; Petrova Natalia Leonidovna – anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 2, e-mail: nataliapetrova7@mail.ru.

© МАШАРИПОВ А.С. – 2018

УДК: 616-036.82/.85

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С.

(Ташкентская Медицинская Академия, Ташкент, Узбекистан)

Резюме. В данной работе описаны непосредственные причины смерти 42 лиц (23 мужчины и 19 женщин) в возрасте от 15 до 72 лет в динамике после получения тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ). Сроки смерти наблюдаемых колебались в промежутке от 12 часов до 1 месяца после получения травмы. Выявлена смена танатогенеза с мозгового на лёгочный и в более поздние сроки на гнойно-септический. Показано значение как мозговых осложнений с развитием вторичных кровоизлияний и дислокации мозга, так и респираторного дистресс-синдрома с последующим развитием очаговой бронхопневмонии в виде ацинарной, доле – субсегментарной, сегментарной и, наконец, сливной с абсцедированием лёгочной ткани.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма; танатогенез; пневмония.

FORENSIC AND MEDICAL EVALUATION OF TANATOGENESIS IN SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Masharipov A.S.

(Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan)

Summary. In this study, the immediate causes of death of 42 individuals (23 men and 19 women) aged 15 to 72 years in dynamics after receiving severe craniocerebral trauma (TSHMT) are described. The terms of death observed varied between 12 hours and 1 month after the injury. The change of tanatogenesis from cerebral to pulmonary and, at a later date, purulent-septic was revealed. The significance of both cerebral complications with the development of secondary hemorrhages and dislocations of the brain and respiratory distress syndrome with the subsequent development of focal bronchopneumonia in the form of acinar, longer – subsegmental, segmental and, finally, draining with abscessing of the pulmonary tissue is shown.

Key words: severe craniocerebral injury; tanatogenesis; pneumonia.

Проблема изучения механизма возникновения и патологии тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) остается весьма актуальной как для судебных медиков, так и для специалистов клинической медицины [2]. ТЧМТ составляет в среднем 35,6% от всех травм, а в общей структуре черепно-мозговой травмы составляет 42,8% [1,5]. Большая частота и высокая смерт-

ность при ТЧМТ определяет несомненную социально-медицинскую значимость [1,9].

Для судебной медицинской экспертизы оценка различных сторон механических повреждений головного мозга представляет большой практический и теоретический интерес [4]. При описании танатогенеза необходимо учитывать установление характера повреждений,

определение первичного и вторичного происхождения повреждений, уточнение механизма их образования и выяснение критериев прижизненности повреждений [3,7]. В экспертной практике необходимо решить вопрос о диагностике непосредственных причин смерти, условиях протекания и объективизации последовательности этапов процессов умирания или танатогенеза пострадавших с различными вариантами ТЧМТ.

В связи с этим, в данной работе поставлена цель: разработать критерии оценки танатогенеза при различных вариантах ТЧМТ.

Материалы и методы

Нами было изучено 42 наблюдений летальной ТЧМТ, распределенных последовательно по срокам смерти от 12 ч до 1 месяца. Погибшими были мужчины (23 наблюдений) и женщины (19 наблюдений) в возрасте от 15 до 72 лет. Чаще всего ТЧМТ была связана с автотравмой (62,5%), реже имело место падение с высоты и другие варианты ТЧМТ (37,5%). Наблюдались различные варианты ТЧМТ: ушибы головного мозга в 16 наблюдениях, диффузное аксиальное повреждение – 7 случаев, сдавление головного мозга внутричерепными гематомами – 8 случаев, сдавление головного мозга субдуральными гидратами – 6 случаев, сдавление головного мозга переломами костей черепа – 5 случаев. Непосредственными причинами явились: при смерти в первые 12-15 часов после травмы (25 наблюдений) первичные повреждения жизненно важных структур мозга, раннее кровоизлияние в стволовую часть мозга; в 1-е сутки (9 наблюдений) отек и набухание головного мозга, субдуральное кровоизлияние и дислокация мозга, вторичные кровоизлияния в ствол мозга; в более поздние сроки – мозговые инфекционные осложнения, ДВС синдром, пневмония в исходе дистресс-синдрома.

В работе соблюдались этические и правовые требования, предъявляемые к подобного рода исследованиям. Для анализа использовались только обезличенные данные.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием методов описательной статистики в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Данные представлялись в виде относительных величин, минимумов и максимумов.

Результаты и обсуждение

В 1-е сутки после травмы в группе госпитальной летальности ближайшей непосредственной причиной смерти явились повреждение продолговатого и промежуточного мозга, острый отек головного мозга, развившийся как реакция на его ушиб или же как следствие крупных подбололочечных кровоизлияний.

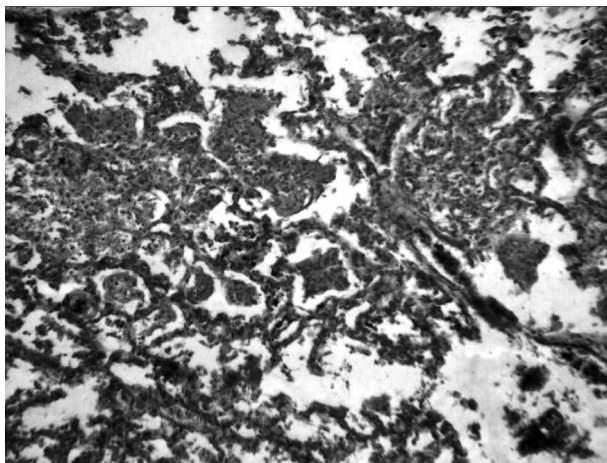


Рис. 1. Интерстициальная пневмония при ТЧМТ. Окр: Г-Э. X: ок.10. об.10

В 1-е недели после ТЧМТ в качестве непосредственной причиной часто отмечалось развитие инфекционных осложнений как головного мозга, так и пневмоний. В легких на этих сроках наблюдалась картина неравномерного полнокровия, агрегация эритроцитов в венулах, очаговое и диффузное интраальвеолярное воспаление в виде пролиферации гранулярных и негранулярных лейкоцитов. Отмечены очаги воспалительной инфильтрации лейкоцитами стенок бронхов, гиперсекреция слизи бронхиальными железами. Морфологическая картина легких соответствовала легочному респираторному дистресс-синдрому и интерстициальной пневмонии (рис. 1).

Таким образом, при ТЧМТ, на ранних сроках доминируют внутримозговые механизмы умирания в виде отека мозга, повреждений ствола мозга, вторичных кровоизлияний в его ствольные отделы, компрессы вещества мозга растущими субдуральными гематомами, а также развитие интерстициальной пневмонии.

В дальнейшем, до 2 недель, закономерно наблюдается развитие очаговой бронхопневмонии в виде ацинарной, доле – субсегментарной, сегментарной и, наконец, сливной с абсцедированием легочной ткани (рис. 2).

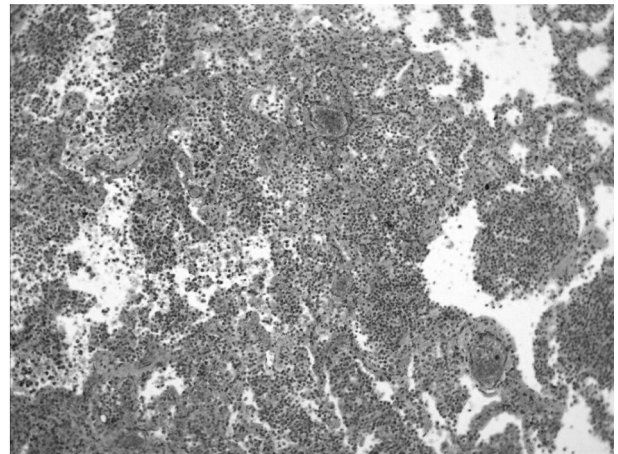


Рис. 2. Абсцедирующая пневмония при ТЧМТ. Окр: Г-Э. X: ок.10, об.10.

Параллельно с этими в зоне самой ТЧМТ происходит резорбция некротизированной мозговой ткани, появление активной сосудисто-мезенхимальной и глияльной реакции на повреждение, рассасывание очагов кровоизлияний с образованием гемосидероза, компенсаторная гипертрофия в окружающих зонах поврежденной нейтронов и гиперплазия глиоцитов.

Острая патология органов дыхания встречалась почти у всех больных. Наряду с инфекционно-

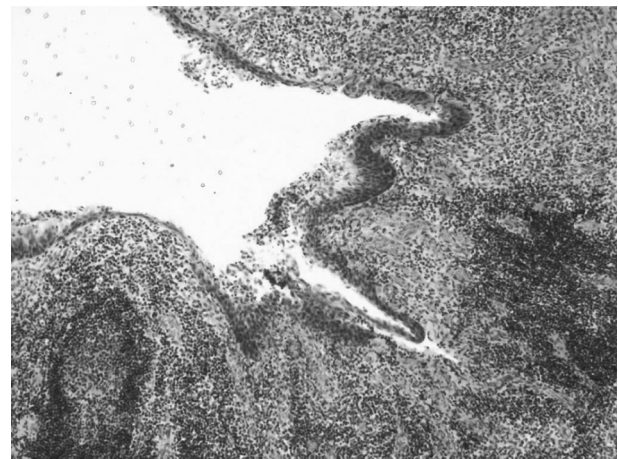


Рис. 3. Острый флегмонозный бронхит при ТЧМТ. Окр: Г-Э. X: ок.10, об.10.

воспалительными бронхо-лёгочными процессами – трахеитами, бронхитами (рис. 3), трахеобронхитами и пневмониями, обнаруживались и такие крайне тяжелые формы легочной патологии, как ателектазы и инфаркты легких, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, кровоизлияния в легочную ткань и острая эмфизема. Возникновение и прогрессирование патологии органов дыхания при тяжелом инсульте обусловлено рядом факторов, а именно: центральными нарушениями регуляции дыхания с формированием синдромов альвеолярной гипер- и гиповентиляции при непосредственном или опосредованном поражении бульбопонтинного респираторного центра ствола головного мозга; фарингеальным или фаринголарингеальным парезом или параличом при поражении каудальной группы ядер черепных нервов, что приводит к гиперсекреции слизи и нарушению проходимости верхних дыхательных путей, а также дисфагии, снижению кашлевого рефлекса и аспирации; центральными гемодинамическими изменениями легочного кровотока; гипостатическими процессами в легких. Неизбежны также осложнения интубации трахеи, трахеостомии и длительного проведения аппаратного дыхания. При развитии острой патологии органов дыхания гипоксия на фоне дыхательной недостаточности, а также интоксикация при пневмонии ухудшают состояние больных с тяжелым инсультом. Развитие тяжелых форм пневмонии обусловило летальный исход у 5% больных, переживших период неврологических осложнений.

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) является наиболее опасным осложнением у больных с тяжелым геморрагическим инсультом и встречается в 37% случаев. ТЭЛА обуславливает летальный исход у каждого пятого больного и в настоящее время рассматривается как ведущая причина летальных исходов при тяжелом геморрагическом инсульте, обусловленных экстрацеребральной патологией. Высокая частота ее развития и значимое влияние на исход инсульта позволяют выделять ТЭЛА как отдельную форму экстрацеребральной патологии при тяжелом геморрагическом инсульте. Среди множества факторов, играющих роль в возникновении ТЭЛА, ведущее значение при тяжелом инсульте имеют: нарушение сознания до сопора или комы, развитие глубокого двигательного дефицита и гиподинамии, пожилой возраст больных (старше 60 лет), увеличение вязкости крови, хроническая венозная недостаточность, наличие гнойных инфекций, ожирение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология [6,8]. Основными источниками ТЭЛА являются процесс тромбообразования в системе нижней полой вены, а также флебиты и флеботромбозы вследствие пункции и катетеризации вен [9].

В более поздние сроки после ТЧМТ наблюдаются случаи прогрессирующей абсцедирующей пневмонии, ведущей к смерти через дыхательную недостаточность, а также гнойно-септические осложнения с развитием восходящей уроинфекции, бактериального эндокардита и даже картины пиемии с развитием септических метастазов. Среди септических осложнений часто встречались абсцедирующий пиелонефрит (рис. 4) и гнойный менингит.

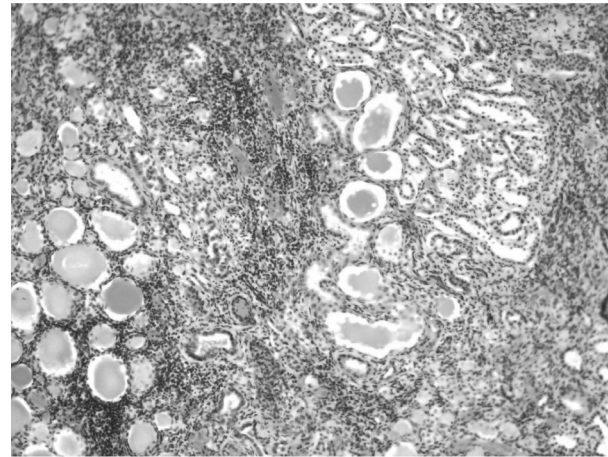


Рис. 4. Острый гнойный пиелонефрит при ТЧМТ
Окр: Г-Э. X: ок.10, об 10.

Исходя из вышеизложенных, можно сделать ряд выводов.

1. При ТЧМТ когда смерть наступила в течение суток непосредственной причиной смерти являются отек мозга и его набухание, либо вследствие ушибов, либо от нарастающих подбололочечных гематом, что сопровождается дислокацией мозга и возникновением смертельных вторичных кровоизлияний в стволовую часть мозга. В данный срок после ТЧМТ почти всегда развивается отек легких с трансформацией его в легочный дистресс-синдром.

2. В течение недели после ТЧМТ в танатогенезе основное место занимают легочные осложнения. Реже встречаются мозговые инфекционные осложнения, ДВС-синдром и дислокационные синдромы.

3. При переживании ТЧМТ от недели до месяца причинами смерти чаще всего являются гнойно-септические осложнения в виде абсцедирующей пневмонии, восходящей уроинфекции и гнойный менингит.

