

**СИБИРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ
(иркутск)**

4

**октябрь -
декабрь**

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 «полоторный»). 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)

№ 4
октябрь -
декабрь
2018
том 155

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
Д.А. Ступин

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
С 2017 года издается 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 2017 года журнал выходит с регулярностью четыре номера 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

- Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность и остеоартроз коленных суставов: особенности патогенеза и диагностики 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ильичева Е.А., Тарнуева И.Ф., Пивоваров Ю.И., Корякина Л.Б., Тюрюмина Е.Э. Влияние медикаментозной терапии и тиреоидэктомии на функцию эндотелия и гуанилатциклазную активность гладкомышечных клеток плечевой артерии у пациентов с токсическим зобом 10
- Судаков Н.П., Клименков И.В., Попкова Т.П., Лозовская Е.А., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Пушкарев Б.Г., Чупрова О.В., Вантеева Е.В., Константинов Ю.М. Формирование атеросклеротических бляшек на поверхности аорты (экспериментальное исследование) 17
- Гурская Н.А., Сафаров А.М., Ниязова Г.А., Мамедов Ф.Ю., Акперли Л.Б. Диагностические возможности определения биоинертности конструкционных материалов в ортопедической стоматологии 21
- Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Тишков Н.В. Анализ результатов артроскопического восстановления передней крестообразной связки по транстибиальной методике 25
- Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А. Влияние антиоксидантного препарата «Мексидол» на липидные компоненты мембраны эритроцита у больных язвенным колитом 28
- Родионова Л.В., Леонова С.Н., Самойлова Л.Г., Небезина А.В. Профиль и сопряжённость экспрессии генов в образцах синовиальной оболочки тазобедренного сустава у пациентов с коксартрозом III стадии 33

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Клеусова Н.А., Ларина Н.П., Полетаева Т.Г., Чистякова Н.С. Эпизоотологическая ситуация по токсокарозу на территории г. Читы 35

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Бальжинимаев Д.Б. Результаты лечения пациентов после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки 39
- Монастырев В.В., Михайлов И.Н., Меньшова Д.В. Комбинированное повреждение сухожилия ротаторной манжеты плеча и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча 43
- Исаев Ю.С., Пузова А.И., Пругло О.А., Корнеев А.А., Малеванная О.В. Термическая травма как объект судебно-медицинской экспертизы 47
- Имамвердиев С.Б., Талыбов Т.А. Антиишемическая защита при открытых операциях по поводу коралловидного нефролитиаза 50

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Изатулин В.Г., Макарова О.А., Васильева Л.С., Иванова Л.А., Крайнова Л.А., Колесникова О.В. 100 лет кафедре гистологии, эмбриологии, цитологии Иркутского государственного медицинского университета (исторический очерк) 54

ЛЕКЦИИ

- Керимбекова Г.Н. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения кожного лейшманиоза 58
- Дворниченко В.В., Галченко Л.И. Состояние и перспективы развития ядерной медицины, лучевой терапии на современном этапе 61

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

- Неделько Н.Ф. Некоторые судебно-медицинские аспекты «Царского дела» 68
- Содержание №№ 1-4, 2018 77

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Chronic heart failure and knee osteoarthritis: pathogenesis and diagnosis 5

ORIGINAL RESEARCH

<i>Ilicheva E.A., Tarnueva I.F., Pivovarov Yu.I., Koryakina L.B., Tyuryumina E.E.</i> Effects of drug therapy and thyroidectomy on endothelial function and guanylate cyclase activity of smooth muscle cells of the brachial artery in patients with toxic goiter	10
<i>Sudakov N.P., Klimenkov I.V., Popkova T.P., Lozovskaya E.A., Nikiforov S.B., Goldberg O.A., Pushkarev B.G., Chuprova O.V., Vanteeva Ye.V., Konstantinov Yu.M.</i> Atherosclerotic plaques formation on the surface of aorta (experimental study)	17
<i>Gurtskaya N.A., Safarov A.M., Niyazova G.A., Mamedov F.Y., Akberli L.B.</i> Diagnostic capabilities of determining the bioinertness of structural materials in prosthetic dentistry	21
<i>Balzhinimaev D.B., Mikhaylov I.N., Tishkov N.V.</i> Analysis of the results of arthroscopic restoration of anterior cruciate ligament using transtibial method	25
<i>Mukhomedzyanova S.V., Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A.</i> Effect of antioxidant preparation «Mexidol» on lipid components of erythrocyte membrane in patients with ulcerative colitis	28
<i>Rodionova L.V., Leonova S.N., Samoilova L.G., Nevezhina A.V.</i> Profile and association of gene expression in the samples of the hip joint synovial membrane in patients with coxarthrosis stage III–IV	33

LIFESTYLE, ECOLOGY

Kleusova N.A., Larina N.P., Poletaeva T.G., Chistyakova N.S. Epizootologic situation in toxocarosis in Chita territory . . . 35

CLINICAL CASES

<i>Mikhaylov I.N., Puseva M.E., Balzhinimaev D.B.</i> The results of the treatment of patients after arthroscopic restoration of anteriorcrucialligament	39
<i>Monastyrev V.V., Mikhailov I.N., Menshova D.V.</i> Combined damage to the tendon of the rotator cuff and the tendon of the long head of the biceps of the shoulder	43
<i>Isaev Y.S., Puzova A.I., Pruglo O.A., Korneev A.A., Malevannaya O.V.</i> Thermal injury – as an object of forensic medical examination	47
<i>Imamverdiyev S.B., Talybov T.A.</i> Anti-ischemic protection in open operations for coral-like and multiple nephrolithiasis	50

HISTORY OF SCIENCE AND HEALTH

Izatulin V.G., Makarova O.A., Vasilyeva L.S., Ivanova L.A., Kraynova L.A., Kolesnikova O.V. 100 years of the department of histology, embryology, cytology of Irkutsk State Medical University (historical sketch) 54

LECTURE

<i>Kerimbekova G.N.</i> Modern aspects of clinic, diagnostics and treatment of cutaneous leishmaniasis	58
<i>Dvornichenko V.V., Galchenko L.I.</i> The state and prospects of nuclear medicine and radiation therapy development at the present stage	61

BASICS OF BIOMEDICAL ETHICS

Nedelko N.F. Some forensic medical aspects of «Tsar's case» 68

Content №№ 1-4, 2018 77

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© АНКУДИНОВ А.С., КАЛЯГИН А.Н. – 2018
УДК: 373.6/9:34

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ОСТЕОАРТРОЗ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

Анкудинов А.С., Калягин А.Н.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с коморбидными состояниями, является одной из актуальных проблем кардиологии, в частности, одной из нередких ассоциаций является остеоартроз коленных суставов. В обзоре освещены особенности клинического течения данной ассоциации, а так же современные методы диагностики и прогноза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; остеоартроз коленных суставов; галектин-3; натрий-уретические пептиды.

CHRONIC HEART FAILURE AND KNEE OSTEOARTHRITIS: PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. Chronic heart failure associated with co-morbid conditions is one of the urgent problems of modern cardiology, in particular, osteoarthritis of the knee. The article consecrated clinical features of this association, as well as modern methods of diagnosis and prognosis.

Key words: chronic heart failure; osteoarthritis of the knee; galectin-3; natriuretic peptides.

В структуре смертности большинства хронических заболеваний хроническая сердечная недостаточность (ХСН) играет ведущую роль [7]. Данная нозология, как правило, является финальной стадией большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы [34].

Важным фактором высокой распространенности ХСН, который нередко упускается из виду, стоит указать недостаточное внимание врачей первичного звена здравоохранения к наличию повышенного АД. В доказательство данного суждения правомочно привести работу И.В. Емельянова и соавт., в которой исследовалось отношение российских врачей первичного звена к назначению адекватной и целевой антигипертензивной терапии. В результате из 790 опрошенных врачей, у половины выявлена инертность, обусловленная недостатком знаний и внутренней готовностью к достижению целевых уровней АД у своих пациентов [15].

ХСН представляет собой комплекс симптомов, включающих в себя несколько ключевых жалоб: одышка, отеки, кашель, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Последняя жалоба, может быть вызвана не только застойными изменениями в малом круге, а так же быть следствием гиподинамии и нередко ожирением [41]. Снижение физической активности неминуемо ведет к увеличению массы тела [23]. Ожирение, определяется как индекс массы тела более чем 30 кг/м², получает все большее признание в качестве независимого фактора риска сердечной недостаточности [30].

Клинико-патогенетические риски ХСН при остеоартрозе

Проблемы гиподинамии и увеличения массы тела являются независимыми факторами риска возникновения дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в частности – остеоартроза (ОА). Эта патология широко распространена в популяции. Об этом говорит анализ причины нетрудоспособности в структуре хронических заболеваний, выделяющий ведущее место именно этой группе патологических состояний [12].

Факторы риска, влияющие на развитие сердечной недостаточности, параллельно соприкасаются с механизмами развития ОА и взаимно усугубляют течение

обоих этих заболеваний, формируя явную коморбидность [34,44]. Изучая особенности возникновения данной ассоциации, авторы указывают на более частое ее возникновение у женщин, чем у мужчин. Причем в последней группе так же наблюдается повышенный риск возникновения острых сердечнососудистых осложнений [3,4].

В ассоциации ХСН и ОА важно отметить наличие хронического болевого синдрома у пациентов, страдающих ОА крупных суставов – коленных и тазобедренных, постоянно подвергающимся нагрузкам и имеющими наиболее осложненное клиническое. Хронический болевой синдром развивается при длительной активности ноцицепторов. Боль, вызванная растяжениями мышц, травмами и воспалительными процессами костно-суставной системы, приводит к ощущению тупой, ноющей боли. Эта боль усиливается при движении, ослабевает в покое и обычно хорошо локализована [5,18]. Данные симптомы характеризуют течение ОА и являются причиной обращения пациента за медицинской помощью. Появление болевых ощущений сопровождается выбросом катехоламинов, соответственно, можно утверждать, что при хроническом болевом синдроме, данный процесс происходит постоянно, и будет оказывать негативное влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний.

В канадском исследовании Т. Kendzerska и соавт. (2017) было установлено, что ОА коленных и/или тазобедренных суставов, сопровождавшийся затруднением ходьбы, повышал риск сердечно-сосудистых событий, в частности развития ХСН, на 30% [34]. В австралийском исследовании С.Т. Taylor и соавт. (2017), проведенном среди 1445 врачей общей практики с участием 25790 пациентов в возрасте ≥45 лет, ХСН была диагностирована у 1119 больных (распространенность 4,34% (95% ДИ 3,99-4,68). ХСН редко возникала в виде монопатологии, у 99,1% пациентов имели по меньшей мере одно, а 53,4% – 6 или более других хронических заболеваний. Наиболее частой сопутствующей патологией были артериальная гипертензия и ХСН (43,4%) [44].