4. Более поздними осложнениями ТЧМТ являются посттравматическая кахексия, нарушение вегетативной нервной системы за счет возникновения оболочечных спаек и кист.

Таким образом, в данном сообщении показана динамика непосредственных причин смерти в различные сроки после получения ТЧМТ, которые являются судебно-медицинскими критериями при оценке механизма танатогенеза тяжелых черепно-мозговых травм.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования, написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 08.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апарцин К.А., Гайдаров Г.М., Новожилов А.В. и др. О целесообразности развертывания системы травматологических центров в регионах Сибирского федерального округа (по результатам мониторинга сочетанной травмы) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. №3. С.92.
2. Богомолов Д.В. Возможности применения модальной логики при танатогенетическом анализе в судебной медицине и патологии // Проблемы экспертизы в медицине. 2003. №3. С.40-42.

3. Богомолов Д.В. и др. Медицинская технология «Оценка типа и темпа танатогенеза при некоторых видах асфиксии и гипоксии в судебной медицине и патологии». М., 2005. 27 с.
4. Гусейнов Г.К., Фетисов В.А., Богомолов Д.В. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании черепно-мозговой травмы // Судебно-медицинская экспертиза. 2010. №4. С.8-11.
5. Долгова О.Б. Морфологические изменения легких у лиц, скончавшихся в лечебных учреждениях от закрытой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис..... канд. мед. наук.

Ижевск, 2004.

6. *Ершова И.В., Породенко В.А.* Актуальные аспекты эпидемиологии легкой черепно-мозговой травмы в Краснодарском крае // Актуальные проблемы морфологии: сборник научных трудов / Красноярская государственная медицинская академия; под ред. Н. С. Горбунова. Красноярск: КрасГМА, 2006. С.56-58.

7. *Панченко А.К.* Судебно-гистологическая диагностика ранних сроков давности ушиба мозга: Автореф. дис.... канд.

мед. наук. М., 2000. 21 с.

8. *Породенко В.А., Ершова И.В.* Судебно-медицинская диагностика повторной черепно-мозговой травмы и травмы, полученной в состоянии алкогольного опьянения // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №4. С.145-147.

9. *Рябов М.П., Красноярцев Г.А., Цыбиков Е.Н. и др.* Оказание специализированной помощи пострадавшим с сочетанной черепно-мозговой травмой и травмой опорно-двигательного аппарата // Acta Biomedica Scientifica. 2005. №3. С.136.

REFERENCES

1. *Apartsin K.A., Gaydarov G.M., Novozhilov A.V., et al.* Expediency of Trauma Center System Development in Oblasts of Siberian Federal Region: Monitoring Results of Concomitant Injury // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009. №3. P.92. (in Russian)

2. *Bogomolov D.V.* Possibilities of using modal logic for tanatogenetic analysis in forensic medicine and pathology // Problemy ekspertizy v meditsine. 2003. №3. P.40-42. (in Russian)

3. *Bogomolov D.V., et al.* Medical technology "Assessment of the type and rate of tanatogenesis in certain types of asphyxia and hypoxia in forensic medicine and pathology." Moscow, 2005. (in Russian)

4. *Guseinov G.K., Fetisov V.A., Bogomolov D.V.* Forensic evaluation of thanatogenesis in the experience of craniocerebral trauma // Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2010. №4. P.8-11. (in Russian)

5. *Dolgova O.B.* Morphological changes in the lungs of people

who died in medical institutions from closed craniocerebral trauma: Thesis PhD (Medicine). Izhevsk, 2004. (in Russian)

6. *Ershova I.V., Porodenko V.A.* Actual aspects of the epidemiology of light craniocerebral trauma in the Krasnodar Territory // Actual problems of morphology: a collection of scientific papers / Krasnoyarsk State Medical Academy; Ed. N.S. Gorbunov. Krasnoyarsk: KrasGMA, 2006. P.56-58. (in Russian)

7. *Panchenko A.K.* Forensic histological diagnostics of early prescription of brain contusion: Thesis PhD (Medicine). Moscow, 2000. (in Russian)

8. *Porodenko V.A., Ershova I.V.* Forensic diagnostics of repeated craniocerebral trauma and trauma, received in a state of alcoholic intoxication // Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2009. №4. P.145-147. (in Russian)

9. *Ryabov M.P., Krasnoyarskov G.A., Tsybikov E.N., et al.* Provision of specialized assistance to victims with a combined craniocerebral trauma and trauma of the locomotor system // Acta Biomedica Scientifica. 2005. №3. P.136. (in Russian)

Информация об авторе:

Машарипов Азамат Собирович – судебно-медицинский эксперт, e-mail: artimed_0707@bk.ru

Information About the Author:

Masharipov Azamat Sobirovich – forensic expert, e-mail: artimed_0707@bk.ru

© ЛЕОНОВА С.Н., КАМЕКА А.Л., ГРИЩУК А.Н. – 2018
УДК 616.71-002.2-089.844

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Леонова С.Н., Камека А.Л., Грищук А.Н.

(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. В статье представлен случай неудачного хирургического лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. При обследовании пациента была определена высокая степень риска сохранения инфекционного процесса после операции и соответственно ей выбран оптимальный метод лечения – двухэтапное ревизионное эндопротезирование. Ввиду отказа пациента от предложенного вида хирургического лечения было выполнено одноэтапное ревизионное эндопротезирование, что привело к рецидиву перипротезной инфекции. Данный клинический случай хирургического лечения глубокой перипротезной инфекции представляет интерес тем, что показывает важность определения степени риска сохранения инфекционного процесса при ревизионном эндопротезировании крупных суставов.

Ключевые слова: ревизионное эндопротезирование крупных суставов; перипротезная инфекция; риск сохранения инфекционного процесса.

SURGICAL TREATMENT OF PERIPROSTHETIC INFECTION OF LARGE JOINTS

Leonova S.N., Kameka A.L., Grishchuk A.N.

(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. The article presents the case of failed surgical treatment of a patient with periprosthetic infection of hip joint. After the examination of a patient, we determined high risk of retaining infection after the surgery and accordingly chose an optimal method of treatment – two-stage revision replacement. After the patient refused two-stage surgery we performed one-stage revision replacement, which caused the relapse of periprosthetic infection. This clinical case of surgical treatment of severe periprosthetic infection is of interest because it demonstrated the significance of determination of risk level for retaining infection at the revision replacement of large joints.

Key words: revision replacement of large joints; periprosthetic infection; risk of retaining infection.

Важную роль в улучшении результатов лечения пациентов с перипротезной инфекцией крупных суставов играет не только внедрение новых ревизионных конструкций, способов лечения, но и усовершенствование

хирургической тактики [1,2,3].

Выбор метода ревизионного эндопротезирования при лечении пациентов с перипротезной инфекцией, на наш взгляд, должен осуществляться с учетом степени

риска сохранения инфекционного процесса после операции. Нами предложен один из вариантов определения степени риска сохранения инфекции посредством балльной оценки трех показателей: состояние мягких тканей в области протезированного сустава (без изменений – 0 баллов, отек, гиперемия – 1 балл, свищ – 2 балла), наличие предыдущих ревизионно-санационных операций в области эндопротеза (нет – 0 баллов, 1 операция – 1 балл, несколько – 2 балла), соотношение сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов (индекс ≤ 12 единиц – 0 баллов, >12 единиц – 1 балл). Сумма баллов от 0 до 2 соответствует низкой степени риска, при которой оптимальным является выполнение одноэтапного ревизионного эндопротезирования. При сумме баллов от 3 и более устанавливают высокую степень риска и рекомендуют проведение двухэтапного ревизионного эндопротезирования.

Цель настоящего сообщения – обратить внимание травматологов-ортопедов на важность определения степени риска сохранения инфекционного процесса при ревизионном эндопротезировании крупных суставов у пациентов с перипротезной инфекцией.

Клиническое наблюдение.

Пациент Ш., 44 года, обратился в поликлинику ИИЦХТ в 2016 году.

Диагноз основной: «Дефект проксимального отдела левой бедренной кости. Тотально замещенный эндопротезом левый тазобедренный сустав. Глубокая перипротезная инфекция в области эндопротеза левого тазобедренного сустава. Нестабильность тазового компонента эндопротеза. Комбинированная контрактура левого тазобедренного сустава. Умеренно выраженный болевой синдром» (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациента Ш. после операции первичного эндопротезирования.

Сопутствующий диагноз: «Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Хронический гастрит, ремиссия. Липоматоз поджелудочной железы. Хронический вирусный гепатит С, нормальная ферментативная активность».

Предъявлял жалобы на боль, отек, ограничение движений в левом тазобедренном суставе, наличие гиперемии в области послеоперационного рубца.

Из анамнеза: В 2013 году в клинике ФГБНУ «ИИЦХТ» выполнено первичное эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу последствий ДТП: перелома вертлужной впадины и головки левой бедренной кости. Через три недели после операции открылись свищи с серозно-гнойным отделяемым в области послеоперационного рубца. В отделении гнойной хирургии №2 в 2013 и 2014 годах по поводу инфекционного осложнения эндопротезирования дважды выполнялись ревизионно-

санационные операции. С 2015 года периодически возникала боль в области левого тазобедренного сустава, лечилась консервативно. В июне 2016 года появилась выраженная боль в области левого тазобедренного сустава, повысилась температура тела до 39 градусов. Направлен хирургом в ИИЦХТ на оперативное лечение.

Был проведен анализ результатов обследования пациента на догоспитальном этапе, включающий оценку трех показателей: состояние мягких тканей в области протезированного сустава, наличие предыдущих ревизионно-санационных операций в области эндопротеза, соотношение сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов.

Выявили следующие данные:

– состояние мягких тканей в области протезированного левого тазобедренного сустава – наличие гиперемии – 1 балл;

– наличие предыдущих ревизионно-санационных операций в области эндопротеза левого тазобедренного сустава – две операции – 2 балла;

– индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов – 19 единиц (57:3) – 1 балл.

Вычислили сумму баллов, определяющих степень риска сохранения инфекционного процесса при ревизионном эндопротезировании: $1 + 2 + 1 = 4$

Определена высокая степень риска сохранения в послеоперационном периоде инфекционного процесса при ревизионном эндопротезировании левого тазобедренного сустава, так как значение суммы баллов равно 4.

Пациенту было рекомендовано двухэтапное ревизионное эндопротезирование в связи с высоким риском сохранения инфекции в послеоперационном периоде. Согласия пациента на предложенный способ оперативного лечения не получено, настаивал на одноэтапном ревизионном эндопротезировании.

Пациент поступил в отделение гнойной хирургии № 2 клиники ИИЦХТ на оперативное лечение. 23 июня 2016 года выполнена операция: одноэтапное ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

За 30 минут до разреза однократно выполнялась антибиотикопрофилактика. Под спинномозговой анестезией (СМА), в асептических условиях в положении «на правом боку» наружным доступом длиной 20 см с иссечением послеоперационного рубца рассечены кожа, подкожная клетчатка, фасция. При рассечении широкой фасции и далее под передней мышечной створкой обнаружена межмышечная полость, проникающая к тазовому компоненту эндопротеза. В полости сустава 15,0 мл серозно-гнойного отделяемого – удалено, направлено на бактериологическое исследование. Участки передней мышечной створки с воспалительными изменениями иссечены, створка ретракторами отведена кпереди. Широко открыта полость сустава. В ней небольшое количество слизистых грануляций, тканевой детрит. Головка и шейка эндопротеза выделены из рубцов, грануляций, головка вывихнута в рану, удалена. Бедренный компонент стабилен. Под нестабильный тазовый компонент проникают грануляции. После резекции остеофитов по его периметру тазовый компонент удален. Под ним рубцы, слизистые грануляции, тканевой детрит – удалены из всей полости сустава острыми ложками и электрокоагулятором. Сформированная полость сустава обработана ультразвуком с водным раствором хлоргексидина 0,05%. Впадина обработана при помощи фрез ЭСИ до размера 56 мм, имплантирована цементная чашка Zimmer размером 55 мм на цемент с гентамицином – стабильно. После примерки на шейку эндопротеза надета головка размером «XXL». Бедренный компонент протеза вправлен во впадину. Движения в тазобедренном суставе в полном объеме, вправление устойчивое, ориентация протеза правильная, длина конечности восстановлена. Гемостаз по ходу операции. Рана промыта растворами антисептиков, дренирована через контрапертуру одним перфорированным трубчатым дренажом, послойно ушита. Асептическая

повязка. Эластичное бинтование нижних конечностей. Время операции 2 часа 20 минут, кровопотеря 1500 мл (рис. 2).



Рис. 2. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациента III. после операции одноэтапного ревизионного эндопротезирования.

В послеоперационном периоде проводился курс антибактериальной, противовоспалительной, антикоагулянтной терапии. В раннем послеоперационном периоде осложнений не было. Пациент активизирован в первые сутки после операции, выполнял ЛФК, передвигался при помощи костылей. Дренаж удален на 4-е сутки. На 12-е сутки после операции пациент выписан на амбулаторный этап лечения в удовлетворительном состоянии без локальных и системных признаков воспаления. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

В 2017–2018 годах периодически отмечалось усиление боли в области левого тазобедренного сустава, повышалась температура тела до субфебрильных цифр, лечилась консервативно. В середине мая 2018 года появилась резкая боль, отек, гиперемия в области послеоперационного рубца левого тазобедренного сустава, отмечался подъем температуры тела до 38–39 градусов. В хирургическом стационаре по месту жительства было выполнено вскрытие и дренирование левого тазобедренного сустава, эвакуировано серозно-гнойное отделяемое. Был установлен рецидив инфекционного процесса в области эндопротеза левого тазобедренного сустава. Пациент направлен на оперативное лечение в ИИЦХТ.

04 июня 2018 года поступил на лечение в отделение гнойной хирургии №2. В области послеоперационного рубца рана с серозно-гнойным отделяемым, сообщающаяся с зоной эндопротеза. В отделяемом из раны обнаружена микрофлора: *Staphylococcus aureus* 10⁸ (рис. 3).

Выполнение пациенту одноэтапного ревизионного эндопротезирования при наличии высокого риска сохранения инфекционного процесса не позволило купировать



Рис. 3. Внешний вид послеоперационного рубца области левого тазобедренного сустава пациента III. через 1 год 11 месяцев после операции одноэтапного ревизионного эндопротезирования.

глубокую перипротезную инфекцию левого тазобедренного сустава.

Учитывая рецидив перипротезной инфекции и отказ пациента от выполнения двухэтапного ревизионного эндопротезирования, выполнена очередная санация, дренирование левого тазобедренного сустава.

Таким образом, данное клиническое наблюдение хирургического лечения глубокой перипротезной инфекции представляет интерес тем, что показывает важность определения степени риска сохранения инфекционного процесса при ревизионном эндопротезировании крупных суставов. Предварительное определение степени риска сохранения инфекционного процесса на основании балльной оценки трех наиболее значимых показателей: состояние мягких тканей в области протезированного сустава, наличие предыдущих ревизионно-санационных операций в области эндопротеза, соотношение сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, позволяет на догоспитальном этапе выбрать оптимальный метод ревизионного эндопротезирования для своевременного купирования инфекционного процесса. Отказ от выбранного с учетом степени риска сохранения инфекционного процесса оптимального метода лечения, приводит к рецидивам перипротезной инфекции, а также увеличивает экономические затраты на обследование и лечение для учреждения и пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Клиническое наблюдение демонстрируется с согласия пациента.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Авторы разработали концепцию и дизайн исследования, написали рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 03.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н. и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. 2016. №1. С.33-45.

2. Ключин Н.М., Ермаков А.М., Абабков Ю.В., Кушнарев С.В. Значение клинко-рентгенологических исследований в диагностике и лечении больных с перипротезной инфекцией

после эндопротезирования тазобедренного сустава // Гений ортопедии. 2017. Т. 23. №3. С.341-345.

3. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2015. №1. С.116-128.

REFERENCES

1. Winkler T., Trumpush A., Renz N., et al. Classification and algorithm of diagnosis and treatment of periprosthetic infection

of the hip joint // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016. №1. P.33-45. (in Russian)

2. Klyushin N.M., Ermakov A.M., Ababkov Yu.V., Kushnarev S.V. The value of clinical and radiological studies in the diagnosis and treatment of patients with periprosthetic infection after hip joint arthroplasty // *Geniy ortopedii*. 2017. Vol. 23. №3. P.341-345. (in Russian)

3. Pavlov V.V., Sadovoy M.A., Prokhorenko V.M. Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of patients with periprosthetic infection of the hip joint (literature review) // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015. №1. P.116-128. (in Russian)

Информация об авторах:

Леонова Светлана Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии Иркутского научного центра хирургии и травматологии (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: (3952) 29-03-75; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru); Камека Алексей Леонидович – к.м.н., научный сотрудник, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 290364, e-mail: iscst@mail.ru; Гришук Алексей Николаевич – к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии Иркутского научного центра хирургии и травматологии (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: (3952) 29-03-75; e-mail: alexeygrischuk@yandex.ru)

Information About the Authors:

Leonova Svetlana Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru); Kameka Alexey Leonidovich – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: iscst@mail.ru); Grischuk Alexey Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Scientific and Clinical Department of Traumatology, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. +7 (3952) 29-03-69; e-mail: alexeygrischuk@yandex.ru)

© ПУШКАРЕВ Б.Г., БАХАРЕВА Ю.А. – 2018
УДК: 616.12-008.318-053.2.7

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СТРЕСС-РЕАКЦИЙ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ АРИТМИЙ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА (СООБЩЕНИЕ 2)

Пушкарев Б.Г.¹, Бахарева Ю.А.²

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия;

²Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница, Иркутск, Россия)

Резюме. Предупреждение стресс-реакций и жизнеугрожающих ишемических аритмий предполагает применение препаратов, блокирующих эфферентные пути вегетативной нервной системы при ОКС. Рассматриваются селективные β -адреноблокаторы со снижением риска смертности (метопролол, атенолол), липофильные – метопролол, пропранолол, тимолол, ганглиоблокаторы – пентамин, бензогексоний, холиноблокатор – атропин. Более эффективным стресс-протекторным действием обладает совместное применение препаратов. Предлагаемое пособие рассматривается как дополнительный протокол к основному способу ведения пациентов с ОКС.

Ключевые слова: β -адрено-холино-ганглиоблокаторы; жизнеугрожающие аритмии; стресс-реакция; острый коронарный синдром.

THEORETICAL AND CLINICAL PREREQUISITES FOR THE PREVENTION OF STRESS REACTIONS AND LIFE-THREATENING ARRHYTHMIAS IN THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME (POST 2)

Pushkarev B.G.¹, Bakhareva Yu.A.²

(¹Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk Regional Order “Badge of Honor” Clinical Hospital, Irkutsk, Russia)

Summary. Prevention of stress reactions and life-threatening ischemic arrhythmias involves the use of drugs blocking the efferent paths of the autonomic nervous system in ACS. Selective β -adrenergic blockers with a reduced risk of mortality (metoprolol, atenolol), lipophilic – metoprolol, propranolol, timolol, ganglionic blockers – pentamine, benzoheksoniy, cholinergic antagonists – atropine are considered. Joint use of drugs has more effective stress-protective effect. The proposed manual is considered as an additional protocol to the main method of managing patients with ACS.

Key words: β -adreno-cholino-ganglioblockers; life-threatening arrhythmias; stress response; acute coronary syndrome.

В сообщении 1 даётся краткое описание возникновения концепции нейрональной аритмогенной системы при острой ишемии миокарда с центром в стволе мозга. Защита ишемизированного миокарда от аритмогенеза во 2-ом сообщении строится из фармпрепаратов, блокирующих патогенную эфферентацию на сердце. Предлагается комплекс препаратов, блокирующих β -адрено-холино-ганглиорецепторы сердца, органов-мишеней. Предупреждаются стресс-реакции и жизнеугрожающие аритмии.

Применение препаратов блокирующих, эфферентные пути вегетативной нервной системы при ОКС.

I. β -адреноблокаторы. Эффективность и безопасность делает их препаратами выбора и они должны быть отнесены к основным препаратам лечения и предупреждающим осложнения при ОКС. Врачи далеко не

всегда их назначают. Этот факт имеет место не только в России, но и в Западноевропейской кардиологии, где применяют в 58% случаев из них только 11% в эффективных дозах [16]. Доказательства по эффективному уменьшению смертности после инфаркта миокарда получены при применении метопролола, пропранолола, карведилола.

β -адреноблокаторы обладают антиангинальным, антиаритмическим, гипотензивным, органопротекторным действием. Сердце обеспечивается отрицательными хроно-дропо-батмоинотропными полезными для пациентов с ОКС эффектами, уменьшающими летальность на 23% [20].

Для упрощения методики выбора препарата наиболее эффективного по показателю снижения риска смертности приводится таблица по кардиопротектив-

ной эффективности β -адреноблокаторов (рандомизированные испытания) (табл. 1).

β -адреноблокаторы снижающие риск смертности

Группы β -блокаторов	Снижение риска смертности
Гидрофильные β -адреноблокаторы (атенолол и соталол)	10%
β -адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью (алпронолол, окспренолол, пиндолол, практолол)	11%
β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности	28%
β_1 - селективные адреноблокаторы (атенолол, метопролол)	31%
Липофильные β -адреноблокаторы (метопролол, пропранолол, тимолол)	30%

В России для внутривенного введения зарегистрированы пропранолол, эсмолол, метопролол. Атенолол для в/в введения не зарегистрирован, но широко применяется в клинике.

Наиболее кардиопротективные препараты из последних 3 групп рекомендуются при ОКС [6].

Дозирование β -адреноблокаторов [5,6].

Пропранолол (индерал, анаприлин, обзидан) в/в 1 мг. Медленно с повторением дозы через 2-3 мин. до суммарной дозы 10 мг при хорошей переносимости через 2-4 ч. Препарат назначают внутрь по 10-20 мг каждые 4 часа [20].

Метопролол – селективный β -адреноблокатор с биодоступностью 50% $T_{1/2}$ – 3-4 часа, проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) назначают в дозе 5 мг в/в медленно каждые 5 мин. до достижения максимальной дозы 15 мг или желаемой частоты сердечных сокращений (около 60 в мин.). Затем 50 мг перорально каждые 8 часов.

Атенолол в дозе 5 мг в/в с возможностью повторного введения через 5-10 мин. до суммарной дозы 15-20 мг. Через час переходят на прием препарата внутрь по 13-25 мг каждые 8-12 час. Максимальная суточная доза не должна превышать 200 мг.

Эсмолол – препарат ультракороткого действия в дозе 0,1 мг (кг/мин.) в/в с увеличением скорости введения на 0,05 мг (кг/мин.) до общей дозы 0,2 мг (кг/мин.). Применяется при нестабильной гемодинамике. После инфузии его действие прекращается.

Бисопролол – высокоселективный длительно действующий β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, обладает пролонгированным действием можно назначать один раз в сутки. Рекомендуется использовать после в/в введения метопролола или атенолола. Пик действия через 2-4 часа после приема *per os*. $T_{1/2}$ составляет 7-15 часов для бисопрололафумарата, для бисопролола гидрохлорида 4-10 часов. Доза бисопролола в сутки до 10 мг - 20 мг *per os*. Рекомендуется применять бисопрололфумарат.

Бетаксолол – его адреноблокада в 4 раза превышает пропранолол позволяет принимать 1 раз в сутки после в/в введения метопролола. $T_{1/2}$ составляет 14-22 часа. Начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Можно удвоить дозу через 7 дней.

Карведилол – предпочтительный препарат у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса, максимальная суточная доза 100 мг. Начальная доза 12,5 мг 1 раз в сутки.

Таблица 2

Таблетированные формы β -адреноблокаторов

Класс препарата	Сред. разов. доза (г)	Сред. сут. доза (г)	Макс. сут. доза (г)
Пропранолол	0,01 – 0,02	0,04 – 0,08	0,12
Атенолол	0,0125 – 0,025	0,075 – 0,15	0,25
Метопролол	0,025 – 0,05	0,1 – 0,2	0,3
Бисопролол	0,0025 – 0,005	0,005 – 0,01	0,02
Небиволол	0,0025	0,005	0,01

Рекомендуется использовать дозировки β -адрено-

блокаторов для лечения нарушений ритма и проводимости сердца [25] (табл. 2).

Таблица 1

Таблетированные формы рекомендуются применять после 2-3-х дней лечения в/в инъекциями препаратов или с первого дня ОКС легкой формы (по решению кардиолога).

II. Ганглиоблокаторы

Применение β -адреноблокаторов, направленное на десимпатизацию и предупреждение гиперфункции гормонального профиля и неблагоприятных проявлений общей реакции организма при ОКС, защищает от стрессорных воздействий. При этом организм остается незащищенным от

действия стресс-реакции через холинэргические структуры, вегетативные ганглии. Для полного исключения вегетативной нервной системы к β -адреноблокаторам пациенту должны быть применены ганглиолитики (ганглиоблокаторы) [1,2,3,7,8,9,11,12,17].

Вторым препаратом в комплексной терапии ОКС является ганглиоблокатор – пентамин, его обычно применяют при гипертонических кризах, отеках легких, мозга. Ганглиоблокаторы противопоказаны только при инфаркте миокарда в острой стадии с выраженной гипотензией [4].

Последующие работы по этой тематике показали эффективность ганглиоблокаторов в защите организма от стресс-реакций при хирургических операциях, жизнеугрожающих аритмий при острой ишемии миокарда. Наиболее эффективным антиаритмогенным эффектом обладает его применение с адренолитиками и холинолитиками в эксперименте и клинике [8,10,11,12].

Комбинация препаратов атропина, пентамина, обзидана при острой ишемии миокарда выявила антиаритмический, антифибрилляторный эффект, а также подтвердила теоретические представления о механизме ишемического аритмогенеза. Применение адренохолино-ганглиоблокаторов должно быть использовано как дополнительное пособие для превентивной терапии, осложнений ОКС при тромболитической терапии (ТЛТ), стентировании коронаров, операциях на сухом сердце (тотальной ишемии миокарда) [1,8,12,13]. Последующие исследования в клинической практике выявили эффективные стресспротекторные качества адреноганглиоплегии при хирургических операциях [3,9,11].

Ганглиоблокаторы пентамин, бензогексоний блокируют ганглии симпатической и парасимпатической систем (остальные ганглиоблокаторы нами не рассматриваются). Ганглиоблокаторы соединяются с Н-холинорецепторами мембран и делают их нечувствительными к медиатору ацетилхолину, таким путем осуществляется децентрализация органов, сердца.

Из всех ганглиоблокаторов в публикациях отдается предпочтение пентамину, который использовался в эксперименте, как антифибрилляторный антистрессорный препарат при моделировании острой ишемии миокарда. Он внедрён в кардиохирургическую практику при операциях с искусственным кровообращением с одновременным введением β -адреноблокаторов и атропина (холинолитика) [1,13,14]. Используется в клинике как пролонгация ганглиоплегии в анестезиологии и хирургии и как стресспротекция в хирургии повышенного риска [8,9,10,11,12] при операциях на органах брюшной полости, онкобольных, детей.

При выборе дозы и частоты введения пентамина, рекомендуется доза 0,05-0,1 мг/кг, обладающая блокирующим эффектом до 4-6 часов. Инфузия в/в проводится медленно 0,3-0,5 мл 5% р-ра разведенных в 20 мл изотонического р-ра натрия хлорида. Максимальные дозы при в/м введении: разовая 0,15 г (3 мл 5% р-ра), суточная 0,45 г (9 мл 5% р-ра). Препарат эффективен при парентеральном введении.

Ганглиоблокаторы усиливают действие **адренолитиков (адреноблокаторов)**.

Пентамин в дозе 0,05- 0,1 мг/кг обладает блокирующим эффектом [3,19].

Действие ганглиоблокатора продолжается до 4-6 часов [18]. В первые сутки ОКС рекомендуется 2-3 инъекции в/м пентамина по 25 мг (0,5 мл 5% р-ра) [8,12].

При отсутствии пентамина применяется бензогексоний в/в медленно (в течение 2 мин.) 1-1,5 мл 2,5% р-ра. Эффект развивается через 12-15 мин. При необходимости вводят повторно. Действие препарата длится 6-8 часов. Через 2 часа после инъекции выводится 50%.