Роль лечения в развитии ХСН при остеоартрозе

Боль воспалительного характера в основе патогене-

неза несет активацию фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который в норме присутствует в метаболизме арахидоновой кислоты. Практически каждый пациент принимает тот или иной НПВС в зависимости от выбора лечащего врача, собственной приверженности к лечению, ценовых параметров. Несмотря на ряд побочных эффектов, роль НПВС в симптоматической терапии ревматических заболеваний, в частности ОА, трудно переоценить. Данные средства названы в рекомендациях EULAR (2003) и международной организации по изучению ОА – OARSI (2008) [9]. Они эффективно снимают боль, тем самым облегчая его общее самочувствие и улучшая качество жизни. Несомненными достоинствами НПВС являются доказанная эффективность (особенно при умеренно выраженной боли, связанной с локальным повреждением и воспалением), удобство использования и финансовая доступность многих препаратов [10].

Однако побочное действие данных препаратов ни в коем случае не должно упускаться из виду на фоне всех положительных моментов данных препаратов [17]. Спектр побочных влияний НПВС достаточно велик, и в данном контексте одним из самых нежелательных действий является повышение рисков прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, вызванный в первую очередь дестабилизацией артериального давления, даже при условии приема антигипертензивной терапии, а так же прогрессированию сердечной недостаточности. Прием НПВС, по мнению исследователей, ассоциируется с повышением риска кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, инсульта и внезапной коронарной смерти [6].

Очень часто при проведении противовоспалительной терапии при лечении ОА назначаются миорелаксанты. Данная группа препаратов тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также, вероятно, вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. К основному побочному эффекту со стороны сердечно-сосудистой системы относится артериальная гипотензия. Однако, по мнению авторов, некоторые миорелаксанты, в частности, толперизон при длительном применении могут негативно влиять на миокард, за счет подавления его сократительных способностей, тем самым декомпенсируя течение сердечной недостаточности [43].

Следует отметить, что миорелаксанты, не смотря на свое широкое применение, не включены в рекомендации ESCO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), предложенные в 2014 г. Данная позиция аргументируется отсутствием крупномасштабных исследований по данной тематике. Так же в данные рекомендации не включены бисфосфонаты, препараты ризендроновой кислоты. Однако исследования по ним ведутся.

В работе М.Н. Gillam и соавт. (2017) продемонстрирована связь развития ХСН у больных с ОА тазобедренного сустава, которым выполнялось его эндопротезирование. В протокол были включены 4019 человек (47% мужчин и 53% женщин). Сравнение включало две группы вмешательства у пациентов с общепринятой артропластикой бедра и у пациентов с использованием протеза «металл-на-полиэтилене». Было установлено прогрессирование ХСН в группе мужчин [18].

Патогенетические механизмы развития ХСН при остеоартрозе

По современным представлениям ухудшение течения сердечной недостаточности при ОА во многом связано с увеличением массы фибрированного миокарда, за счет постоянного поддержания воспалительных процессов. Это неизбежно ведет к нарушению сократительной способности и к увеличению застойных явлений в малом круге кровообращения.

Несколько провоспалительных цитокинов были подробно изучены. Фактор некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкин-1 и интерлейкин-6 считают основными провоспалительными цитокинами, которые участвуют в индукции и поддержании огромного количества воспалительных процессов, и в частности, в прогрессировании ХСН, однако причины этого до сегодняшнего момента неясны. Основная модель, предложенная в качестве индукции данного процесса, заключается в наличии хронического оксидативного процесса [45]. Данный тезис подтверждает факт усиленного выделения провоспалительных цитокинов и мононуклеаров, периферическими тканями, находящимися в состоянии гипоксии, а также самим миокардом.

Так же показано, что в данном процессе активно задействованы гормоны коры надпочечников – катехоламины, которые способны усиливать синтез цитокинов самим миокардом. Предполагается что это одна из важных связей патогенеза, формирующих порочный круг между нейрогуморальной активностью и воспалением.

Достаточно широко описывается применение натрийуретических пептидов [28]. В настоящий момент в стандарт обследования входит лишь один маркер – гормон, в большей степени удовлетворяющий данным критериям, – мозговой натрийуретический пептид (BNP), а так же его N-концевой фрагмент предшественник (NT-pro BNP) [8,14,31,40]. По данным рекомендаций при уровне BNP > 400 пг/мл и NT-pro BNP > 2000 пг/мл диагноз ХСН можно считать вероятным. Так же биомаркер используется для определения ранней диагностики ХСН [1,2]. Однако до сих пор не определены диагностические значения уровней этих гормонов, т.е. те уровни, на которые можно опираться для точной постановки диагноза [27,40]. В первую очередь, это связано с большим межиндивидуальным разбросом значений, связанными с такими параметрами, как пол, масса тела, наличием почечной недостаточности, фибрилляции и трепетаний предсердий. Пока что нет единого стандартизованного референтного значения у различных производителей тест систем. Так же широко обсуждается роль данных маркеров в установке диагноза ХСН. По данным Ю.А. Горяева и соавт., уровень BNP у пациентов, страдающих ХСН на фоне ревматического порока, может быть использован только для установки степени тяжести сердечной недостаточности, но не для установки диагноза [11]. По данным С.К. Brenden и соавт., существуют разногласия в определении серой зоны для исследуемых пептидов [14]. Так же на сегодняшний день не существует четкого представления об избирательной эффективности в диагностике ХСН между стандартными методами инструментальной диагностики и BNP, NT-proBNP.

Наибольший интерес сегодня представляет галектин-3 (Gal-3) Субстрат относится к семейству β -галактозид связывающих протеинов. Его свойства обуславливают усиление воспалительной реакции за счет активации нейтрофилов, индукции макрофагов, а так же ингибируют рост и дифференциацию клеток, регуляцию апоптоза [43]. На экспериментальном этапе Schroen и соавт. обнаружили повышенный уровень Gal-3 у животных с СН. Так же были отмечена стимуляция депозиции коллагена в ответ на инфузию Gal-3 в полость перикарда. А также получены данные о роли Gal-3 в активации альдостерон индуцированного васкулярного фиброза [33]. Анализируя данные современных исследований о применении данного медиатора при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, можно утверждать, что Gal-3 является маркером фиброза и ремоделирования миокарда. Прогностическая ценность Gal-3 была проанализирована в недавно опубликованном исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН III–IV ФК. В течение периода наблюдения, составившего 6,5 лет, 42% пациентов умерли. Приблизительно 50% пациентов продемонстрировали уровни ГЗ выше верхней границы нормы – 17,7 нг / мл [37].

Опираясь на данные крупных клинических исследо-

ваний, а так же многолетний практически опыт, можно значимо утверждать, что наличие почечной дисфункции является одним из ключевых факторов прогрессии и прогноза для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [22].

Признанным стандартизированным маркером оценки уровня почечной дисфункции является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы MDRD [42]. Опираясь на данные мета-анализов 40 клинических исследований с общим количеством респондентов свыше 425 тыс., за клинически значимый порог СКФ можно принимать уровень менее 60 мл/мин/1,73 м² [45]. Учитывая, что ОА имеет классический воспалительный характер заболевания, по данным J. Lu, увеличение уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка у пациентов с почечной дисфункцией, приводит к деструкции соединительнотканного матрикса фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, что ведет к дестабилизации течения ИБС и дальнейшей декомпенсации сердечной недостаточности [32]. Следовательно, предположительно, можно утверждать, что в группе пациентов с ХСН, ассоциированной с ОА, скрининг данных маркеров укажет необходимость и своевременность проведения противовоспалительной терапии. К сожалению, в настоящий момент, исследование ИЛ-6 и ФНО-альфа носит лишь характер исследовательской

активности и не применяется в повседневной практике. Так же уровень СРБ, по данным авторов, носит широко вариабельный характер и не может быть использован как независимый предиктор оценки уровня оксидативного стресса [13].

К сожалению, в силу малой изученности и недостатка данных о стандартизированных референтных значениях, пока еще нельзя говорить о значимом доказательном уровне данных маркеров в отношении роли независимых предикторов сердечной недостаточности у пациентов, страдающих ОА. Однако это положение ставит новые диагностические цели и мотивирует к нахождению ответов на поставленные вопросы.

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: 12.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. №1. С.4-7.
3. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 99. №8. С.106-109.
4. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом // Современные проблемы ревматологии. 2012. Вып. 4. С.53-60.
5. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии. 2013. Вып. 5. С.22-31.
6. Балабанова Р.М. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. 2013. №5. С.265-269.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2003. Т. 4. №3. С.116-121.
8. Борисов С.Н., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Журнал сердечная недостаточность. 2011. Vol. 12. №68. P.344-349.
9. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. Остеоартроз в практике врача-терапевта // Русский медицинский журнал. 2008. №7. С.476-480.
10. Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии // Русский медицинский журнал. 2007. №4. С.19-25.
11. Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида у больных ревматическими пороками сердца. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 88. №5. С.149-151.
12. Данчинова А.М., Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В. Эпидемиология остеоартроза в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 113. №6. С.112-114.
13. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью // Кардиологический вестник. 2007. Т. 2. №2. С.55-61.
14. Елисейев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив. 2003. №9. С.40-45.
15. Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. Отношение практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18. №3. С.191-198.
16. Жигалова О.В., Балабина Н.М. Оценка дезинтоксикационной функции печени у больных с остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 86. №3. С.70-71.
17. Зоткин Е.Г., Шкиреева С.Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 27. С.1665-1670.
18. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Методические рекомендации. М., 2009. 168 с.
19. Копылова Д.А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением интерлейкина-4 крови // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 27. №2. С.74-77.
20. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Хроническая сердечная недостаточность // Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18. №1. С.3-40.
21. Орлова Г.М. Хроническая почечная недостаточность в Прибайкалье: распространенность, эпидемиологическая характеристика, факторы риска ускорения прогрессирования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2003. Т. 40. №5. С.105-106.
22. Протасов К.В., Мягмарсурен Т. Распространенность ожирения и его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском среди работающего городского населения Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 34. №5. С.102-109.
23. Сидорова Г.В., Лебедев В.Ф., Монастырев В.В. и др. Влияние образа жизни на возникновение остеоартроза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 90. №7. С.188-190.

24. Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е. и др. Прогностическое значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2013. Т. 28. №2. С.44-47.

25. Brenden C.K., Hollander J.E., Guss D., et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study // *Am Heart*. 2006. Vol. 151. P.1006-1011.

26. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Redfield M.M., et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction // *Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 47. P.345-353.

27. Cowie M., Struthers A., Wood D., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P.1349-1353.

28. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C., et al. Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements // *Acta Orthop*. 2017. Vol. 88. №1. P.2-9. DOI: 10.1080/17453674.2016.1246276.