III. Применение атропина при комплексном лечении ОКС и его осложнений

Для полной блокады рецепторов ВНС необходим атропин, ослабляющий и предотвращающий взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Препарат обладает М-холиноблокирующими свойствами и в комплексе с другими блокаторами полностью денервирует сердце, органы мишени. Снижает гиперактивацию вагуса с предотвращением или с уменьшением аритмий, фибрилляции желудочков [23]. Атропин нивелирует брадикардию, появляющуюся под влиянием β-адреноблокаторов. **Атропин вводится в/в по 0,3-0,5 мг повторно с интервалами 5-10 мин. до суммарной дозы 1,5-3 мг.**

Дополнительно назначается Даларгин по 3-4 мг в/м 2 р в сутки. Как местный антистрессорный препарат, аналог эндогенных опиоидов. Особенно при нестабильной гемодинамике, шоке. Пропранол – (обзидан) 0,04 мг/кг, атропина 0,008 мг/кг, пентамин 0,1-0,2 мг/кг [1,8,12,13,14].

Возможные осложнения и способы их устранения

1. Не рекомендуется использовать β-адреноблокаторы, имеющие внутреннюю симпатомиметическую активность.

2. Препараты нельзя применять при выраженной брадикардии (менее 48 в мин.), артериальной гипотонии (систолическое АД ниже 95 мм рт.ст.), синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости высокой степени. Относительными противопоказаниями являются сахарный диабет в стадии декомпенсации, декомпенсированная недостаточность кровообращения.

Эффективность использования новой медицинской технологии

В исследование ретроспективно были включены результаты экспериментальных разработок по профилактике и предупреждению ишемического аритмогенеза и фибрилляции желудочков сердца. Применялись фармпрепараты обзидан-атропин-пентамин перед лигированием левой венечной артерии на собаках. Полностью отсутствовали фибрилляции желудочков в некоторых случаях фиксировались единично-групповые желудочковые экстрасистолы не переходящие в тахикардию и фибрилляцию. В контроле 95 и 100% случаев возникали фибрилляции желудочков.

Результаты исследований полностью внедрены в анестезиологическое пособие при кардиохирургиче-

ских операциях на 49 пациентах. Пациенты поделены на основные группы с протезированным митральным клапаном и аорто-коронарным шунтированием с защитой блокаторами, и контрольную без блокаторов. Фармпрепараты эффективно снижали количество фибрилляций желудочков при аорто-коронарном шунтировании на 38%, при клапанном протезировании – на 50%. Мерцательную аритмию и частую желудочковую экстрасистолию при аорто-коронарном шунтировании – на 43%, при протезировании митрального клапана – на 50%. Полную атриовентрикулярную блокаду при аорто-коронарном шунтировании – на 35%, при клапанном протезировании – на 40% в сравнении с контрольными группами. У кардиохирургических пациентов развитие общей стресс-реакции на этапе глобальной ишемии и особенно реперфузии концентрация кортикотропина, тиреотропина и кортизола уменьшается в разы. Основными источниками публикаций по медицинской технологии являются [1,8,12,14].

Подобные результаты опубликованы в работах Назарова И.П. (1999, 2003), полученных при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, в детской хирургии, акушерстве (30 пациентов). Антистрессорная защита ганглиолитиками значительно уменьшала гиперреакцию симпатoadренальной системы. Уровень адреналина и норадреналина в основной группе пациентов увеличивался на 20,5% и 34,5% против контрольной группы на 105,4% и 81,8%. Уровень 17-оксикортикостероидов увеличивался на 54,6% против 89,5% в контроле.

Как показали последующие исследования, совместное использование β-адреноблокаторов с ганглиоблокаторами обладает более эффективным стресспротекторным действием от операционного стресса. Клинические наблюдения проведены у 100 больных в возрасте 23-85 лет с гинекологической и урологической патологией [11].

Предлагаемый способ обеспечивает объективную возможность дополнительного пособия защиты организма от стресс-реакций и жизнеугрожающих аритмий в первые минуты, часы при ОКС, наряду с тромболитической терапией, стентированием коронаров и других методов восстановления коронарного кровотока.

Медицинская технология также предназначена при операциях на сердце с искусственным кровообращением и тотальной ишемией миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.
Работа поступила в редакцию: 22.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство №1805491. Способ моделирования обширного инфаркта миокарда: G09 B23/28/ Б.Г. Пушкарев, А.В. Бородин, Т.А. Боброва. / СФ ВНИЦ АМН СССР. Опублик. 30.03.93. Бюлл.№12 1 с.
2. Аничков С.В. Ганглиолитики и блокаторы нервных мышечных синапсов. Л.: Медгиз, 1958. 164 с.
3. Аничков С.В. Нейрофармакология. Л.: Медицина, 1982. 384 с.
4. Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П., Ладор Т.В. и др. Оценка эффективности лечения больных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST в Иркутской областной клинической больнице // Сибирский медицинский журнал

(Иркутск). 2014. №4. С.22-25.

5. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 1232 с.

6. Клиническая фармакология. Национальное руководство/ Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 965 с.

7. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. Часть 1. М.: Медицина, 1996. 731 с.

8. Надирадзе З.З., Каретников И.А., Бахарева Ю.А., Пушкарев Б.Г. Защита миокарда при операциях с искусственным кровообращением // Тезисы докладов IV Всероссийского

съезда по экстракорпоральным технологиям 1-3 октября. Дмитров, 2004. С.24-25.

9. Назаров И.П. Продленная ганглиоплегия в анестезиологии и хирургии. Красноярск: Офсет, 1999. 414 с.

10. Назаров И.П., Дыхно Ю.А., Островский Д.В. Стресспротекция в хирургии повышенного риска. Красноярск: ООО ПКФ «ФЛАГ», 2003. Т. 1. 374 с.

11. Назаров И.П., Дыхно Ю.А., Островский Д.В. и др. Стресспротекция в хирургии повышенного риска. Красноярск: ООО ПКФ «ФЛАГ», 2003. Т.2. 565 с.

12. Пушкарев Б.Г., Надирадзе З.З., Каретников И.А., Бахарева Ю.А. Концепция центрального генеза ишемических аритмий, фибрилляций желудочков сердца // Тезисы докладов III Российского конгресса по патофизиологии 9-12 ноября. М., 2004. С.57.

13. Пушкарев Б.Г. Теория и практика центрального механизма ишемических аритмий, защиты миокарда в эксперименте и кардиохирургии. Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2010. 325 с.

14. Пушкарев Б.Г. Теория и практика центрального механизма ишемических аритмий, защиты миокарда в эксперименте и кардиохирургии. Издание второе. Иркутск: НЦ РВХ СО РАМН, 2011. 331 с.

15. Шалимов А.А. Шифрин Г.А. Современные методы ганглиоплегии в хирургии и анестезиологии. Киев: Наукова думка, 1975. 207 с.

16. Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 368 с.

17. Харкевич Д.Ф. Ганглионарные средства. М.: Медгиз, 1962. 296 с.

18. Яцожинский Ю.Д., Пенкова Н.С. Ганглиоблокаторы в терапии легочного кровотечения // Врачебное дело. 1969. №11. С.59-62.

19. Cooper T. Physiologic and pharmacologic effect of cardiac denervation // Federal Proc. 1965. Vol. 24. №6. P.82-93.

20. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // BMJ. 1999. Vol. 318. P.1730-1737.

REFERENCES

1. Pushkarev B.G., Borodin A.V., Bobrova T.A. Author's certificate № 1805491. A method for modeling an extensive myocardial infarction: G09 B23 / 28 [Avtorskoye svidetel'stvo №1805491. Sposob modelirovaniya obshirnogo infarkta miokarda: G09 V23 / 28]. *Bul.* 1993. №12. 1 p. (in Russian)

2. Anichkov S.V. Gangliolitiki and blockers of neuromuscular synapses [Gangliolitiki i blokatory nervnomyshechnykh sinapsov]. Leningrad, 1958. 164 p. (in Russian)

3. Anichkov S.V. Neuropharmacology [Neyrofarmakologiya]. Leningrad, 1982. 384 p. (in Russian)

4. Yeniseyeva E.S., Gurtova G.P., Lador T.V., et al. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with acute coronary syndrome with an elevation of the ST segment in the Irkutsk Regional Clinical Hospital [Otsenka effektivnosti lecheniya bol'nykh s ostrymkoronarnym sindromom s pod'yomom segmenta ST v Irkutskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitse] // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2014. №4. P.22-25. (in Russian)

5. Cardiology. National leadership [Kardiologiya. Natsional'noye rukovodstvo]. Ed. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. Moscow, 2010. 1232 p. (in Russian)

6. Clinical Pharmacology National leadership [Klinicheskaya farmakologiya Natsional'noye rukovodstvo]. Ed. Belousova Yu.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., et al. Moscow, 2009. 965 p. (in Russian)

7. Mashkovskiy M.D. Medicinal products. Part 1. [Lekarstvennyye sredstva. Chast' 1]. Moscow, 1996. 731 p. (in Russian)

8. Nadiradze Z.Z., Karetnikov I.A., Bakhareva Yu.A., Pushkarev B.G. Myocardial protection in operations with artificial circulation [Zashchita miokarda pri operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrashcheniyem] // Abstracts of the All-Russian Congress on Extracorporeal Technologies of October 1-3. Dmitrov, 2004. P.24-25. (in Russian)

9. Nazarov I.P. Extended ganglioplegia in anesthesiology and surgery [Prodlennay aganglioplegiya v anesteziologii i khirurgii]. Krasnoyarsk, 1999. 414 p. (in Russian)

10. Nazarov I.P., Dykhno Yu.A., Ostrovsky D.V. [Stress protection in high-risk surgery Stressprotektsiya v khirurgii povyshennogo riska]. Krasnoyarsk, 2003. Pt. 1. 374 p. (in Russian)

11. Nazarov I.P., Dykhno Y.A., Ostrovsky D.V., et al. Stress protection in high-risk surgery [Stressprotektsiya v khirurgii povyshennogo riska]. Krasnoyarsk, 2003. Pt. 2. 565 p. (in Russian)

12. Pushkarev B.G., Nadiradze Z.Z., Karetnikov I.A., Bakhareva Yu.A. The concept of the central genesis of ischemic arrhythmias, ventricle fibrillations [Konceptsiya tsentral'nogo genеза ishemieskikh aritmii, fibrillyatsiy zhaludochkov serdtsa] // Abstracts of the reports of the III Russian Congress on Pathophysiology of November 9-12. Moscow, 2004. 57 p. (in Russian)

13. Pushkarev B.G. Theory and practice of the central mechanism of ischemic arrhythmias, myocardial defense in experiment and cardiac surgery [Teoriya i praktika tsentral'nogo mekhanizma ishemieskikh aritmii, zashchity miokarda v eksperimente i kardiokhirurgii]. Irkutsk, 2010. 325 p. (in Russian)

14. Pushkarev B.G. Theory and practice of the central mechanism of ischemic arrhythmias, myocardial defense in experiment and cardiac surgery [Teoriya i praktika tsentral'nogo mekhanizma ishemieskikh aritmii, zashchity miokarda v eksperimente i kardiokhirurgii]. Irkutsk, 2011. 331 p. (in Russian)

15. Shalimov A.A. Shifrin G.A. Modern methods of ganglioplasty in surgery and anesthesiology [Sovremennyye metody ganglioplegii v khirurgii i anesteziologii]. Kiev, 1975. 207 p. (in Russian)

16. Shakhnovich R.M. Acute coronary syndrome with ST segment elevation [Ostryy koronarnyy sindrom s pod'yemom segmenta ST]. Moscow, 2010. 368 p. (in Russian)

17. Kharkevich D.F. Ganglionic facilities [Ganglionarnyye sredstva]. Moscow, 1962. 296 p. (in Russian)

18. Yatsozhinsky Y.D., Penkova N.S. Ganglioblockators in the therapy of pulmonary hemorrhage [Ganglioblokatory v terapii legochnogo krvotocheniya] // Vrachebnoe delo. 1969. №11. P.59-62. (in Russian)

19. Cooper T. Physiologic and pharmacologic effect of cardiac denervation // Federal Proc. 1965. Vol. 24. №6. P.82-93.

20. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // BMJ. 1999. Vol. 318. P.1730-1737.

Информация об авторах:

Пушкарев Борис Георгиевич – д.м.н., профессор, e-mail: pushkarev.bg@mail.ru;
Бахарева Юлия Александровна – анестезиолог-реаниматолог, к.м.н.

Information About the Authors:

Pushkarev Boris G. – doctor of medical sciences, professor, e-mail: pushkarev.bg@mail.ru;
Bakhareva Julia A. – junior researcher

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЗОБНИН Ю.В. – 2018
УДК: 061.091

ВИТИМСКОЙ ЗАКАЛКИ. АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВНА СЕРКИНА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Зобнин Ю.В.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск)

Резюме. Представлен биографический очерк профессора Александры Васильевны Серкиной, выпускницы Иркутского государственного медицинского института (1944 года), Почетного гражданина г. Иркутска, Заслуженного врача Российской Федерации.

Ключевые слова: Серкина Александра Васильевна, Иркутский государственный университет, профессор.

VITIMTRAINING. ALEKSANDRA VASILYEVNA SERKINA (TO THE 100 ANNIVERSARY SINCE BIRTH)

Zobnin Yu. V.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The biographic sketch of professor Aleksandra Vasilyevna Serkina, the graduate of the Irkutsk state medical institute (1944), the Honourable citizen of Irkutsk, the Honored doctor of the Russian Federation is presented.

Key words: Serkina Aleksandra Vasilyevna, Irkutsk State Medical University, professor.



Рис. 1. Александра Васильевна Серкина.

А л е к с а н д р а Васильевна Серкина – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей хирургии Иркутского государственного медицинского института в 1971-1982 гг., с 1982 г. по 2002 г. работала профессором кафедры общей хирургии ИГМУ. Почётный гражданин города Иркутска.