29. Goetze J.P., Kastrop, Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? // *Eur Heart J*. 2003. Vol. 24. P.1471-1472.

30. Griffin T.M., Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis // *Exerc Sport Sci Rev*. 2005. Vol. 33. №4. P.195-200.

31. Gustafsson F., Steensgaard-Hansen F., Badskjaer J., et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure // *Card Fail*. 2005. Vol. 11. P.15-20.

32. Lu J., Deshmukh A., Wang X., et al. Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This Phenomenon // *Circulation*. 2011. Vol. 124. A9519.

33. Karlsson A., Christenson K., Matlak M., et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // *Glycobiology*. 2009. Vol. 19. №1. P.16-20. DOI: 10.1093/glycob/cwn104.

34. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study //

Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. №11. P.1771-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.

35. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model // *JAMA*. 2003. Vol. 290. №19. P.2581-2587.

36. Levey A., Stevens A.L., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann intern Med*. 2009. Vol. 150. №9. P.604-612.

37. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2013. Vol. 102. №2. P.103-110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y

38. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P.1594-1602.

39. McMurray J., Chopra M., Abdullah I., et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14. P.1493-1498.

40. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P.865-870.

41. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am Heart J*. 2008. Vol. 156. №1. P.13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014

42. Palmieri-Smith R.M., Thomas A.C., Karvonen-Gutierrez C., et al. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89. P.541-548. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3

43. Spertus J.A., Jones P.G., Kim J., et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res*. 2008. Vol. 17. №2. P.291-298. DOI: 10.1007/s11136-007-9302-5.

44. Taylor C.J., Harrison C., Britt H., et al. Heart failure and multimorbidity in Australian general practice // *J Comorb*. 2017. Vol. 7. №1. P.44-49. DOI: 10.15256/joc.2017.7.106.

45. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. №6. P.1048-1056.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Arutyunov G.P., Belenkov, Yu.N., et al. Chronic heart failure. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 336 p. (in Russian)

2. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Patients with chronic heart failure in the Russian outpatient practice: characteristics of the cohort, diagnosis and treatment (based on the study of the EPOCH-O-CHF) // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2004. Vol. 5. №1. P.4-7. (in Russian)

3. Aleksenko E.Yu., Govorin A.V. The state of endothelial function in patients with primary osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2010. Vol. 99. №8. P.106-109. (in Russian)

4. Aleksenko E.Yu., Govorin A.V. Features of arterial hypertension in patients with primary generalized osteoarthritis // *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2012. Vol. 4. P.53-60. (in Russian)

5. Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis // *Sovremennyye problemy revmatologii*. 2013. Vol. 5. P.22-31. (in Russian)

6. Balabanova R.M. Algorithm of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the practice of the general practitioner // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013. №5. P.265-269. (in Russian)

7. Belenkov Yu.H., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Danielyan M.O. The first results of a national epidemiological study – an epidemiological examination of patients with CHF in actual clinical practice (referral) – EPOCH-A-O-CHF // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2003. Vol. 4. №3. P.116-121. (in Russian)

8. Borisov S.N., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. The study of the N-terminal peptide fragment of the brain natriuretic peptide in the diagnosis of CHF with preserved left ventricular systolic function // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2011. Vol. 12. №68. P.344-349. (in Russian)

9. Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. Osteoarthritis in the practice of the general practitioner // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008. №7. P.476-480. (in Russian)

10. Vertkin A.L., Naumov A.V. Osteoarthritis: a strategy for managing patients with somatic pathology // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007. №4. P.19-25. (in Russian)

11. Goryaev Yu.A., Kalyagin A.N. Study of the brain natriuretic peptide level in patients with rheumatic heart disease // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2009. Vol. 88. №5. P.149-151. (in Russian)

12. Danchinova A.M., Batudaeva T.I., Menshikova L.V. Epidemiology of osteoarthritis in the Republic of Buryatia // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2012. T. 113. №6. P.112-114. (in Russian)

13. Dmitriev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N., et al. C-reactive protein and interleukin-6 in target organ damage in early-stage hypertensive disease // *Kardiologicheskiy vestnik*. 2007. Vol. 2. №2. P.55-61. (in Russian)

14. Eliseev O.M. Natriuretic peptides. Evolution of knowledge // *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003. №9. P.40-45. (in Russian)

15. Emelyanov I.V., Protasov K.V., Dzizinsky A.A., Konradi A.O. The attitude of practitioners to achieve the target level of blood pressure and follow the recommendations for the treatment of hypertension. The problem of medical inertness // *Arterial'naya gipertenziya*. 2012. Vol. 18. №3. P.191-198. (in Russian)

16. Zhigalova O.V., Balabina N.M. Evaluation of liver detoxification function in patients with osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk)*. 2009. Vol. 86. №3. P.70-71. (in Russian)

17. Zotkin E.G., Shkireeva S.Yu. Features of the management of patients with osteoarthritis in primary care // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2012. Vol. 27. P.1665-1670. (in Russian)

18. Karateev A.E., Yakhno N.N., Lazebnik L.B., et al. The use

of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Guidelines. Moscow, 2009. 168 p. (in Russian)

19. Kopylova D.A. Connection of clinical manifestations of osteoarthritis with a change in blood interleukin-4 // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2012. Vol. 27. №2. P.74-77. (in Russian)

20. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. Chronic heart failure // *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'*. 2017. Vol. 18. №1. P.3-40. (in Russian)

21. Orlova G.M. Chronic renal failure in the Baikal region: prevalence, epidemiological characteristics, risk factors for accelerated progression // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2003. Vol. 40. №5. P.105-106. (in Russian)

22. Protasov K.V., Myagmarsuren T. Prevalence of obesity and its relationship with cardiovascular risk among the working urban population of Mongolia // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2014. Vol. 34. №5. P.102-109. (in Russian)

23. Sidorova G.V., Lebedev V.F., Monastirev V.V., et al. The influence of lifestyle on the occurrence of osteoarthritis // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal* (Irkutsk). 2009. Vol. 90. №7. P.188-190. (in Russian)

24. Simakova E.S., Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., et al. Prognostic value of lipid metabolism disorders in patients with osteoarthritis // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2013. Vol. 28. №2. P.44-47. (in Russian)

25. Brenden C.K., Hollander J.E., Guss D., et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study // *Am Heart*. 2006. Vol. 151. P.1006-1011.

26. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Redfield M.M., et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction // *Am Coll Cardiol*. 2006. Vol. 47. P.345-353.

27. Cowie M., Struthers A., Wood D., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care // *Lancet*. 1997. Vol. 350. P.1349-1353.

28. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C., et al. Heart failure after conventional metal-on-metal hip replacements // *Acta Orthop*. 2017. Vol. 88. №1. P.2-9. DOI: 10.1080/17453674.2016.1246276.

29. Goetze J.P., Kastrup, Rehfeld J.F. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? // *Eur Heart*. 2003. Vol. 24. P.1471-1472.

30. Griffin T.M., Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis // *Exerc Sport Sci Rev*. 2005. Vol. 33. №4. P.195-200.

31. Gustafsson F., Steensgaard-Hansen F., Badskjaer J., et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure // *Card Fail*. 2005. Vol. 11. P.15-20.

32. Lu J., Deshmukh A., Wang X., et al. Acute Myocardial Ischemia Results in Renal Dysfunction via Systemic and Local

Inflammation and Oxidant Stress, and LOX-1 Abrogation attenuates This Phenomenon // *Circulation*. 2011. Vol. 124. A9519.

33. Karlsson A., Christenson K., Matlak M., et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils // *Glycobiology*. 2009. Vol. 19. №1. P.16-20. DOI: 10.1093/glycob/cwn104.

34. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2017. Vol. 25. №11. P.1771-1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.

35. Lee D.S., Austin P.C., Rouleau J.L., et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of clinical model // *JAMA*. 2003. Vol. 290. №19. P.2581-2587.

36. Levey A., Stevens A.L., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann intern Med*. 2009. Vol. 150. №9. P.604-612.

37. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W., et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin Res Cardiol*. 2013. Vol. 102. №2. P.103-110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y

38. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M., et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etencept Worldwide Evaluation (RENEWAL) // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P.1594-1602.

39. McMurray J., Chopra M., Abdullah I., et al. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans // *Eur Heart J*. 1993. Vol. 14. P.1493-1498.

40. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P.865-870.

41. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K., et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am Heart J*. 2008. Vol. 156. №1. P.13-22. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.02.014

42. Palmieri-Smith R.M., Thomas A.C., Karvonen-Gutierrez C., et al. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis // *Am J Phys Med Rehabil*. 2010. Vol. 89. P.541-548. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181ddd5c3

43. Spertus J.A., Jones P.G., Kim J., et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients // *Qual. Life Res*. 2008. Vol. 17. №2. P.291-298. DOI: 10.1007/s11136-007-9302-5.

44. Taylor C.J., Harrison C., Britt H., et al. Heart failure and multimorbidity in Australian general practice // *J Comorb*. 2017. Vol. 7. №1. P.44-49. DOI: 10.15256/joc.2017.7.106.

45. Vanholder R., Massy Z., Argiles A., et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20. №6. P.1048-1056.

Информация об авторах:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры медицинской симуляции, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: andruhin.box@ya.ru; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, профессор, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2708-3972, e-mail: akalagin@mail.ru

Information About the Authors:

Ankudinov Andrey Sergeevich – Assistant of the Department of Medical Simulation, MD, PhD, e-mail: andruhin.box@ya.ru; Kalyagin Aleksey Nikolaevich – Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, ORCID: 0000-0002-2708-3972, e-mail: akalagin@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ИЛЬИЧЕВА Е.А., ТАРНУЕВА И.Ф., ПИВОВАРОВ Ю.И., КОРЯКИНА Л.Б., ТЮРЮМИНА Е.Э. - 2018
УДК 616.441-089.87-06:616.134.2:615.03

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ И ТИРЕОИДЭКТОМИИ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ГУАНИЛАТЦИКЛАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Ильичева Е.А.¹, Тарнуева И.Ф.¹, Пивоваров Ю.И.¹, Корякина Л.Б.^{2,3}, Тюрюмина Е.Э.¹
(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия; ²Иркутская областная ордена «Знак Почёта» клиническая больница, Иркутск, Россия; ³Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. *Введение.* Механизмы изменения сосудистой реактивности и синтетической функции эндотелия остаются спорными при тиреотоксической патологии. Контролируемый гемостаз в местах сосудистого повреждения является одной из важных функций эндотелия. Несогласованность синтетической и вазомоторной функций эндотелия может быть возможной причиной повышенной кровоточивости тканей при хирургическом лечении токсического зоба. *Методы.* Изучена функция эндотелия и гуанилатциклазная активность гладкомышечных клеток плечевой артерии (ГЦАМ) в проспективном наблюдательном исследовании у 49 женщин в возрасте 44 (33; 50) лет. Измерена вазомоторная функция плечевой артерии в ответ на кратковременную ишемию и пероральный прием нитроглицерина, поток-индуцированная продукция эндотелина-1, простациклина и оксида азота. Параметры были оценены при декомпенсации тиреотоксикоза, перед тиреоидэктомией и на 4–5-е сутки после тиреоидэктомии. *Результаты.* Установлена согласованность поток-индуцированной продукции оксида азота и эндотелина-1 ($r = 0,78$; $p = 0,01$) при токсическом зобе. Парадоксальная вазоконстрикция в ответ на введение нитроглицерина или кратковременную ишемию оказалась связана с избыточным уровнем эндотелина-1 ($> 0,36$ фмоль/мл; $p = 0,05$) и супрессией ТТГ $< 0,03$ мМЕ/л ($p = 0,003$). Величина эндотелий-зависимой вазодилатации изменялась в зависимости от величины эндотелий-независимой вазодилатации и поток-индуцированного синтеза простациклина ($R = 0,87$; $RI = 0,75$; $p = 0,00001$). Удаление щитовидной железы привело к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличению гуанилатциклазной активности миоцитов. Зависимость между величинами изменчивости этих параметров имела линейный характер ($R = 0,66$; $p = 0,02$). *Выводы.* Супрессия ТТГ ниже $0,03$ мМЕ/л при токсическом зобе сопровождается избыточной синтетической функцией эндотелия, которая реализуется в парадоксальную вазоконстрикцию. Повышение способности эндотелия к синтезу простациклина является возможной причиной повышенной кровоточивости тканей при удалении токсического зоба.

Ключевые слова: эндотелий-зависимая вазодилатация; эндотелий-независимая вазодилатация; парадоксальная вазоконстрикция; тиреоидэктомия, эндотелин; оксид азота; простациклин; тиреотоксикоз; послеоперационный гипотиреоз.

EFFECTS OF DRUG THERAPY AND THYROIDECTOMY ON ENDOTHELIAL FUNCTION AND GUANYLATE CYCLASE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF THE BRACHIAL ARTERY IN PATIENTS WITH TOXIC GOITER

Ilicheva E.A.¹, Tarnueva I.F.¹, Pivovarov Yu.I.¹, Koryakina L.B.^{2,3}, Tyuryumina E.E.¹
(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. *Introduction.* Mechanisms of change in vascular reactivity and synthetic endothelial function remain controversial in thyroid pathology. Controlled hemostasis in areas of vascular injury is one of the important functions of the endothelium. Lack of coordination between synthetic and vasomotor endothelial function may be a possible cause of increased tissue bleeding in the surgical treatment of toxic goiter. *Methods.* Endothelial function and guanylate cyclase activity of smooth muscle cells of the brachial artery (GCAM) were studied in a prospective observational study. 49 women aged 44 (33; 50) years were examined. Vasomotor function of the brachial artery in response to short-term ischemia (EDVD) and oral administration of nitroglycerin (ENVD), flow-induced production of endothelin-1, prostacyclin and nitric oxide were measured. The parameters were evaluated in hyperthyroidism, drug-treated hyperthyroidism and on the 4–5 day after thyroidectomy in postoperative hypothyroidism. *Results.* We have established the consistency of flow-induced production of nitric oxide and endothelin-1 ($r = 0.78$; $p = 0.01$) in toxic goiter. Paradoxical vasoconstriction in response to sublingual glyceryl trinitrate administration or short-term ischemia was associated with excessive level of endothelin-1 (> 0.36 fmol/ml; $p = 0,05$) and TSH suppression < 0.03 mIU/L ($p = 0.003$). The magnitude of the EDVD varied depending on the ENVD and flow-induced production of prostacyclin ($R = 0.87$; $RI = 0.75$; $p = 0.00001$). Deleting of the thyroid gland led to a decrease of EDVD and increase of GCAM. The relationship between the magnitude of variability of these parameters had a linear character ($r = 0.66$; $p = 0.02$). *Findings.* TSH suppression below 0.03 mIU/L in toxic goiter is accompanied with excessive synthetic endothelial function, which is implemented in a paradoxical vasoconstriction. Increased ability of the endothelium to synthesize prostacyclin may be a possible cause of increased tissue bleeding while removing toxic goiter.

Key words: endothelium-dependent vasodilatation; endothelium-independent vasodilatation; paradoxical vasoconstriction; thyroidectomy; endothelin, nitric oxide; prostacyclin; hyperthyroidism; postoperative hypothyroidism.

Восстановление локального баланса гемостаза становится наиболее актуальным при хирургическом лечении диффузного токсического зоба, когда избыточная кровоточивость тканей существенно затрудняет действия хирурга. Контролируемый гемостаз в местах

сосудистого повреждения является одной из важных функций эндотелия.

Известно, что кратковременное повышение сдвига на эндотелий сопровождается индукцией эндотелиальной NO-синтазы, превращающей L-аргинин в оксид

азота (NO). NO является основным стимулятором образования цГМФ, который активирует цГМФ-зависимую протеиназу, что создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов и приводит к расслаблению гладких мышц. Поэтому конечный эффект NO – вазодилаторный. [14]. Одним из способов изучения сохранности гуанилатциклазного механизма вазодилатации считают оценку прироста диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальное введение нитроглицерина. Этот показатель отражает величину эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД).

Имеются сообщения об увеличении эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при декомпенсированном тиреотоксикозе и снижении этого показателя после достижения медикаментозной компенсации, а также после субтотальной резекции щитовидной железы. Изменений эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) у больных токсическим зобом (ТЗ) большинство авторов не выявляют [9]. В то же время, установлено изменение величины ЭНВД после тиреоидэктомии при ТЗ [1]. В экспериментальных исследованиях показано согласованное изменение синтетической функции эндотелия и экспрессии цГМФ при тиреотоксикозе и гипотиреозе. [13]. Известно, что непрерывное воздействие увеличенного напряжения сдвига на клетки эндотелия в течение 24 часов сопровождается повышенной экспрессией NO, эндотелина-1 и простаглицлина (в опытах *in vitro*) [20]. Кроме того, при экспериментальном тиреотоксикозе показано увеличение вазоконстрикции на фенилэфрин и вазодилатации в ответ на ацетилхолин и нитропруссид [5]. В то же время сосудистый гомеостаз может поддерживаться за счет увеличения производства простаглицлина, когда синтез NO нарушается в эндотелиальных клетках [15]. Известно также об увеличении частоты выявления токсического зоба при приеме эпопростенола по поводу первичной легочной гипертензии, лечение заболевания антагонистами эндотелина сопровождается значимым снижением частоты выявления тиреотоксикоза [17].

Сообщения о взаимосвязи ЭЗВД, ЭНВД, синтетической функции эндотелия и функции щитовидной железы весьма противоречивы по данным экспериментальных и клинических исследований. Механизмы изменения сосудистой реактивности и синтетической функции эндотелия остаются спорными при тиреоидной патологии [8,10]. Выявление закономерностей изменения сосудистой реактивности на фоне хирургического лечения токсического зоба позволит уточнить функциональное состояние эндотелия в различные периоды болезни и выявить ключевые точки для проведения периоперационной его коррекции.

Цель исследования: изучение согласованности изменения функции щитовидной железы, сосудистой реактивности и продукции факторов сосудистого эндотелия до и после тиреоидэктомии при токсическом зобе.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование было определено наличие показаний к хирургическому лечению токсического зоба (декомпенсированная функциональная автономия, рецидив тиреотоксикоза, синдром компрессии органов шеи). Критериями исключения из исследования больных было определено наличие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, нарушения ритма сердца, обострения интеркуррентных заболеваний.

В общей сложности было обследовано 49 женщин. Медиана возраста составила 44 (33; 50) года. Длительность декомпенсации тиреотоксикоза составила 60 (30; 90) дней. Длительность заболевания щитовидной железой была 5 (2; 8,5) лет. Больные обследованы в состоянии декомпенсации тиреотоксикоза (ДКТТ) и послеоперационного гипотиреоза (ПОГТ) на 5-6-е сутки после тиреоидэктомии до назначения заместительной терапии.

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации.

Состояние гуанилатциклазной активности миоцитов (ГЦАМ) было оценено по приросту диаметра плечевой артерии в ответ на нитроглицериновую пробу. Нитроглицериновая проба была выполнена путём сублингвального введения нитропруссид натрия и измерения диаметра плечевой артерии (D) с помощью дуплексного сканирования плечевой артерии на границе интима – медиа. Измерение диаметра артерии производили дважды – до и после приёма препарата. Расчёт отклонения диаметра сосуда проводили в сравнении с исходной величиной в относительных единицах (ΔDNO). Поток-индуцированную вазодилатацию исследовали путём сравнения D и др. изучаемых показателей до и после локальной ишемии, которая вызывалась накладыванием манжеты сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления, превышающего систолическое на 50 мм рт.ст. в течение 5 минут. Для этого был использован мультиспектральный линейный датчик 5-10 МГц на ультразвуковом сканере «GE» LOGIC-700pro (США).

Пиковая систолическая скорость (PSV), конечная диастолическая скорость (EVD) и индекс сопротивления (RI) были измерены до проведения ишемической и нитроглицериновой проб.

Объемная скорость кровотока (Q) рассчитывалась по формуле $Q = \pi \cdot r^2 \cdot TAV$, где TAV – средняя интегральная скорость, r – радиус сосуда.

Напряжение сдвига (τ) в плечевой артерии была рассчитана по формуле: $\tau = (32 \cdot \eta \cdot Q) / (\pi \cdot D^3)$, где D – диаметр сосуда, η – вязкость крови в микроциркуляторном русле [2].

Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина ($свT_4$) в сыворотке крови производили методом иммуноферментного анализа («Stat Fax-2600» «Labsystems» (США). Клинико-инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование щитовидной железы, гамма-сцинтиграфию с использованием Tc^{99m} (74 МБк), электрокардиографию и эхокардиографию, оценку систолического и диастолического артериального давления.

Кроме того, забор венозной крови проводили непосредственно перед исследованием поток – индуцированной вазодилатации и через 1 минуту после снятия окклюзии. Концентрацию нитритов в плазме крови оценивали с помощью реактива Грисса по интенсивности окраски при длине волны 540 нм на фотометре V-50 (Германия). Уровень нитритов использовался как косвенный показатель продукции оксида азота (NO). Содержание эндотелина-1 в плазме определяли с помощью иммуноферментного набора эндотелин (1-21) «Biomedica Gruppe» (№ 442-0052) на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax-2600» «Labsystems» (США). Простаглицлиновая активность плазмы крови оценивалась косвенно по степени снижения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в образце обогащенной тромбоцитами плазмы с добавлением к нему бедной тромбоцитами плазмы того же больного на анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (Россия). Повторный забор крови для определения концентрации эндотелий-зависимых факторов после кратковременной ишемии проводили через 1 минуту после снятия окклюзии. Расчёт отклонения концентрации эндотелий-зависимых факторов проводили в сравнении с исходной величиной ($\Delta \text{Э}, \Delta \text{NO}, \Delta \text{ПЦ}$) в относительных единицах.