А.В. Серкина родилась 31 мая 1918 г. в бедной крестьянской семье, в основанном около 1621 года селе Витим, расположенном услияния рек Лена и Витим (Якутия). Её мать – коренная жи-

тельница Якутии. Отец – политический ссыльный, уроженец Петербурга. В семье было трое детей. Сестра Зоя Васильевна – стала врачом, брат – Лев Васильевич – участвовал в Великой Отечественной войне.

В издании, подготовленном Музеем истории города Иркутска при содействии администрации города Иркутска и увидевшем свет в 2001 году, «Иркутска гордость и слава (Книга о Почетных гражданах города)» указывается, что Александра Васильевна начала трудовую деятельность «подмехаником» на Лене. Закончила горный техникум в Бодайбо (основан в 1938 г.), а затем, после окончания Якутского экономического техникума в 1936 году (основан в 1930 г.) [3]. В других источниках, в частности в статье С.Б. Пинского и А.И. Брегея «Памяти Александры Васильевны Серкиной», опубликованной в «Сибирском медицинском журнале» [6], а также в «Биографическом словаре...» А.Г. Шантурова и

в очерке редактора газеты «Медик» Э.И. Арзаевой [2,10] указывается, что А.В. Серкина в 1936 г. после окончания Якутского медицинского техникума (в сентябре 1906 г. начались занятия в Якутской фельдшерской школе, весной 1925 г. школа переименована в Якутский медицинский техникум, готовивший санитаров, акушеров и ветеринарных фельдшеров, а в 1935 г. техникум переименован в Якутскую фельдшерско-акушерскую школу, которая обеспечивала средним медицинским персоналом военно-полевые госпитали и санитарные батальоны Восточного фронта).

Более точные сведения опубликованы в статье Т.П. Сизых «Александра Васильевна Серкина (к 85-летию со дня рождения)» [9].

После окончания школы А.В. Серкина училась в Якутском экономическом техникуме, затем работала бухгалтером. Вступила в комсомол в 1934 г. Якутским ОК ВЛКСМ была направлена на работу в Средне-Колымский улус (район), где работала заведующей отделом пионеров, заведующей отделом пропаганды и агитации райкома с 1938 г. по 1939 г., а с 1939 г. по 1940 гг. была секретарем райкома комсомола. В 1939 г. стала членом ВКП(б). В первый же год своей работы приняла самое активное участие в ликвидации разразившейся тяжелой эпидемии кори. Страшная беда заставила Александру Васильевну надеть белый халат, она не лечила, не было тогда у нее специальных знаний, она выхаживала заболевших. За это Верховным Советом ЯАССР А.В. Серкина была награждена нагрудным знаком «15 лет ЯАССР». Наверное, именно тогда у Александры Васильевны родилась мечта стать врачом.

Обучалась на рабфаке. В 1940 г. поступила в Иркутский медицинский институт. Пригодилась северная комсомольская закалка. В тяжелые военные годы, с 1942 г. по 1945 г. А.В. Серкина возглавляла комсомольскую организацию мединститута. Об этом времени Александра Васильевна вспоминала: «1941 год, август. Учились по 10, 12, 14 часов. Второй и третий курсы прошли за один год. Сдавали пропедевтику и нормальную физиологию, пожарное дело и станковый пулемет» [11]. Окончила мединститут в 1944 г. в составе 33-го выпуска врачей. Работала врачом скорой помощи, в 1947 г.

стала заведующей городской «Скорой помощью», одновременно (до 1948 г.) – ординатором хирургического отделения Иркутской городской клинической больницы № 1, являвшейся базой кафедры госпитальной хирургии ИГМИ. В 1946 г. Александры Васильевна стала ассистентом кафедры госпитальной хирургии, которой заведовал Заслуженный деятель науки, профессор В.Г. Шипачев. Под его руководством А.В. Серкина провела серию исследований анатомического состояния и патоморфологии артериального русла на 45 конечностях, ампутированных по поводу третьей стадии облитерирующего эндартериита. Проводилась рентгеноангиография с инъецированием сосудов контрастной массой. Из этих же конечностей брались участки отдельных сосудов для проведения патогистологического исследования. В работе были использованы наблюдения над 258 больными облитерирующим эндартериитом, а также истории болезни 150 больных, не находившихся под непосредственным наблюдением автора. Показано, что эндартериит является общим нейро-сосудистым заболеванием, имеющим две патоморфологические формы – собственно эндартериит и атеросклероз [7].

В 1952 г. А.В. Серкина перешла на должность ассистента кафедры факультетской хирургии ИГМИ, которой руководил профессор Борис Дмитриевич Добычин. Его по праву можно назвать пионером кардиохирургии, грудной и сосудистой хирургии в Восточной Сибири. В 1957 г. газета «Медик» сообщала, что в факультетской хирургической клинике ИГМИ профессором Б.Д. Добычиным и заведующей рентгенодиагностическим отделением Р.Ф. Гончаровой впервые в Иркутске было успешно проведено зондирование сердца у больной с врожденным пороком сердца – незаращением Боталлова протока [4]. В первую кардиохирургическую бригаду входили В.Н. Бойцов, А.В. Серкина, кардиолог Р.И. Черных, функциональный диагност Д.М. Горовацкая и первый анестезиолог Л.С. Лебедева, потом анестезиолог Э.А. Зорина [1].

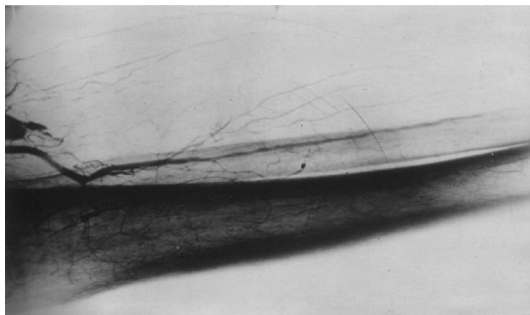


Рис. 2. Полная непроходимость *a. tibialis anterior*. Коллатерали не развиты. Фото с рентгенограммы.

В 1958 г. А.В. Серкина защитила кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-анатомические соотношения при облитерирующем эндартериите». В этот период она проводила большую работу по организации в клинике специализированного консультативного приема и как прообраз будущего отделения хирургии сосудов сформировала 15 коек для больных с патологией магистральных и периферических сосудов. В 1963 г. Александре Васильевне присвоено ученое звание доцента.

Молодой ученый, она организовала и провела полномасштабные скрининговые исследования среди населения и на предприятиях Восточной Сибири по выявлению ранних форм облитерирующих заболеваний магистральных и периферических сосудов. Накопленный опыт обобщила в докторской диссертации на тему «Раннее выявление и комплексное лечение больных облитерирующим эндартериитом в условиях диспансеризации» [8], которую успешно защитила в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева АМН СССР в 1970 г.

В 1971 г. А.В. Серкина была избрана заведующей кафедрой общей хирургии ИГМИ. В 1973 г. ей было присвоено ученое звание профессора. В это время при активном участии кафедры осуществлялась реорганизация хирургической службы больницы, создавались специализированные отделения: экстренной, абдоминальной и плановой хирургии, хирургической эндокринологии, хирургической инфекции и хирургии сосудов, а также отделение интенсивной терапии и реанимации.

А.В. Серкина обладала неоценимым даром заметить среди студентов перспективную молодежь, повести за собой, сформировать будущих специалистов. Неслучайно, работавшие под ее руководством студенческие научные кружки при кафедрах факультетской хирургии и общей хирургии, становились отличной формой подготовки будущих хирургов для практического здравоохранения. Лучшие хирургические кадры города и области получили профессиональную и творческую направленность именно от Александры Васильевны Серкиной. В газете «Медик» в 1971 г. была опубликована заметка студента пятого курса лечфака Геннадия Янца «Хотим быть хирургами» о студенческом научном кружке факультетской хирургии, которым руководила А.В. Серкина. Членами этого кружка были известные хирурги Б. Иоффе, Б. Шапочник, В. Новицкая, В. Чернявский. Активнейшим членом кружка назван студент 4-го курса лечфака Евгений Григорьев, проводивший интересные исследования свертывающей системы крови [12].

А л е к с а н д р а Васильевна являлась одним из лучших ангиохирургов Восточной Сибири. Главным направлением ее научных изысканий являлась клиническая ангиология. С 1971 г. начала активно развивать реконструктивную хирургию при заболеваниях магистральных и периферических сосудов, возглавила кафедру общей хирургии Иркутского медицинского института. На базе Иркутской городской клинической

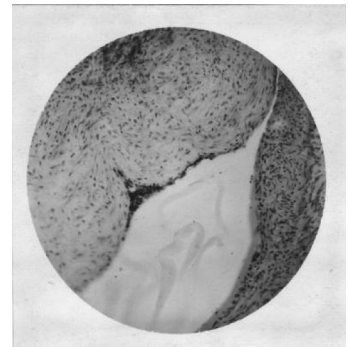


Рис. 3. Микропрепарат Резкое утолщение *intima* бедренной артерии. Увеличение в 80 раз.

больницы № 1 организовала первый в Сибири и на Дальнем Востоке областной центр хирургии сосудов. Вместе с А.В. Серкиной новое для иркутской медицины дело начинали ассистент руководимой ею кафедры Борис Владимирович Таевский и её ученик, со студенческой скамьи посвятивший себя реконструктивной сосудистой хирургии, Владимир Викторович Чернявский. Это и был костяк нового больничного отделения, настоящий коллектив которого им ещё предстояло создать. Ибо первая трудность, с которой сразу пришлось столкнуться, – не было врачей, готовых, подобно этой тройке отважных, стать к операционному столу, чтобы с филигранной точностью устранять врожденные или обретенные в житейских передерягах пороки сосудов.

При непосредственном участии Александры Васильевны и при поддержке ректора Евгения Михайловича Бурцева в 1985 г. в Иркутском государственном институте усовершенствования врачей была открыта кафедра клинической ангиологии и сосудистой хирургии.

Среди учеников А.В. Серкиной профессора В.Л. Радужкевич, Ю.А. Бельков, В.И. Миронов.

В 1982-2002 гг. А.В. Серкина работала профессором кафедры общей хирургии ИГМУ. Вспоминаю, как мы встретились с Александрой Васильевной в дребезжащем, разболтанном автобусе «ЛИАЗе», Александра Васильевна ехала в Городскую больницу, стоя на ниж-

ней ступеньке у входа, опираясь спиной о дверцы, не проходя в салон. Я предложил ей подняться повыше, она ответила, что подниматься ей слишком тяжело, и вскоре вышла на нужной остановке. Уже после выхода на пенсию, Александра Васильевна перенесла туберкулез легких, сумев справиться с этим коварным недугом.

Александра Васильевна внесла существенный вклад в решение проблем диагностики и комплексного лечения облитерирующих заболеваний магистральных артерий, патологий вен и организации экстренной ангиохирургической помощи. Она – автор 134 научных работ. Под ее руководством защищены 12 кандидатских и 1 докторская диссертация.

Александра Васильевна участник многих Международных, Всесоюзных и Всероссийских конференций и съездов, посвященных ангиологии и другим проблемам хирургии. В частности, в 1974 г. побывала в Институте онкологии в г. Лионе (Франция).

В течение многих лет успешно сочетала педагогическую работу с большой общественной деятельностью.



Рис. 4. А.В. Серкина – Почетный гражданин Иркутска.

стью. Неоднократно избиралась членом правления Всесоюзного и Всероссийского хирургических обществ, союзной проблемной комиссии по экстренной хирургии сосудов и проблемной комиссии Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения Министерства здравоохранения РСФСР. В течение 14 лет была председателем Иркутского областного общества хирургов и депутатом Иркутского Совета народных депутатов четырех созывов. Об этой деятельности А.В. Серкиной тепло вспоминала Елизавета Васильевна Патрушева, в те годы заместитель председателя Иркутского горисполкома в книге «Что в имени тебе моем?..», назвав комиссию по здравоохранению, которую возглавляла Александра Васильевна Серкина, работавшей наиболее активно, стабильно и инициативно на протяжении десяти лет. Секретарем комиссии была Елизавета Никитична Родина, врач-стоматолог Медсанчасти авиационного завода, кандидат медицинских наук, поэтесса. В составе комиссии был и профессор Анатолий Григорьевич Шантуров [5].

Александра Васильевна Серкина – родоначальник

медицинской династии. Ее дочери – Елена и Надежда врачи. Елена – терапевт, кандидат медицинских наук, работала во II Московском ордена Ленина государственном медицинском институте им. Н.И. Пирогова. Надежда – врач-уролог, работала Иркутской городской клинической больнице №1. Внучка Александра – выпускница Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова.

Зная Александру Васильевну как замечательного врача, педагога, воспитателя, вспоминаю, какие содержательные лекции она читала, демонстрируя пациентов, в том числе с заболеваниями сосудов. Делала это настолько уважительно к больным, что они без всякого волнения и стеснения перед полной аудиторией студентов охотно рассказывали о своих недугах. Однажды, Александра Васильевна увидела меня в коридоре хирургического отделения с судном в руках, спросила, что я здесь делаю, услышав, что ухаживаю за родственницей, быстро спросила о диагнозе, вошла в палату, заинтересовалась самочувствием, немного поговорила и смогла вселить в тяжелую больную такую надежду, которая позволила моей родственнице еще долго с глубокой благодарностью вспоминать эту мимолетную встречу с настоящим Врачом и Человеком.

Говоря об уникальных педагогических качествах Александры Васильевны, вспоминаю небольшую историю, имевшую место во время моей учебы на третьем курсе. Однажды член редколлегии нашего курса Фаридо Белялова сделала небольшую юмористическую стенную газету, с очень яркими, прекрасно выполненными рисунками и довольно едкими подписями на злобу дня. Один из рисунков изображал очередь студентов в буфете биокорпуса и витрины с весьма небогатым ассортиментом. Под рисунком была подпись о вероятных не лучших ощущениях некоего американского студента, доведись ему на завтрак откусить только сосиску и кофе (о таких завтраках в студенческом буфете, в то время и мечтать не приходилось). Студенты, подходя на лекцию, читали газету, посмеивались, рассказывались по местам. Александра Васильевна, войдя в аудиторию, тоже взглянула на газету. Дочитав лекцию до перерыва, попросила меня, как комсорга курса, зайти к ней в кабинет. Когда я пришел, она тихо, но твердо попросила снять газету, добавив, что мы еще многого не пережи-



Рис. 5. Портрет профессора А.В. Серкиной. Худ. Г.Е. Новикова, 1983-й г.