Группу сравнения (ГС) составили 10 женщин, не имеющих патологии щитовидной железы, артериальной гипертензии, не курящих, в возрасте от 24 до 53 лет.

Анализ полученных данных проводили методами описательной, непараметрической и параметрической (после проведения оценки нормальности распределения) статистики с использованием программного обеспечения «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Величина напряжения сдвига была 13 (8; 21) в группе сравнения. Величина напряжения сдвига оказалась выше у больных в сравнении с группой контроля. Величина напряжения сдвига составила 34 (14; 42) ($p < 0,01$) в группе декомпенсации тиреотоксикоза, 23 (13; 39) ($p = 0,056$) в группе компенсации, и 25 (12; 32) ($p = 0,26$) в группе после операции.

Непараметрическая зависимость выявлена между ΔD^{III} и HC ($R = 0,66$; $p = 0,04$) в ГС. Зависимости между ΔD^{NO} и HC, ΔD^{NO} и ΔD^{III} не выявлено ($p > 0,5$) в ГС.

Согласованность исследованных показателей у больных токсическим зобом представлена в таблице 1.

При ТЗ выявлена умеренная положительная корреляция Пирсона между HC и ΔNO ($r = 0,48$; $p = 0,028$).

Установлена отрицательная

была выявлена парадоксальная вазоконстрикция (сужение сосуда в ответ на одну из проб или обе пробы). Однако частота этой парадоксальной вазоконстрикции

Таблица 3

Показатели сосудистой реактивности в зависимости от тиреоидной функции, напряжения сдвига на эндотелий и направленности вазомоторной реакции

Показатель (ед. изм.)	Вазодилатация в ответ на проведение обеих проб							
	Тиреоидная функция							
	ДКТТ		МКТТ*		ПОГТ ^Δ *		ГС**	
	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)
$\Delta D^{III} \%$	18	15 (5; 21)***	26	12 (7; 23)***	9	6 (6; 12)***	6	10 (5; 13)
$\Delta D^{NO} \%$	20	16 (9; 25)	22	22 (10; 32)***	9	21 (18; 23)	6	14 (8; 31)*
HC (Па)	20	36 (13; 45) ^Δ	26	24 (15; 39)	9	24 (13; 31)	6	17 (12; 31)*
EVD (м/с)	20	9 (0; 16)	26	0 (0; 13)	9	9 (0; 12)	6	0 (0; 18)
PSV (м/с)	20	95 (78; 118)** ^{ΔΔ}	26	91 (66; 104)**	9	77 (66; 83)	6	65 (59; 71)
RI	20	0,92 (0,83; 1)	26	1 (0,89; 1)*	9	0,9 (0,83; 1)	6	1 (0,8; 1)
Парадоксальная реакция (сужение сосуда в ответ на одну из проб или обе пробы)								
$\Delta D^{III} \%$	6	-6 (-6; 0)**	7	-1 (-16; 6)	3	-17 (-19; 0)	4	2 (0; 9)
$\Delta D^{NO} \%$	5	10 (3; 14) ^Δ	6	-2 (-8; 3) ^Δ	3	7 (0; 12)	4	-2 (-5; 8)
HC	6	33 (26; 39)**	7	19 (10; 41)	3	33 (11; 40)*	4	8 (7; 12)
EVD	6	12 (0; 17)*	7	13 (0; 21)**	3	4 (0; 20)*	4	0 (0; 0)
PSV	6	93 (75; 115) ^{ΔΔ}	7	84 (44; 113)	3	63 (61; 71)	4	51 (46; 71)
RI	6	0,9 (0,82; 1)*	7	0,89 (0,75; 1)**	3	0,95 (0,7; 1)*	4	1 (1; 1)

Примечания: непарный тест Манна-Уитни * - $p < 0,1$; ** - $p < 0,05$; Δ - $p > 0,95$ (в сравнении с группой контроля); Δ - $p > 0,95$ (в сравнении с группой компенсации); Δ - $p < 0,1$; $\Delta\Delta$ - $p < 0,05$; Δ - $p > 0,95$ (в сравнении с группой после операции); \bullet - $p < 0,1$; $\bullet\bullet$ - $p < 0,05$; $\bullet\bullet\bullet$ - $p < 0,01$; $\bullet\bullet\bullet\bullet$ - $p < 0,001$ (в сравнении с показателем той же группы при парадоксальной вазоконстрикции).

Таблица 1

Характер зависимости между исследованными показателями у больных токсическим зобом

	ВЩЖ	Возраст	ΔD^{NO}	ΔD^{III}	$T^4_{св}$	ТТГ	PSV	EVD	HC	ΔNO
ΔD^{NO}	-	-0,37**	-	-	-	-	-	-	-	-
ΔD^{III}	-	-	0,58	-	-	-	-	-	-	-
ТТГ	-	-	-	0,29*	-0,54	-	-	-	-	-
PSV	-	-0,29*	-	-	-	-	-	-	-	-
EVD	-	-	-	-	0,44	-	0,29*	-	-	-
HC	-	-0,28*	-	-	0,37**	-0,40**	0,60	0,60	-	-
RI	-	-	-	-	-0,42**	-	-	-0,91	-0,61	-
ΔNO	-	-	-0,47*	-	-	-	-	-	-	-
$\Delta Э$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,75*
$\Delta ПЦ$	0,69**	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечания: коэффициенты корреляции Спирмена * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; \bullet - $p < 0,001$.

зависимость между ΔD^{NO} и ΔNO . Эта зависимость основана на том, что величина ΔD^{NO} составила 19 (15; 25)% и 11 (5; 14)% (Mann-Whitney U-Test; $p = 0,027$) при $\Delta NO < 50\%$ и $> 50\%$ соответственно (Mann-Whitney U-Test, $p = 0,027$). Кроме того, когда выявлялось снижение $\Delta D^{NO} < 15\%$, зависимость между ΔD^{NO} и ΔNO становилась линейной ($r = -0,72$; $p = 0,02$). Была также выявлена тесная положительная линейная зависимость между ΔNO и $\Delta Э$ ($r = 0,78$; $p = 0,01$).

При ТЗ выявлена непараметрическая зависимость между ΔD^{III} и ΔD^{NO} ($R = 0,58$; $p = 0,0000$). Согласованности изменения ΔD^{NO} и HC, HC и ΔD^{III} при ТЗ не выявлено ($p > 0,1$). Выявленная зависимость подтверждена в сравнительном анализе (табл. 2).

Таблица 2

ЭЗВД при различных показателях ΔD^{NO} в зависимости от тиреоидного статуса

Тиреоидная функция	$\Delta D^{NO} \geq 15\%$		$\Delta D^{NO} < 15\%$		p^*
	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	
ДКТТ	11	17 (14; 23)	12	2 (-3; 6)	0,005
ККТТ	14	21 (11; 29)	14	5 (1; 8)	0,002
ПОГТ	9	6 (6; 12)	3	0 (-17; 1)	0,052
ГС	4	10 (5; 12)	6	4 (3; 14)	0,91

Примечание: * - критерий Манна-Уитни; \circ - $p < 0,05$ (в сравнении с контролем).

Как при токсическом зобе, так и в группе сравнения,

не была статистически значимо связана с тиреоидной функцией ($p > 0,1$).

Основные показатели сосудистой реактивности в зависимости от тиреоидной функции, напряжения сдвига на эндотелий и направленности вазомоторной реакции представлены в таблице 3.

При токсическом зобе парадоксальная вазоконстрикция оказалась связана с более высоким уровнем эндотелина-1, определяемым в крови до проведения проб. При парадоксальной вазоконстрикции он составил 0,48 (0,37; 0,41), при дилатации 0,29 (0,16; 0,36) ($p = 0,05$) (рис. 1).

Фактором, имеющим статистически значимые различия при наличии парадоксальной реакции при токсическом

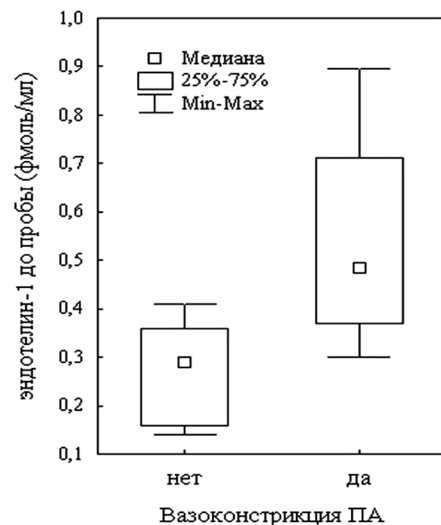


Рис. 1. Характер вазомоторной реакция в зависимости от уровня эндотелина-1 в крови больных ТЗ.

зобе, оказался уровень ТТГ. Так при парадоксальной реакции его значение составило 0,01 (0,007; 0,02), в то время как при вазодилатации 0,08 (0,03; 0,53) ($p = 0,003$;

критерий Манна-Уитни).

При $TГГ < 0,03$ парадоксальная вазоконстрикция выявлена у 9 из 17 (53%) больных, при $TГГ \geq 0,03$ – у 2 из 34 (6 %) ($p = 0,0003$; точный тест Фишера). При $TГГ \geq 0,03$ выявление парадоксальной реакции было статистически значимо реже, чем в контрольной группе ($p = 0,02$; точный критерий Фишера).

При исследовании динамики сосудистой реактивности на фоне лечения установлено, что после тиреоидэктомии у 6 больных характер реакции не изменился. Выявлена вазодилатация в ответ на проведение обеих проб как до, так и после операции. В 3 наблюдениях вазодилатация изменилась на вазоконстрикцию, в 3 – вазоконстрикция изменилась на вазодилатацию. Направленность изменения сосудистой реактивности оказалась связана с уровнем св. Т4 и $\Delta D^{шш}$ (рис. 2).

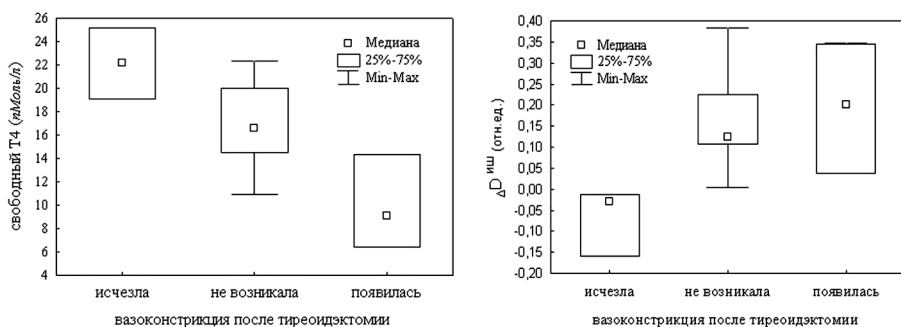


Рис. 2. Характер вазомоторной реакции в зависимости от уровня свободного Т4 и $\Delta D^{шш}$ после тиреоидэктомии.

После тиреоидэктомии выявлено как увеличение ΔD^{NO} в сравнении с дооперационным уровнем, так и снижение. Увеличение показателя отмечено в 8 наблюдениях при величине показателя до операции 11 (2; 15) % ($p > 0,5$ в сравнении с контролем). Снижение – у 4 больных при величине показателя до операции 15 (28; 48)% ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни, в сравнении с контролем) (рис. 3). Увеличение ΔD^{NO} после операции оказалось статистически значимым ($p = 0,02$, Wilcoxon, в сравнении с дооперационным уровнем).

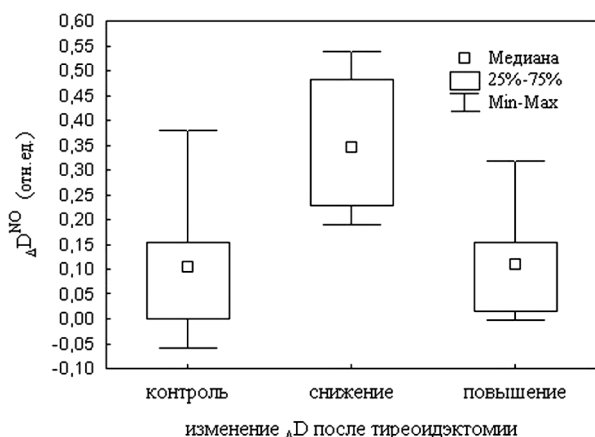


Рис. 3. Характер изменения ЭНВД (ΔD^{NO}) после тиреоидэктомии.

После тиреоидэктомии выявлено как увеличение $\Delta D^{шш}$ в сравнении с дооперационным уровнем, так и снижение. Снижение $\Delta D^{шш}$ после операции ($PO_{\Delta D^{шш}} - DO_{\Delta D^{шш}}$) выявлено у 8 больных и составило $-13 (-23; -6)\%$. Снижение $\Delta D^{шш}$ после операции оказалось статистически значимым, в сравнении с дооперационным уровнем ($p = 0,02$, Wilcoxon Matched Pairs Test). Увеличение $\Delta D^{шш}$ после операции установлено у 5 больных и составило 11 (7-27%). Увеличение $\Delta D^{шш}$ по-

сле операции в сравнении с дооперационным уровнем отмечено при более низких в дооперационном периоде значениях $TГГ$, $\Delta D^{шш}$, ΔD^{NO} и Ri (табл. 4).

Таблица 4

Значение показателей $TГГ$, $\Delta D^{шш}$, ΔD^{NO} и Ri при различной динамике $\Delta D^{шш}$ после тиреоидэктомии

Дооперационный показатель	$(PO_{\Delta D^{шш}} - DO_{\Delta D^{шш}}) > 0$		$(PO_{\Delta D^{шш}} - DO_{\Delta D^{шш}}) < 0$		p
	n	Me (Q25; Q75)	n	Me (Q25; Q75)	
TГГ	4	0,01 (0,01; 0,04)	8	0,2 (0,12; 1,25)	0,016
$\Delta D^{шш}$	5	-1 (-3; 1)	8	16 (11; 29)	0,003
ΔD^{NO}	4	2 (0; 8)	8	23 (15; 37)	0,008
Ri до	5	0,89 (0,78; 0,89)	8	1 (0,9; 1)	0,045

Примечание: p – критерий Манна-Уитни; ° – $p < 0,05$ (в сравнении с контролем).

Величина периферического сопротивления в бассейне плечевой артерии до операции согласовывалась с уровнем св Т4, величиной EVD и HC (табл. 1).

Влияние показателей синтетической функции эндотелия и состояния ГЦАМ на величину ЭЗВД тестировано в многофакторном анализе (табл. 5). Устойчивая модель получена при включении в нее ΔD^{NO} и Лактивности простаглицлина.

Взаимосвязи между изменением содержания других эндотелий-зависимых факторов в крови в ответ на ишемическую пробу и величиной прироста диаметра плечевой артерии в ответ на ишемическую

Таблица 5

Характер множественной регрессионной связи между ЭЗВД, ЭНВД и способностью эндотелия к синтезу простаглицлина в ответ на кратковременную ишемию

$\Delta D^{шш} = -0,24 + 0,74 \cdot \sqrt{\Delta D^{NO}} + 0,006 \cdot 10^{\text{arctan}(\Delta \text{активности простаглицлина})}$			
Описательная статистика			
Признак (n = 19)	C	СОТ	p^*
$\Delta D^{шш}$	8	15	0,18
ΔD^{NO} (кв. корень)	18	14	0,7
активности простаглицлина (арктангенс)	185	492	0,3
Описание модели		СО	p
Коэффициент множественной регрессии	0,87		
Коэффициент детерминации	0,75	0,08	0,00001
Константа	-0,08	0,03	0,02
Признаки		В	СО
ΔD^{NO}	0,78	0,13	0,00002
активности простаглицлина	0,01	0,004	0,003
Пара признаков		r	p
$\Delta D^{NO} - \Delta D^{шш}$	0,78		0,0001
активности простаглицлина - $\Delta D^{шш}$	0,29		0,33
активности простаглицлина - ΔD^{NO}	0,15		0,54

Примечания: С – средняя; СО – стандартная ошибка; СОТ – стандартное отклонение; В – регрессионные коэффициенты; r – корреляционные коэффициенты (Пирсона); p – уровень значимости; p^* – тест на нормальность распределения Шапиро-Уилкса после нелинейного преобразования.

или нитроглицериновую пробу не установлено.

Выявленные зависимости систематизированы в виде схемы (рис. 4).

Повышение напряжения сдвига (НС) на эндотелий при тиреотоксическом зобе (ТЗ), которое согласуется с увеличением линейных скоростей кровотока (PSV) и снижением периферического сопротивления (RI ПА), сопровождается увеличением синтетической функции эндотелия. Вазомоторная функция эндотелия реализуется пропорционально его способности к синтезу простаглицлина и состоянию ГЦАМ. Состояние ГЦАМ, ассоциированное с возрастом, изменяется под влиянием продукции эндотелий-зависимых факторов: избыточ-

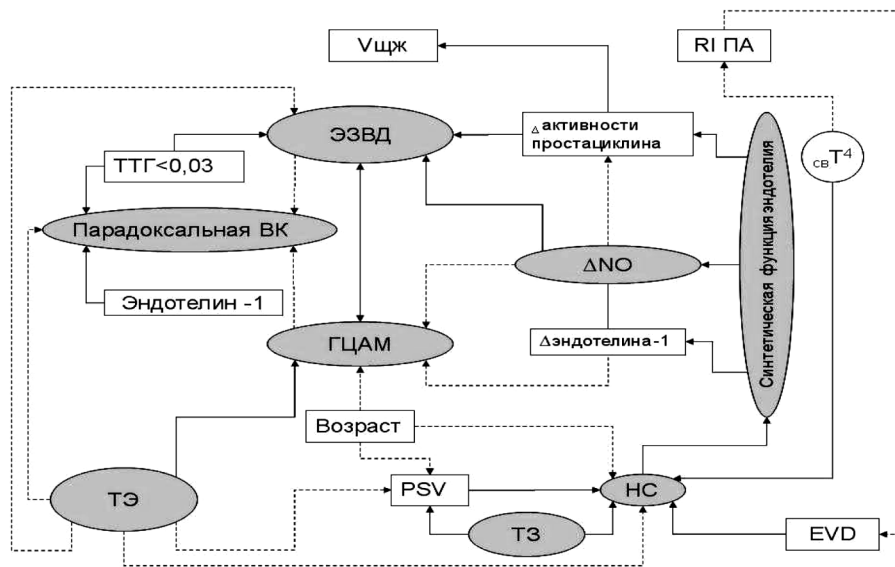


Рис. 4. Роль различных эндогенных факторов при токсическом зобе и после тиреоэктомии, обуславливающих характер сосудистой реакции.

ный синтез эндотелина-1 сопровождается снижением ГЦАМ. Избыточный уровень эндотелина-1 и супрессия ТТГ реализуется в виде парадоксальной ВК. Удаление щитовидной железы (ТЭ) сопровождается пропорциональным снижением ЭЗВД и увеличением ГЦАМ, что свидетельствует о снижении синтетической функции эндотелия в раннем послеоперационном периоде. Сплошная линия – положительная связь, прерывистая – отрицательная связь.

В нашем исследовании напряжение сдвига на эндотелий до проведения проб при токсическом зобе было выше аналогичных показателей группы контроля. Изменение напряжения сдвига согласовывалось с изменением скорости кровотока, периферического сопротивления и уровня тиреоидных гормонов. Полученные данные объясняются гипердинамическим типом кровообращения, характерным для повышения функции щитовидной железы. [12]. Кроме того, прямое сосудорасширяющее действие тиреоидных гормонов установлено в опытах *in vitro*: вазодилатирующий эффект тиреоидных гормонов сохранился при блокаде NO-синтазы и циклооксигеназы [16].

При отсутствии патологии ЩЖ увеличение напряжения сдвига на эндотелий было тесно связано с увеличением ЭЗВД. При токсическом зобе зависимости между напряжением сдвига на эндотелий и ЭЗВД не выявлено.

В то же время, нами установлено наличие отрицательной непараметрической зависимости между приростом маркеров NO и реактивностью сосуда в ответ на нитроглицериновую пробу. Полученные данные согласуются с экспериментальными исследованиями. Ранее было показано, что синтез оксида азота снижен при гипотиреозе и повышен при тиреотоксикозе в условиях соответствующих изменению активности эндотелиальной и нейрональной изоформ NO-синтазы. Потенциал для ответа на NO (чувствительность артериальной стенки к действию NO) снижался при тиреотоксикозе и повышался при гипотиреозе. Кроме того гуанилатциклазная активность, оцененная по концентрации цГМФ в ответ на введение нитропруссид натрия, зависела от тиреоидного статуса. Она повышалась при гипотиреозе и снижалась при тиреотоксикозе [13].

В нескольких клинических исследованиях выявлена связь между повышением уровня эндотелина 1 в периферической крови и заболеваниями щитовидной железы. Повышение уровня эндотелина 1 установлено при токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите и болезни Грейвса [4]. Те же явления были обнаружены при аде-

номатозном и коллоидном зобе [7]. В плазме венозной крови щитовидной железы концентрация эндотелина-1 выше, чем в плазме венозной периферической крови. По результатам одних исследований, не выявляется зависимость между уровнем эндотелина-1 в периферической крови и другими параметрами заболевания, такими как концентрация тиреотропного гормона и тироксина в крови, объемом щитовидной железы [19]. Другие авторы сообщают о повышении уровня эндотелина-1 при тиреотоксикозе и наличии положительной корреляции между уровнем эндотелина-1 и тиреоидными гормонами в сыворотке крови [4].