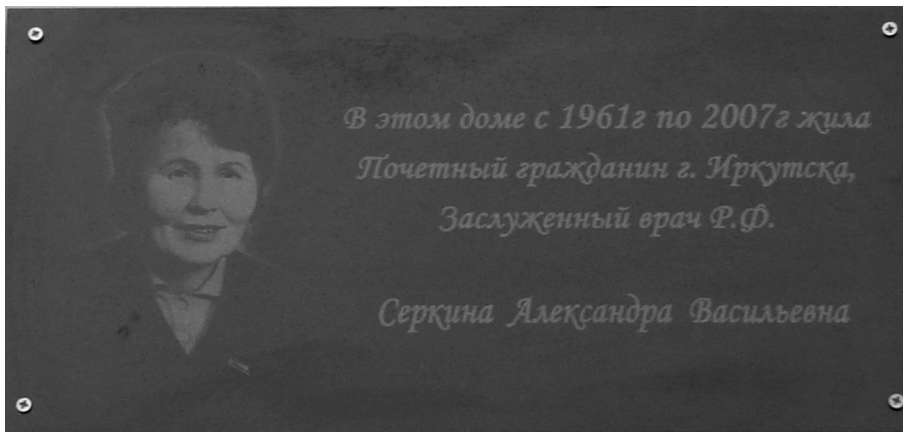


Рис. 6. Мемориальная доска А.В. Серкиной.

ли и не знаем. Лишь через много лет, прочитав «Дети Арбата» Анатолия Рыбакова, я понял, что имела ввиду Александра Васильевна...

За свою многогранную деятельность А.В. Серкина удостоена звания «Заслуженный врач России» (Указ Президента РФ № 1106 от 17.06.2000) и звания «Заслуженный врач Республики Бурятия». Решением Городского исполнительного комитета депутатов трудящихся А.В. Серкиной в 1986 г. было присвоено звание «Почетный гражданин города Иркутска». Она награждена орденом Трудового Красного Знамени, медалями «За доблестный труд в Великой Отечественной войне» (за работу в госпиталях), медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина» и «100 лет Общества Н.И. Пирогова», нагрудными знаками «Отличник здравоохранения», «Отличник высшей школы», имеет награды Якутии.

Александра Васильевна Серкина ушла из жизни 28 октября 2007 года. Похоронена в Иркутске.

В фондах Иркутского художественного музея им. В.П. Сукачева и Музея истории города Иркутска им. А.М. Сибирякова хранятся портреты А.В. Серкиной, выполненные иркутской художницей, Заслуженным художником РФ Галиной Евгеньевной Новиковой.

28 октября 2008 года, в годовщину ухода из жизни

замечательного человека, Врача от Бога, Хирурга, Учителя, доктора медицинских наук, профессора Александры Васильевны Серкиной, на доме № 25 по улице Ленина, в ее честь была открыта мемориальная доска.

В честь 100-летия со дня рождения А.В. Серкиной сотрудники Отдела истории Музея истории города Иркутска им. А.М. Сибирякова сделали экспозицию, посвященную жизни и деятельности Александры Васильевны, а непосредственно 31 мая 2018 г. провели вечер памяти Заслуженного врача и Почетного гражданина города Иркутска. Почтить память Александры Васильевны пришли ее родные и близкие, работники здравоохранения города Иркутска, Почетные граждане и просто те, кто знает и помнит этого замечательного человека.



Рис. 7. Фрагмент экспозиции в Музее истории города Иркутска им. А.М. Сибирякова, посвященной 100-летию со дня рождения А.В. Серкиной.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор разработал концепцию и дизайн исследования и написал рукопись. Окончательная версия рукописи была им одобрена. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдаров Г.М., Шантуров А.Г. Факультетские клиники Иркутского государственного медицинского университета (1920-2000). Иркутск: Издание ОГУП «Иркутская областная типография № 1, 2000. С.9-41.
2. Иванова Э. Счастье – в служении людям // Медик. 1978. 24 ноября. С.1.
3. Иркутска гордость и слава. Иркутск: Издание ОГУП

- «Иркутская областная типография № 1», 2001. С.152-155.
4. Лебедева Л.С. Новые методы исследования сердца // Медик. 1957. 31 мая. С.2.
5. Патрушева Е.В. Что в имени тебе моем?.. Иркутск: Отгиск, 2008. С.114-141.
6. Пинский С.Б., Брегель А.И. Памяти Серкиной Александры Васильевны (1918-2007 годы) // Сибирский ме-

дицинский журнал (Иркутск). 2007. № 8. С.105.

7. Серкина А.В. Клинико-анатомические соотношения при облитерирующем эндартериите: Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск: Ирк. гос. мед. ин-т, 1957. 169 с.

8. Серкина А.В. Раннее выявление, дифференциальная диагностика и комплексное лечение больных облитерирующим эндартериитом в условиях диспансеризации: Автореф. дис. ... доктора медицинских наук. / АМН СССР. Ин-т сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. М., 1969. 31 с.

9. Сизых Т.П. Александра Васильевна Серкина (К 85-летию со дня рождения) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2003. № 2. С.104-106.

10. Шантуров А.Г. Серкина Александра Васильевна // Биографический словарь заведующих кафедрами, докторов наук, профессоров Иркутского государственного медицинского университета (1920-1995 гг.). Иркутск: Иркутский Дом печати, 1995. С.53-57.

11. Шантуров А.Г., Гайдаров Г.М. Студенты Иркутского медицинского института в годы Великой Отечественной войны // Иркутский государственный медицинский институт в годы Великой Отечественной войны. Иркутск: Издательство ОАО «Иркутская областная типография № 1 имени В.М. Посохова», 2005. С.522-536.

12. Яцен Г. Хотим быть хирургами // Медик. 1971. 3 февраля. С.1.

REFERENCES

1. Gaidarov G.M., Shanturov A.G. Faculty clinics of the Irkutsk State Medical University (1920-2000). Irkutsk: Izdanie OGUP «Irkutskaya oblastnaya tipografiya № 1», 2000. P.9-41. (in Russian)

2. Ivanova E. Happiness – in service to people // Medik. 1978. 24 noyabrya. P.1. (in Russian)

3. Irkutsk pride and glory. Irkutsk: Izdanie OGUP «Irkutskaya oblastnaya tipografiya № 1», 2001. P.152-155. (in Russian)

4. Lebedeva L.S. New methods of a research of heart // Medik. 1957. 31 maya. P.2. (in Russian)

5. Patrusheva E.V. What in a name to you do we wash? Irkutsk: Ottisk, 2008. P.114-141. (in Russian)

6. Pinskiy S.B., Bregel' A.I. Serkina Aleksandra Vasilyevna's memories (1918-2007) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2007. № 8. P.105. (in Russian)

7. Serkina A. V. Kliniko-anatomichesky ratios at the obliterating endarteriit: Thesis PhD (Medicine). Irkutsk: Irk. gos. med. in-t, 1957. 169 p. (in Russian)

8. Serkina A.V. Early identification, differential diagnostics

and complex treatment of patients obliterating endarteriit in the conditions of medical examination: Thesis DSc (Medicine) / AMN SSSR. In-t serdechno-sosudistoi hirurgii im. A.N. Bakuleva. Moscow, 1969. 31 p.

9. Sizyh T.P. Aleksandra Vasilyevna Serkina (To the 85 anniversary since birth) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2003. № 2. P.104-106. (in Russian)

10. Shanturov A.G. Serkina Aleksandra Vasilyevna // Biographic dictionary by managers of departments, doctors of science, professors of the Irkutsk state medical university (1920-1995). Irkutsk: Irkutskii Dom pechati, 1995. P.53-57. (in Russian)

11. Shanturov A.G., Gaidarov G.M. Students of the Irkutsk Medical Institute in days of the Great Patriotic War // The Irkutsk State Medical Institute in days of the Great Patriotic War. Irkutsk: Izdatel'stvo ОАО «Irkutskaya oblastnaya tipografiya № 1 imeni V.M. Posohova», 2005. P.522-536. (in Russian)

12. Yancen G. We want to be surgeons // Medik. 1971. 3 fevralya. P.1. (in Russian)

Информация об авторе:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры госпитальной терапии ИГМУ, главный редактор газеты «Медик. Иркутская областная медицинская газета», к.м.н., доцент, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru

Information About the Author:

Zobnin Yuri V. – MD, PhD (Medicine), associate professor departments of hospital therapy of IGMU, editor-in-chief of the newspaper “Medik. Irkutsk regional medical newspaper”, 664003, Russia, Irkutsk, 1, Krasnogo Vosstaniya St., ISMU, Tel. 8 (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru

ПЕДАГОГИКА

© АТАКИШИЗДЕ С.А., ВЕЛИЕВА М.Н. – 2018
УДК:615.1:378]:92 (470.638=25)

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СТРАТЕГИЧЕСКОГО ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Атакишизаде С.А., Велиева М.Н.
(Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. В научной статье представлены сведения об основных принципах государственной политики в сфере обеспечения права граждан на образование, закрепленного в Конституции Азербайджанской Республики, и инновационные преобразования в образовательной деятельности, установлено, что в последнее время профессиональное становление фармацевтических кадров в Азербайджане формируется согласно требованиям государственных и ведомственных документов и нормативных актов, имеет место создание региональной системы подготовки и обучения фармацевтических кадров.

Ключевые слова: фармацевтическое образование; Азербайджанская Республика; инновационное развитие.

DEVELOPMENT OF THE METHODOLOGY OF STRATEGIC INNOVATIVE DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL EDUCATION IN AZERBAIJAN

Atakishizada S.A., Veliyeva M.N.
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. This article contains information on the main principles of state policy in the sphere of ensuring citizens' right to education, enshrined in the Constitution of the Republic of Azerbaijan, and general conditions for regulating educational activities, that recently professional formation of pharmaceutical personnel in Azerbaijan is formed according to the requirements of state and departmental documents and normative acts, there is a creation of a regional system of training and training of pharmaceutical personnel.

Key words: pharmaceutical education; Republic of Azerbaijan; innovative development.

Согласно Закону Азербайджанской Республики «Об образовании», принятому в 2009 году, установлены основные принципы государственной политики в сфере обеспечения прав граждан на образование, закрепленного в Конституции Азербайджанской Республики и общие условия регулирования образовательной деятельности, которое играет базовую роль в принятии соответствующих законов и других нормативно-правовых актов по отдельным ступеням образования. Образование в Азербайджанской Республике носит непрерывный характер и является приоритетной сферой деятельности стратегического значения, отражающей интересы гражданина, общества и государства. Образование в Азербайджанской Республике основывается на международных конвенциях о правах человека и иных международных договорах, участницей которых является Азербайджанская Республика, и развивается на основе приоритетности национальных, духовных и общечеловеческих ценностей путем интеграции в мировую образовательную систему [10].

В Азербайджанской Республике применяются следующие формы образования: формальное; неформальное; информальное. Порядок организации формального образования устанавливается соответствующим органом исполнительной власти [12].

В Азербайджанской Республике применяются следующие формы получения образования: очная; заочная; дистантная (на расстоянии); свободная (экстернат). В рамках установленных в Азербайджанской Республике форм получения образования могут быть организованы образование на дому и индивидуальное образование. В необходимых случаях в установленном соответствующим органом исполнительной власти порядке могут быть применены и другие формы получения образования с применением современных образовательных технологий. В зависимости от вида собственности в Азербайджанской Республике действуют следующие образовательные учреждения: государственные; муниципальные; частные; Государственные образовательные

учреждения в Азербайджанской Республике не имеют непосредственной целью получение прибыли.

В Азербайджанской Республике устанавливаются следующие ступени и уровни образования: дошкольное образование; общее образование; начальное образование; общее среднее образование; полное среднее образование; первичное специальное профессиональное образование; среднее специальное образование. Высшее образование – это бакалавриат; магистратура; докторантура. Первичное специальное профессиональное образование обеспечивает в соответствии с потребностями рынка труда подготовку специализированных рабочих кадров по различным ремеслам и массовым профессиям на базе общего среднего образования и полного среднего образования. Первичное специальное профессиональное образование осуществляется в специальных профессиональных образовательных учреждениях независимо от формы их собственности и образовательных структурах отдельных организаций, предприятий, трудовых бирж, управлений занятости и других соответствующих структур, имеющих специальное разрешение (лицензию) на образовательную деятельность, и завершается присвоением выпускникам первичных категорий профессий по соответствующим направлениям. Первичное специальное профессиональное образование осуществляется на основании соответствующих образовательных программ. Лица, принятые в первичные специальные профессиональные образовательные учреждения на базе общего среднего образования, вправе получить полное среднее образование [12]. На уровне высшего образования осуществляется с учетом потребностей общества и рынка труда подготовка высококвалифицированных специалистов и научно-педагогических кадров. Подготовка специалистов и научно-педагогических кадров в высших образовательных учреждениях Азербайджанской Республики включается в себя три уровня: бакалавриат (за исключением медицинского образования); магистратура (за исключением медицинского образования); докторантура.

На образовательном уровне бакалавриата готовятся специалисты с высшим образованием широкого профиля по образовательным программам отдельных специальностей на базе полного среднего образования и среднего специального образования. Лицо, завершившее образование в бакалавриате, признается лицом с высшим образованием. Выпускникам, закончившим бакалавриат, присваивается высшая профессиональная квалификационная степень «бакалавр». Сфера трудовой деятельности выпускников охватывает все сферы деятельности за исключением научно-исследовательской деятельности и научно-педагогической деятельности в высших образовательных учреждениях. Содержание и порядок организации образования в бакалавриате устанавливаются соответствующим органом исполнительной власти.

Магистратура предусматривает более глубокое изучение какой-либо сферы специальности в соответствии со специализацией образования в научно-исследовательских или профессиональных целях и дает право заниматься профессиональной деятельностью, научно-исследовательской и научно-педагогической работой. Содержание, порядок организации образования в магистратуре и присвоения степени «магистр» устанавливаются соответствующим органом исполнительной власти. Магистратура может быть создана в высших образовательных учреждениях, имеющих достаточно высокий научно-педагогический кадровый потенциал, материально-техническую базу и образовательную инфраструктуру.