Результаты наших исследований выявили тесную положительную корреляцию между величиной прироста маркеров NO и эндотелина-1 в ответ на кратковременную ишемию. Эта зависимость даёт основание связать угнетение гуанилатциклазного механизма вазодилатации с эндотелий-зависимым увеличением синтеза эндотелина-1, который рассматривается в качестве блокирующего ГЦАМ фактора [11]. Вклад эндотелина в сосудистую реактивность подтверждается выявлением статистически достоверного повышения его уровня в венозной крови до проведения пробы при парадоксальной реакции плечевой артерии. Установленная связь парадоксальной вазоконстрикции с супрессией ТТГ ниже 0,03 мМЕ/л согласуется с результатами, полученными в опытах *in vitro*, продемонстрировавшими, что воздействие ТТГ на клетки эндотелия аорты человека вызывает уменьшение продукции эндотелина и увеличение оксида азота [6]. Значение повышенного уровня эндотелина для величины ЭЗВД согласуется с опубликованными данными [3].

Выявленные зависимости показывают угнетение цГМФ-зависимой вазодилатации под действием избыточного синтеза эндотелина-1: при супрессии ТТГ ниже 0,03 мМЕ/л вазоконстрикция была более выраженной, чем в группе сравнения.

Нами было установлено, что величина ЭЗВД при токсическом зобе определялась состоянием ГЦАМ и синтетической функции эндотелия, оцененной по изменению активности простациклина в ответ на кратковременную ишемию. Полученные данные не противоречат сообщению Osanai T. о том, что NO оказывает тормозящее влияние на производство простациклина, которое увеличивается под напряжением сдвига. В связи с этим сосудистый гомеостаз может поддерживаться за счет увеличения производства простациклина, когда синтез NO нарушается в эндотелиальных клетках [15].

По нашим данным поток-индуцированная активность простациклина согласовывалась с объемом щитовидной железы, что подтверждает мнение ряда авторов о важной роли простагландинов в патологии щитовидной железы [17,18].

После тиреоидэктомии установлены противоположные изменения реактивности плечевой артерии: исчезновение парадоксальной вазоконстрикции, уменьшение и увеличение ΔD^{NO} и ΔD^{min} . Анализ согласованности дооперационных и послеоперационных параметров показал, что изменение вазомоторной реактивности эндотелия после тиреоидэктомии происходит пропорционально изменению ΔD^{NO} . Мы считаем, что увеличение вазомоторной реактивности эндотелия после тиреоидэктомии связано с восстанов-

лением ГЦАМ на фоне снижения избыточной синтетической функции эндотелия и уменьшения блокирующего влияния эндотелий-зависимого синтеза эндотелина. Эта точка зрения основана на полученных данных о том, что такие изменения происходят при более низких значениях ΔD^{NO} (что согласуется с избыточным синтезом эндотелина и NO).

Снижение вазомоторной реактивности эндотелия объясняется резким снижением ГЦАМ в результате падения напряжения сдвига после тиреоидэктомии на фоне сохраненной синтетической функции эндотелия. Эта точка зрения основана на полученных данных, где подобная реакция выявлялась на фоне избыточной вазодилатации, связанной с более низкой активностью NO-синтазы в дооперационном периоде. Такая сосудистая реакция свидетельствует о сохраненной синтетической функции эндотелия, в то время как парадоксальная вазоконстрикция – о чрезмерной синтетической функции эндотелия.

После тиреоидэктомии разнонаправленные изменения ЭЗВД отражают восстановление вазомоторной регуляции, которая согласуется с тиреоидным статусом, синтетической функцией эндотелия и характером гемодинамических изменений.

Саногенный эффект тиреоидэктомии проявляется в раннем послеоперационном периоде снижением напряжения сдвига на эндотелий и пропорциональным восстановлением ГЦАМ и вазомоторной функции эндотелия.

Таким образом, установлены разнонаправленные изменения сосудистой реактивности ПА, которые согласуются с тиреоидной функцией, синтетической функцией эндотелия и состоянием ГЦАМ. Синтетическая функция эндотелия изменяется в зависимости от тиреоидного статуса – увеличивается при тиреотоксикозе и снижается при ПОГТ. Парадоксальная вазоконстрикция при тиреотоксикозе является следствием избыточной синтетической функции эндотелия. Удаление щитовидной железы приводит к снижению синтетической функции эндотелия в раннем послеоперационном периоде.

Супрессия ТТГ ниже 0,03 сопровождается избыточной синтетической функцией эндотелия. Возможной причиной повышенной кровотоковости тканей при токсическом зобе является избыточный синтез простаглицлина.

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: 16.07.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильичева Е.А., Тарнueva И.Ф., Пивоваров Ю.И. и др. Состояние гуанилатциклазного механизма вазодилатации до и после тиреоидэктомии при токсическом зобе // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. №3. С.15-22. DOI: 10.14341/probl201460315-22.
- Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. М.: Триада, 2005. 208 с.
- Bossard M., Pumpol K., van der Lely S., et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults // Atherosclerosis. 2015. Vol. 239. №1. P.186-191. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.061.
- Chu C.H., Lee J.K., Keng H.M., et al. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2006. Vol. 231. №6. P.1040-1043.
- Deng J., Zhao R., Zhang Z., Wang J. Changes in vasoreactivity of rat large- and medium-sized arteries induced by hyperthyroidism // Exp. Toxicol. Pathol. 2010. Vol. 62. №3. P.317-322. DOI: 10.1016/j.etp.2009.04.007.
- Donnini D., Ambesi-Impiombato F.S., Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells // Thyroid. 2003. Vol. 13. P.517-521.
- Gasińska T., Dec R., Słomian U., Starzewski J. Endothelin ET-1 in patients with non-toxic nodular goiter // Pol. Arch. Med. Wewn. 2004. Vol. 112. №4. P.1167-1171.
- Hashemi M.M., Kosari E., Mansourian A.R., Marjani A. Serum levels of nitrite/nitrate, lipid profile, and fasting plasma glucose and their associations in subclinical hypothyroid women before and after a two month treatment by levothyroxine // Rom. J. Intern. Med. 2017. Vol. 55. №4. P.205-211. DOI: 10.1515/rjim-2017-0022.
- Ho W.J., Chen S.T., Tsay P.K., et al. Enhancement of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hyperthyroidism // Clin. Endocrinol. (Oxf.) 2007. Vol. 67. №4. P.505-511.
- Ichiki T. Thyroid hormone and vascular remodeling // J. Atheroscler. Thromb. 2016. Vol. 23. №3. P.266-275. DOI: 10.5551/jat.32755.
- Iwatani Y., Numa H., Atagi S., et al. Mechanisms underlying enhanced vasodilator responses to various vasodilator agents following endothelium removal in rat mesenteric resistance arteries // Yakugaku Zasshi. 2007. Vol. 127. №4. P.729-733.
- Mazza A., Beltramo G., Armigliato M., et al. Arterial hypertension and thyroid disorders: what is important to know in clinical practice? // Ann. Endocrinol. (Paris). 2011. Vol. 72. №4. P.296-303. DOI: 10.1016/j.ando.2011.05.004.
- McAllister R.M., Albarracin I., Price E.M., et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels // J. Endocrinol. 2005. Vol. 185. №1. P.111-119.
- Moncada S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006. Vol. 361. №1469. P.735-759.
- Osanaï T., Fujita N., Fujiwara N., et al. Cross talk of shear-induced production of prostacyclin and nitric oxide in endothelial cells // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000. Vol. 278. №1. P.H233-H238.
- Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K., et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries // Anesth. Analg. 1997. Vol. 85. №4. P.734-738.
- Sato M., Aso K., Nakayama T., Saji T. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension // Endocr. J. 2017. Vol. 64. №12. P.1173-1180. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0155.
- Silva D.R., Gazzana M.B., John A.B., et al. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease // J. Bras. Pneumol. 2009. Vol. 35. №2. P.179-185.
- Tilly N., Schneider J.G., Leidig-Bruckner G., et al. Endothelin levels in patients with disorders of the thyroid gland // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2003. Vol. 111. №2. P.80-84.
- Walshe T.E., Ferguson G., Connell P., et al. Pulsatile flow increases the expression of eNOS, ET-1, and prostacyclin in a novel in vitro coculture model of the retinal vasculature // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. Vol. 46. №1. P.375-382.

REFERENCES

- Ilyicheva E.A., Tarnueva I.F., Pivovarov Yu.I., et al. State of guanylate cyclase mechanism of vasodilation before and after thyroidectomy at toxic goiter // Problemy endokrinologii. 2014. Vol. 60. №3. P.15-22. DOI: 10.14341/probl201460315-22. (in Russian)
- Melkumyants A.M., Balashov S.A. Mechanosensitivity of arterial endothelium. Moscow: Triada, 2005. 208 p. (in Russian)