Медицинское образование делится в соответствии с образовательными программами и государственными образовательными стандартами на основное образование и резидентуру, а выпускникам присваиваются соответственно высшие специальные профессиональные степени врача и врача-специалиста. Содержание и порядок организации образования в резидентуре устанавливаются соответствующим органом исполнительной власти. Докторантура, являясь самым высоким уровнем высшего образования, обеспечивает подготовку научных и научно-педагогических кадров, повышение квалификационных и ученых степеней. Докторантура осуществляется в докторантурах, созданных в высших образовательных учреждениях и научных организациях (в адъюнктурах военных образовательных учреждений), и завершается присвоением соответствующей ученой степени. Ученые степени присваиваются в соответствии с законодательством диссертационными советами, действующими в высших образовательных учреждениях и научных организациях.

В Азербайджанской Республике установлены следующие ученые степени: доктор философии – с указанием отраслей науки; доктор наук – с указанием отраслей науки. Кадрам высших образовательных учреждений за полученные достижения в сфере научной и педагогической деятельности могут в установленном порядке присваиваться ученые звания. В Азербайджанской Республике установлены следующие ученые звания: доцент; профессор. Порядок и условия присвоения ученых званий доцента и профессора устанавливаются соответствующим органом исполнительной власти. Высшее образовательное учреждение в Азербайджанской Республике вправе присваивать звание почетного профессора (доцента). Порядок и условия присвоения звания почетного профессора (доцента) устанавливаются уставом высшего образовательного учреждения. Дополнительное образование в Азербайджанской Республике охватывает следующие направления: повышение квалификации; переподготовка кадров; стажировка и усовершенствование кадров; повторное высшее образование и среднее специальное образование; повышение степеней; образование пожилых лиц. Содержание и порядок организации дополнительного образования устанавливаются в соответствии с ограниченными возможностями здоровья специальными образовательными программами

соответствующим органом исполнительной власти.

Дополнительное образование осуществляется в структурах по повышению квалификации и переподготовке, соответствующих структурах, созданных в специальных профессиональных образовательных учреждениях, на курсах по стажировке и профессиональной подготовке и в других учреждениях, которым выдано специальное разрешение на деятельность в данной сфере. Лица, получившим образование по каким-либо направлениям дополнительного образования на основании соответствующих образовательных программ, выдается в установленном соответствующим органом исполнительной власти порядке соответствующий документ. В отношении лиц, закончивших курсы по повышению квалификации, применяются стимулирующие меры. Научные изыскания в системе образования ведутся в научно-исследовательских структурах, действующих в подчинении органов управления образованием, высших образовательных учреждениях и их соответствующих структурах или подразделениях (научно-исследовательские институты, центры, кафедры, лаборатории и т.д.) [10,12].

Проводимые в системе образования научно-исследовательские работы носят фундаментальный и прикладной характер. Научные изыскания в системе образования осуществляются за счет средств государственного бюджета, грантов, средств различных фондов, внебюджетных средств образовательных учреждений, а также средств, поступивших на основе заказов. Научные изыскания по проблемам развития образования носят инновационный характер и направлены на изучение истории образования, усовершенствование организации образования и управления им, построение учебного процесса с использованием современных методов и подготовку и применение новых технологий обучения и педагогических инноваций по другим направлениям.

Целью настоящей работы являлось разработка методики инновационного фармацевтического образования в Республике Азербайджан.

Материалы и методы

Материалами исследования явились: Конституция Азербайджанской Республики, Закон Азербайджанской Республики «Об Образовании», Закон Азербайджанской Республики «О лекарственных средствах», Постановление Кабинета Министров Азербайджанской Республики «О порядке организации обучения в высших школах на степени бакалавра и магистра по кредитной системе».

Результаты и обсуждения

С приобретением независимости страны и переходом на рыночную экономику, с развитием фармацевтической предпринимательской деятельности востребованность в совершенствовании профессионального фармацевтического образования в Азербайджанской Республике сильно возросла.

Одной из приоритетных задач образовательной системы страны является интеграция национального образования с международными системами, в частности Европейской квалификационной системой. Интеграция Азербайджана в Европейское сообщество и присоединение в 2004 году к Болонской Декларации о Едином европейском пространстве для высшего профессионального образования потребовало для высшего профессионального образования проведения инновационной политики в области совершенствования подготовки фармацевтических кадров страны, чтобы внедрять основные положения Болонского процесса. Ранее, в 1998 году были введены новые государственные образовательные стандарты с разделением ряда образовательных программ на двухуровневую систему: бакалавриат и магистратуру

ра, которые в настоящее время успешно реализуются во всех национальных высших школах страны. Новые образовательные стандарты требуют от современного специалиста способности и готовность создать условия для определения деятельности и выполнять эту работу согласно государственному стандарту и законодательству в области образования Азербайджанской Республики. Важной составляющей современных образовательных программ, положенных в основы реформ высшей школы страны, является компетентный подход к организации образовательного процесса. Одна из его основополагающих составляющих направлена на формирование профессионально подготовленного специалиста [2,5,6].

В связи с этим, в процессе обучения студенты должны научиться не только получать определенную сумму знаний и умений, но и превращать их в компетенцию, то есть в набор знаний, практических умений, способностей деятельности, информационной осведомленности и психологической готовности к определенному кругу предметов и процессов, необходимых для деятельности специалиста в фармацевтической сфере [2].

Традиционно в национальном образовании квалификационные характеристики выпускника определялись как совокупность знаний, умений и навыков. В связи с вхождением Азербайджана в общеевропейское образовательное пространство на смену этим понятиям приходит понятие «компетентность». «Компетентность» рассматривается как способность субъекта действовать адекватно, сообразно условиям и в направлении получения значимых результатов. Общую основу компетентности составляют профессиональные знания [6].

Профессиональная зрелость выпускника фармацевтического факультета – это системный критерий качества полученного образования, отражающий готовность специалиста к профессиональной деятельности, уровень его интегративного профессионально-личностного развития. Поэтому основной задачей при проведении инновации в фармацевтическом образовании была реализация компетентного подхода в профессиональном фармацевтическом образовании, которая будет способствовать подготовке высококвалифицированного, конкурентоспособного на рынке труда специалиста, готового к постоянному профессиональному росту и способного к эффективной работе по специальности на уровне мировых стандартов [2].

С учетом вышеприведенного, на фармацевтическом факультете впервые в нашем ВУЗе были разработаны стандарты образования 050806 – Фармация для бакалавриата и 060801 – Фармация для магистратуры, которые были утверждены Министерством Образования Азербайджанской Республики, в связи с чем, полностью изменилась система преподавания на кафедрах. Для этого было решено представить ключевые моменты истории создания и деятельности специализированной кафедры фармацевтической технологии и управления фармации Азербайджанского Медицинского Университета [1].

В начале XX века в Азербайджане не было ни одного специалиста со средним и высшим фармацевтическим образованием. Аптечное дело возглавляли не национальные кадры. После вступления страны в 1918 году в состав бывшего Советского Союза и признания Советской Социалистической Азербайджанской Республики началась коренная перестройка в образовании, в том числе, в фармации. Вначале были организованы аптечные ученичества в форме месячных и трехмесячных курсов. Затем в 1925 году была создана Фармацевтическая школа, впоследствии реорганизованная в Фармацевтический техникум, который по настоящее время выпускает специалистов со средним фармацевтическим образованием, с присвоением звания «фармацевт» [5].

В 1937 году Медицинским Советом при Народном Комиссариате Здравоохранения Республики был принят

проект организации Фармацевтического Института. В 1938 году Фармацевтический Институт начал свою деятельность, возглавлял его доктор медицинских наук, профессор Азиз Мамед-Карим оглы Алиев. В институте были организованы первые кафедры, в том числе и специализированные [5].

Азербайджанский Медицинский Университет был создан 9 мая 1930 года на базе медицинского факультета Бакинского Университета (ныне Бакинского Государственного Университета). В 1937 году на базе нескольких кафедр, отделившихся от Медицинского Института, был создан Азербайджанский Фармацевтический Институт. Фармацевтический Институт подготовил первых выпускников с высшим фармацевтическим образованием. Однако с началом Великой Отечественной Войны ученые специалисты, а также студенты, в том числе, и выпускники, были мобилизованы в ряды Красной Армии. По причине слабой материально-технической оснащенности и в связи с недостаточностью кадров деятельность Азербайджанского Фармацевтического Института вынужденно была приостановлена. В 1942 году Фармацевтический Институт отменяется, а на его основе организовывается фармацевтический факультет Азербайджанского Государственного Медицинского Института [5,6].

Фармацевтический факультет в составе Медицинского Института, а затем Университета со времени своего становления, развития и модернизации претерпел несколько реформ и государственных программ. С целью повышения качества подготовки выпускников возрастали требования для подготовки научных кадров и уровня профессорско-преподавательского состава факультета. Был введен 5 летний срок обучения с присвоением квалификации «провизор». До 1970 года практиковались очное и заочное формы обучения. Прием на факультет от 25 студентов повысился до 150 человек (обучение проводилось на русском и азербайджанском языках). Постепенно прием на факультет стал снижаться, в настоящее время на факультет поступает до 100 студентов. Обучение проводится на азербайджанском, русском и английском языках очно.

В нашей стране выработаны и успешно используются на уровне фармацевтических организаций основные положения, принципы, методы и технологии управления фармацевтическим персоналом, связанные с отбором, наймом, деловой оценкой, профориентацией, адаптацией и мотивацией работников, управлением конфликтами. Вместе с тем в практической работе по управлению фармацевтическими кадрами необходимо помнить о тех современных особенностях и нюансах управления аптечным персоналом, которые тесно взаимосвязаны и обусловлены основными тенденциями и закономерностями кадровых процессов и отношений в сфере обращения лекарственных средств [3,11].

В настоящее время базовая подготовка фармацевтических работников в Азербайджанской Республике осуществляется высшими и средними профессиональными фармацевтическими учебными заведениями, поэтому вопрос о реорганизации фармацевтического образования должен рассматриваться в целом как подготовка фармацевтических кадров для фармации [7-9]. Фармацевтическому рынку требуются специалисты с новым экономическим мышлением, со знанием клинической фармакологии, фармакоэкономики, взаимозаменяемости и совместимости лекарственных средств [2,4].

В связи с этим принятие образовательных стандартов нового поколения требуют согласования преобразований в сфере среднего и высшего фармацевтического образования, а консолидация среднего и высшего фармацевтического образования должна рассматриваться как базовое условие реформирования фармацевтического образования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсут-

ствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.

яx. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 27.02.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирасланов А.Т. Азербайджанский Медицинский Университет-80. Баку: Издательство «Табиб», 2010. С.459-497.
2. Атакишизаде С.А. Перспективы развития фармацевтического образования в Азербайджане // Медицинский журнал (Астана, Казакстан). 2017. №4. С.64-68.
3. Атакишизаде С.А. Государственное регулирование фармацевтической деятельности в Азербайджанской республике // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Владикавказ, 2015. С.253-256.
4. Атакишизаде С.А. Организация лекарственного обеспечения населения республики // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Владикавказ, 2015. С.295-299.
5. Велиева М.Н., Бандалиева А.А. История фармации Азербайджана. Баку, 2013. 440 с.
6. Велиева М.Н., Атакишизаде С.А. Инновационное развитие фармацевтического образования в Азербайджане // European Journal of Biomedical and Life Sciences. 2016. №4.

- Р49-53.
7. Велиева М.Н., Джаббарова Ш.А. Управление и экономика фармации, Баку, 2013. 736 с.
8. Велиева М.Н., Атакишизаде С.А., Магеррамов В.А., Магеррамова С.Г. Маркетинговые исследования по лекарственному обеспечению в Азербайджанской республике // European Journal of Biomedical and Life Sciences. 2017. №1. P.95-98.
9. Велиева М.Н., Атакишизаде С.А. Разработка методических подходов к инновационной деятельности аптечных предприятий в Азербайджане // Современная фармация: проблемы и перспективы развития: Материалы V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. Владикавказ, 2015. С.299-302.
10. Закон Азербайджанской Республики «Об образовании». Баку, 06.09.2009.
11. Закон Азербайджанской Республики «О лекарственных средствах». Баку, 22 декабря 2006.
12. Постановление Кабинета Министров Азербайджанской Республики от 24 декабря 2013г. №348 «О порядке организации обучения в высших школах на степени бакалавра и магистра по кредитной системе».

REFERENCES

1. Amiraslanov A.T. Azerbaijan Medical University-80. Baku: Izdatel'stvo «Tabib», 2010. P.459-497. (in Azerbaijan)
2. Atakishizade S.A. Perspectives of development of pharmaceutical education in Azerbaijan // Medicinskij zhurnal (Astana, Kazakstan). 2017. №4. P.64-68. (in Russian)
3. Atakishizade S.A. State regulation of pharmaceutical activity in the Republic of Azerbaijan // Modern pharmacy: problems and prospects of development: Proceedings of the V Interregional Scientific and Practical Conference with International Participation. Vladikavkaz, 2015. P.253-256. (in Russian)
4. Atakishizade S.A. Organization of medicinal provision of the population of the Republic // Modern pharmacy: problems and development prospects: Proceedings of the V Interregional Scientific and Practical Conference with International Participation. Vladikavkaz, 2015. P.295-299. (in Russian)
5. Velieva M.N., Bandalieva A.A. History of Azerbaijan Pharmacy. Baku, 2013. 440 p. (in Azerbaijan)
6. Velieva M.N., Atakishizade S.A. Innovative development of pharmaceutical education in Azerbaijan // European Journal of Biomedical and Life Sciences. 2016. №4. P.49-53.

7. Velieva M.N., Dzhabbarova Sh.A. Management and Economics of Pharmacy. Baku, 2013. 736 p. (in Azerbaijan)
8. Velieva M.N., Atakishizade S.A., Magerramov V.A., Magerramova S.G. Marketing research on medicines in the Azerbaijan Republic // European Journal of Biomedical and Life Sciences. 2017. №1. P.95-98.
9. Velieva M.N., Atakishizade S.A. Development of methodical approaches to innovative activity of pharmacy enterprises in Azerbaijan // Modern pharmacy: problems and prospects of development: Proceedings of the V Interregional Scientific and Practical Conference with International Participation. Vladikavkaz, 2015. P.299-302. (in Russian)
10. Law of the Republic of Azerbaijan "On education". Baku, 06.09.2009. (in Azerbaijan)
11. The Law of the Azerbaijan Republic «On medicines». Baku, 22 Dec 2006. (in Azerbaijan)
12. Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Azerbaijan 24 Dec 2013 №348 "On the order of organization of training in higher schools for the degree of bachelor's and master's degrees on the credit system". (in Azerbaijan)

Информация об авторах:

Атакишизаде Сайеддин Абдулла оглы – диссертант кафедры фармацевтической технологии и организации фармации Азербайджанского Медицинского Университета, e-mail: s.atakishizade@gmail.com; Велиева Махбуба Наби гызы – академик Международной академии наук, заслуженный педагог Азербайджана, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии и организации фармации Азербайджанского Медицинского Университета.

Information About the Authors:

Atakishizade Sayeddin Abdulla oglu – postgraduate student for the department of pharmaceutical technology and organization of pharmacy of the Azerbaijan Medical University, e-mail: s.atakishizade@gmail.com; Velieva Makhbuba Nabi Gizi – Academician of the International Academy of Sciences, Honored Teacher of Azerbaijan, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Organization of Pharmacy, Azerbaijan Medical University.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОНОВА Е.В., НЕСМЕЯНОВА О.Б., БАННИКОВА И.Г., БУГРОВА О.В., ГРИГОРИАДИ Н.Е., ЕВСТИГНЕЕВА Л.П., КАЛЯГИН А.Н., ПАТРИКЕЕВА И.М., ШЕСТЕРНЯ П.А. – 2018.

УДК: 616-002.77-08

РЕЗОЛЮЦИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА «ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ, РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА В УРАЛЬСКОМ И СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ. РОЛЬ ИЛ-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА» (ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ 12 МАЯ 2018 ГОДА, Г. ЕКАТЕРИНБУРГ)

Зонова Е.В.¹, Несмеянова О.Б.², Банникова И.Г.³, Бугрова О.В.⁴, Григориади Н.Е.⁵, Евстигнеева Л.П.⁶,
Калягин А.Н.⁷, Патрикеева И.М.⁸, Шестерня П.А.⁹

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия; ²Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия; ³Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия; ⁴Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия; ⁵Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия; ⁶Свердловская областная клиническая больница №1, Екатеринбург, Россия; ⁷Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; ⁸Областная клиническая больница №1, Тюмень, Россия; ⁹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия)

Резюме. 12 мая 2018 года в Екатеринбурге состоялось заседание научного Совета экспертов в области ревматологии, на котором обсуждались вопросы организации помощи пациентам с ревматоидным артритом (РА): некоторые аспекты патогенеза РА, в частности роль интерлейкина 6 (ИЛ-6), новые возможности подавления провоспалительных механизмов РА, региональные особенности, клинические стандарты, реальная клиническая практика в Уральском и Сибирском Федеральных округах. В состав Совета экспертов вошли научные лидеры в области ревматологии, имеющие большой опыт применения генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ревматоидным артритом. Результатом работы экспертного совета явилась резолюция, представленная вашему вниманию.

Ключевые слова: резолюция экспертного совета; ревматоидный артрит; генно-инженерная биологическая терапия; интерлейкин 6; сарилумаб; тоцилизумаб.

THE RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL "ORGANIZATION OF CARE FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: REGIONAL CHARACTERISTICS, CLINICAL STANDARDS, REAL CLINICAL PRACTICE IN THE URAL AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS. THE ROLE OF IL-6 IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS" (BASED ON THE RESULTS OF THE MEETING ON MAY 12, 2018, EKATERINBURG)

Zonova E.V.¹, Nesmeyanova O.B.², Bannikova I.G.³, Bugrova O.V.⁴, Grigoriadi N.E.⁵, Evstigneeva L.P.⁶,
Kalyagin A.N.⁷, Patrikeeva I.M.⁸, Shesternya P.A.⁹

(¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; ²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia; ³Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia; ⁴Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia; ⁵Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia; ⁶Sverdlovsk Regional Clinical Hospital, Orenburg, Russia; ⁷Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia; ⁸Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia; ⁹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ⁸Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia; ⁹Krasnoyarsk State Medical University name after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. On May 12, 2018, a meeting of the Scientific Council of Rheumatology Experts was held in Yekaterinburg to discuss the organization of care for patients with rheumatoid arthritis (RA): some aspects of the pathogenesis of RA, in particular the role of interleukin 6 (IL-6), new possibilities for suppressing pro-inflammatory mechanisms RA, regional features, clinical standards, real clinical practice in the Ural and Siberian Federal Districts. The Council of Experts includes scientific leaders in the field of rheumatology who have extensive experience in the use of genetic engineering biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. The result of the work of the expert council was a resolution submitted to your attention.

Key words: resolution of the expert council; rheumatoid arthritis; genetic engineering biological therapy; interleukin 6; sarilumab; tocilizumab.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, которое приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [1].

Распространенность этого заболевания достигает 0,5-2% [2] от общей численности населения в промышленно развитых странах, в России составляет 0,6% [3]. У больных РА наблюдается уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией, что связано с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений, таких как ишемический инсульт или инфаркт миокарда [4]. Осознание медицинской и социальной значимости ревматоидного артрита послужило мощным стимулом для разработки широкого спектра

инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а их внедрение позволило не только существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА.

В настоящее время в Уральском и Сибирском Федеральных округах для лечения пациентов с РА используется широкий спектр генно-инженерных биологических препаратов, таких как ритуксимаб, абатацепт, ингибиторы фактора некроза опухоли-α (иФНО-α), ингибитор рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) – тоцилизумаб.

В ходе междисциплинарной дискуссии участники Совета Экспертов подчеркнули специфику организации системы оказания медицинской помощи пациентам с РА в различных регионах Уральского и Сибирского

Федеральных округов с учетом каналов финансирования и доступности ГИБП для пациентов.

Эксперты сделали акцент на необходимости расширения сети дневных стационаров, утверждения/расширения ревматологических клинико-статистических групп (КСГ), использования службы реабилитации ревматологических пациентов, разработки и введения «Регистра больных РА» в клиническую практику.

Большое внимание было уделено проблеме поздней диагностики заболевания, критериям оценки активности РА в реальной клинической практике и особенностям ведения таких пациентов. Подчеркнули важность следованию принципам «Тreat to target» (T2T) при лечении пациентов.

Эксперты обратили внимание, что несмотря на большой выбор ингибиторов иФНО- α (в России зарегистрировано 5 препаратов) и иных ГИБП, одним из наиболее применяемых препаратов остается ритуксимаб (В-клеточная терапия) в связи с режимом введения (1 раз в 6 месяцев) – это удобно для пациентов из удаленных регионов и позволяет сэкономить бюджет.

Эксперты подчеркнули, что альтернативой иФНО- α являются ингибиторы рецептора ИЛ-6, которые благодаря ингибированию классического и транс-сигнального путей внутриклеточной сигнализации воздействуют не только на суставные, но и на системные проявления ревматоидного артрита.

В ходе обсуждения участники поделились опытом применения генно-инженерной биологической терапии при ревматоидном артрите в реальной клинической практике, в том числе и ингибитора рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб).

Одним из важных вопросов для обсуждения был механизм действия и оценка результатов 3 фазы клинических исследований нового ингибитора эффектов ИЛ-6 сарилумаба, который, благодаря подавлению классического и транс-сигнального пути воспаления, показал высокую эффективность у больных с РА (исследования MOBILITY, TARGET, MONARCH).

С учетом вышеизложенного эксперты считают необходимым еще раз подчеркнуть следующие положения:

1. Лекарственное обеспечение пациентов с РА происходит за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) как по тарифу высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП ОМС), так и преимущественно по тарифу клинико-статистических групп (КСГ). Исключение составляет Красноярский край, где обеспечение происходит по каналу ОНЛС.

2. На каждой территории существуют свои региональные приказы по маршрутизации, которые предусматривают единое оказание помощи больным с ревматоидным артритом, начинающееся с амбулаторного приема. Инициация терапии ГИБП происходит в условиях стационара, далее продолжается в специализированных кабинетах ГИБП. Решение о назначении ГИБП принимает либо главный специалист-ревматолог региона, либо специально созданная комиссия.

3. Необходима организация единого регистра или региональных регистров пациентов с РА, в первую очередь пациентов, получающих терапию ГИБП.

4. Эксперты отметили один из важнейших практических аспектов лечения ГИБП, связанного с необходимостью соблюдать «холодовую цепь» хранения препаратов, что лежит в основе эффективности и безопасности терапии. Было высказано пожелание для фармацевтических компаний: по возможности предоставлять сумки-холодильники для транспортировки препарата в рамках программы помощи пациентам.

5. Оценка эффективности ГИБП проводится в соот-

ветствии с современными требованиями, было высказано предложение активно внедрять индексы CDAI и SDAI в реальную клиническую практику для определения динамики активности РА на фоне терапии и достижения ремиссии либо низкой активности заболевания.

6. Пациенты, получающие тоцилизумаб, либо начали лечение данным ГИБП в детской службе, либо были переведены на терапию данным препаратом после неадекватного ответа на иФНО- α . Это соответствует тенденции в регионах в целом. При необходимости «переключение» после терапии иФНО- α происходит на ритуксимаб, абатацепт или ингибитор рецепторов ИЛ-6.

7. Монотерапия ГИБП, как правило, проводится ингибитором рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб) при непереносимости метотрексата и других БПВП, либо при наличии противопоказаний для их назначения.

8. Обсуждая профиль пациента с РА для назначения ингибитора ИЛ-6 в первой линии, эксперты выделили две категории пациентов:

а) пациенты, не ответившие на стандартную базисную терапию, у которых наблюдаются следующие клинические признаки:

- высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ);
- слабость, утомляемость, анемия;
- поражение почек (амилоидоз);
- перенесенный инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий, наличие высоких факторов риска других сердечно-сосудистых заболеваний;
- пациенты, имеющие сопутствующие онкологические заболевания;
- болезнь Стилла;
- тромбоцитоз, лихорадка;
- гиперферритинемия.

б) пациенты, которым показана монотерапия (в случае непереносимости метотрексата и других базисных противовоспалительных препаратов).

9. При обсуждении программы клинических исследований по сарилумабу (MOBILITY, TARGET, MONARCH) эксперты отметили эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата, сопоставимый с тоцилизумабом. Было отмечено, что в исследовании MONARCH в группе сарилумаба была продемонстрирована статистически значимая разница по индексу HAQ-DI в сравнении с адалимумабом. В аналогичном исследовании ADACTA (тоцилизумаб) эта разница не была статистически значимой.

10. По мнению экспертов, снижение стоимости ГИБП, в том числе и ингибиторов рецепторов ИЛ-6, позволит назначить их большему количеству пациентов, нуждающихся в данном виде терапии.

11. Эксперты подчеркнули необходимость включения сарилумаба в Национальные клинические рекомендации по лечению ревматоидного артрита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 20.05.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: Российские и Международные рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. №5. С.557-571.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
3. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Базоркина Д.И. и др. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологического исследования) // Терапевтический архив. 2010. Т. 82. №5. С.9-14.
4. Попков Т.В., Новиков Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2011. №4. С.64-72.

REFERENCES

1. Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and International recommendations // Scientific and practical rheumatology. 2016. Vol. 54. №5. P.557-571. (in Russian)
2. Russian clinical guidelines. Rheumatology / Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p. (in Russian)
3. Galushko E.A., Erdes S.F., Bazorkina D.I., et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Russia (according to epidemiological studies) // Terapevticheskiy arkhiv. 2010. Vol. 82. №5. P.9-14. (in Russian)
4. Popkov T.V., Novikov D.S., Nasonov E.L. Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis // Scientific and practical rheumatology. 2011. №4. P.64-72. (in Russian)

Информация об авторах:

Зонова Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, главный ревматолог Сибирского федерального округа; Несмеянова Ольга Борисовна – к.м.н., заведующий ревматологическим отделением, главный ревматолог Уральского федерального округа; Бугрова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; Шестерня Павел Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, главный ревматолог Красноярского края; Евстигнеева Людмила Петровна – д.м.н., заведующий ревматологическим отделением, главный ревматолог Свердловской области; Банникова Инна Геннадьевна – руководитель клинко-диагностического центра ревматологии и остеопороза; Григориади Наталья Евгеньевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии; Патрикеева Ирина Михайловна – заведующий ревматологическим отделением, главный ревматолог Тюменской области; Калягин Алексей Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, e-mail: akalagin@mail.ru.

Information About the Authors:

Zonova Elena V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Therapy, Hematology and Transfusiology Department, Chief Rheumatologist of the Siberian Federal District; Nesmeyanova Olga B. – Candidate of Medical Sciences, Head of the Rheumatology Department, Chief Rheumatologist of the Urals Federal District; Bugrova Olga V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Faculty Therapy Department; Shesternya Pavel A. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases, Chief Rheumatologist of the Krasnoyarsk Territory; Evstigneeva Lyudmila P. – Doctor of Medical Sciences, head of the rheumatology department, chief rheumatologist of the Sverdlovsk region; Bannikova Inna G. – Head of the Clinical Diagnostic Center for Rheumatology and Osteoporosis; Grigoriadi Natalia E. – doctor of medical sciences, professor of the department of hospital therapy; Patrikeeva Irina M. – Head of the Rheumatology Department, Chief Rheumatologist of the Tyumen Region; Kalyagin Alexey N. - Doctor of Medical Sciences, head of the department of propedeutics of internal diseases, e-mail: akalagin@mail.ru.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 6000 руб.
	1/4 стр. — 5000 руб.
цветная:	1 стр. — 20000 руб.
	1/2 стр. — 10000 руб.
	1/4 стр. — 6000 руб.

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*
Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.05.2018
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*
Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*
EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**