3. Bossard M., Pumpol K., van der Lely S., et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239. №1. P.186-191. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.061.
4. Chu C.H., Lee J.K., Keng H.M., et al. Hyperthyroidism is associated with higher plasma endothelin-1 concentrations // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2006. Vol. 231. №6. P.1040-1043.
5. Deng J., Zhao R., Zhang Z., Wang J. Changes in vasoreactivity of rat large- and medium-sized arteries induced by hyperthyroidism // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2010. Vol. 62. №3. P.317-322. DOI: 10.1016/j.etp.2009.04.007.
6. Donnini D., Ambesi-Impiomato F.S., Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells // *Thyroid*. 2003. Vol. 13. P.517-521.
7. Gasińska T., Dec R., Słomian U., Starzewski J. Endothelin ET-1 in patients with non-toxic nodular goiter // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2004. Vol. 112. №4. P.1167-1171.
8. Hashemi M.M., Kosari E., Mansourian A.R., Marjani A. Serum levels of nitrite/nitrate, lipid profile, and fasting plasma glucose and their associations in subclinical hypothyroid women before and after a two month treatment by levothyroxine // *Rom. J. Intern. Med.* 2017. Vol. 55. №4. P.205-211. DOI: 10.1515/rjim-2017-0022.
9. Ho W.J., Chen S.T., Tsay P.K., et al. Enhancement of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hyperthyroidism // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2007. Vol. 67. №4. P.505-511.
10. Ichiki T. Thyroid hormone and vascular remodeling // *J. Atheroscler. Thromb.* 2016. Vol. 23. №3. P.266-275. DOI: 10.5551/jat.32755.
11. Iwatani Y., Numa H., Atagi S., et al. Mechanisms underlying enhanced vasodilator responses to various vasodilator agents following endothelium removal in rat mesenteric resistance arteries // *Yakugaku Zasshi*. 2007. Vol. 127. №4. P.729-733.
12. Mazza A., Beltramello G., Armigliato M., et al. Arterial hypertension and thyroid disorders: what is important to know in clinical practice? // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2011. Vol. 72. №4. P.296-303. DOI: 10.1016/j.ando.2011.05.004.
13. McAllister R.M., Albarracin I., Price E.M., et al. Thyroid status and nitric oxide in rat arterial vessels // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 185. №1. P.111-119.
14. Moncada S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2006. Vol. 361. №1469. P.735-759.
15. Osanai T., Fujita N., Fujiwara N., et al. Cross talk of shear-induced production of prostacyclin and nitric oxide in endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. Vol. 278. №1. P.H233-H238.
16. Park K.W., Dai H.B., Ojamaa K., et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries // *Anesth. Analg.* 1997. Vol. 85. №4. P.734-738.
17. Satoh M., Aso K., Nakayama T., Saji T. Effect of treatment with epoprostenol and endothelin receptor antagonists on the development of thyrotoxicosis in patients with pulmonary arterial hypertension // *Endocr. J.* 2017. Vol. 64. №12. P.1173-1180. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0155.
18. Silva D.R., Gazzana M.B., John A.B., et al. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease // *J. Bras. Pneumol.* 2009. Vol. 35. №2. P.179-185.
19. Tilly N., Schneider J.G., Leidig-Bruckner G., et al. Endothelin levels in patients with disorders of the thyroid gland // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2003. Vol. 111. №2. P.80-84.
20. Walshe T.E., Ferguson G., Connell P., et al. Pulsatile flow increases the expression of eNOS, ET-1, and prostacyclin in a novel in vitro coculture model of the retinal vasculature // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. №1. P.375-382.

Информация об авторах:

Ильичева Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии ИНЦХТ, врач-хирург торакального хирургического отделения ГБУЗ ИОКБ, тел. 8(3952)407828, e-mail: lena-isi@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2081-8665; Тарнуева Ирина Филипповна – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; Пивоваров Юрий Иванович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», ORCID: 0000-0002-6094-3583; Корякина Лариса Борисовна – к.м.н., зав. центром лабораторных исследований ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» (664049, Иркутск, мкр. Юбилейный, 100), ORCID: 0000-0002-4545-2049; Тюрюмина Елена Эдуардовна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории лучевой диагностики научно-клинического отдела нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: helena5552005@yandex.ru).

Information About the Authors:

Il'icheva Elena A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Scientific Department of Clinical Surgery of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; doctor surgeon of Thoracic surgical department of Irkutsk Regional Clinical Hospital; Tarnueva Irina F. – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Pivovarov Yuri I. – PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. ORCID: 0000-0002-6094-3583; Koryakina Larisa B. – PhD, head. laboratory research center; Tyuryumina Elena E. – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of X-ray diagnostics of Scientific Clinical Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: helena5552005@yandex.ru).

© СУДАКОВ Н.П., КЛИМЕНКОВ И.В., ПОПКОВА Т.П., ЛОЗОВСКАЯ Е.А., НИКИФОРОВ С.Б., ГОЛЬДБЕРГ О.А., ПУШКАРЕВ Б.Г., ЧУПРОВА О.В., ВАНТЕЕВА Е.В., КОНСТАНТИНОВ Ю.М. – 2018
УДК: 577.112.856: 616.13-004.6

ФОРМИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК НА ПОВЕРХНОСТИ АОРТЫ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Судаков Н.П.^{1,2,3}, Клименков И.В.^{1,2,3}, Попкова Т.П.¹, Лозовская Е.А.¹, Никифоров С.Б.¹, Гольдберг О.А.¹,

Пушкарев Б.Г.¹, Чупрова О.В.³, Вантеева Е.В.³, Константинов Ю.М.^{3,4}

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

²Лимнологический институт СО РАН, Иркутск, Россия;

³Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия;

⁴Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, Иркутск, Россия)

Резюме. Работа посвящена изучению *in vivo* этапов развития липидной инфильтрации пенистых клеток и формирования из них атеросклеротической бляшки в эксперименте на кроликах породы «Шиншилла». Методом лазерной конфокальной микроскопии впервые проведен трехмерный анализ препаратов аорты кроликов (135 суток атерогенной диеты), окрашенных Nile red. Экспериментальные данные свидетельствуют, что атеросклеротические бляшки формируются в областях аорты, занимаемых одиночными моноцитами/макрофагами, которые начинают поглощать липиды, превращаясь в пенистые клетки. Топография распределения данных клеток на внутренней поверхности аорты предопределяет форму развивающейся атеросклеротической бляшки. Дальнейшее формирование бляшки происходит за счет увеличения липидных накоплений уже существующих пенистых клеток, добавления новых, образования между ними латеральных контактов и, далее, многослойных структур. В целом, полученные данные будут служить основой для создания новых методов диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.

Key words: холестерол; атеросклероз; аорта; атеросклеротическая бляшка; пенистые клетки; дислипидемия; липидные капельки; лазерная конфокальная микроскопия.

ATHEROSCLEROTIC PLAQUES FORMATION ON THE SURFACE OF AORTA (EXPERIMENTAL STUDY)

Sudakov N.P.^{1,2,3}, Klimenkov I.V.^{1,2,3}, Popkova T.P.¹, Lozovskaya E.A.¹, Nikiforov S.B.¹, Goldberg O.A.¹,

Pushkarev B.G.¹, Chuprova O.V.³, Vanteeva Ye.V.³, Konstantinov Yu.M.^{3,4}

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

²Limnological Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia;

³Irkutsk State University, Irkutsk, Russia;

⁴Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, Irkutsk, Russia)

Summary. This work is devoted to the study of the *in vivo* stages of development of lipid infiltration of foam cells and the formation of atherosclerotic plaques from them in an experiment on “Chinchilla” rabbits. Using laser confocal microscopy we performed a three-dimensional analysis of rabbit aorta preparations (135 days of atherogenic diet) stained with Nile red. Experimental evidence suggests that atherosclerotic plaques form in areas of the aorta-attached single monocyte/macrophage that begins to consume lipids, turning into foam cells. The topography of the distribution of these cells on the inner surface of the aorta determines the shape of the developing atherosclerotic plaque. Further plaque formation occurs due to an increase in lipid accumulations of already existing foam cells, the addition of new ones, the formation of lateral contacts between them and, further, multilayer structures. In general, the data obtained will serve as the basis for the creation of new methods of diagnosis, prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words: cholesterol; atherosclerosis; aorta; atherosclerotic plaque; foam cells; dyslipidemia; lipid droplets; laser confocal microscopy.

Атеросклероз сосудов различной локализации является одной из основных причин смертности населения индустриально-развитых стран [12]. Необходимость создания эффективных методов диагностики, профилактики и лечения данного заболевания предопределяет важность изучения механизмов его развития. Новые знания о структурно-функциональных особенностях клеток, составляющих атеросклеротическую бляшку, и их взаимоотношениях служат основой для развития используемых в клинике технологий неинвазивной и миниинвазивной диагностики атеросклероза [6,11]. В многочисленных экспериментах на культурах эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и макрофагов показаны эффекты воздействия атерогенных липопротеидов на структуру и функции органелл данных клеток, способствующие их вовлечению в атерогенез [2,5]. В условиях *in vitro* активно исследуются закономерности превращения макрофагов в пенистые клетки – основной компонент атеросклеротической бляшки. Изучение данных процессов *in vivo* позволит сформировать объективную концепцию механизмов развития атеросклероза сосудов [7].

Цель работы: изучить *in vivo* этапы развития липидной инфильтрации пенистых клеток и формирования

из них атеросклеротической бляшки в эксперименте.

Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках НИР 063 в ФГБНУ ИИЦХТ и одобрено этическим комитетом Иркутского научного центра хирургии и травматологии (протокол № 13 от 21.12.2015 г.). Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись в соответствии положениями Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2000 г.) и Директивы Европейского сообщества 86/609 ЕЕС о гуманном отношении к экспериментальным животным (1986 г.).

Экспериментальные животные. Для моделирования атеросклероза использовали модель дислипидемии, индуцируемой атерогенной диетой на кроликах породы «Шиншилла» [9]. Животные были подразделены на две группы: (1) группа контроля (n=6, стандартная диета вивария) и (2) модель дислипидемии (n=6, ежедневная атерогенная диета). Атерогенная диета включала 350 мг холестерола (Sigma-Aldrich, USA) в стандартном пищевом рационе вивария на 1 кг веса животного. Общий срок эксперимента составил 135 суток.

Подготовка аорты для микроскопии. Животных

выводили из эксперимента летальной дозой тиопентала натрия (100 мг на 1кг веса внутривенно). После констатации смерти животного, вскрывали брюшную и грудную полости, препарировали аорту от окружающих тканей. Сосуд извлекали, рассекали его стенку вдоль, расправляли внутренней стороной вверх, отмывали раствором Хэнкса (PanEko, Russia) от крови и иссекали фрагменты грудного отдела и дуги аорты площадью 25 мм² (5x5 мм), содержащие атеросклеротические бляшки.

Лазерная конфокальная микроскопия. Фрагменты аорты фиксировали 2,0% параформальдегидом в течение 15 мин. Для выявления липидных капель, образец окрашивали Nile red (Sigma-Aldrich, USA) в течение 15 мин. Ядра клеток окрашивали DAPI (Sigma-Aldrich, USA) в течение 15 мин. После каждого этапа подготовки проб проводили отмывку образцов в растворе Хэнкса (pH 7,4) без фенолового красного (PanEko, Russia). Окрашенный препарат аорты помещали на предметное стекло с наклеенными бортиками, ориентируя фрагмент сосуда внутренней стороной вверх. Образец заключали в ProLong[®] Gold Antifade Mountant (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) и закрывали покровным стеклом. Препараты анализировали на лазерном конфокальном микроскопе LSM 710 (Carl Zeiss, Germany); объектив: Plan-Apochromat 63x/1.40 Oil DIC M27; лазеры: канал 1 – 405 нм: 5,0%; канал 2 – 561 нм: 5,0%. Анализ полученных Z-стеков проводили с использованием пакетов программ Zen 2010 (Carl Zeiss, Germany), и Imaris[®] Bitplane 7.2.3 (Bitplane AG, Switzerland).

Статистический анализ полученных данных проводили в программе Statistica 10, используя непараметрические методы: количественные данные представлены в виде медианы и квартилей.

Результаты и обсуждение

Как было показано в предыдущих исследованиях, на данном сроке атерогенной диеты (135 суток), у экспериментальных животных наблюдается 10-кратное возрастание общего холестерина крови и 40-кратное увеличение коэффициента атерогенности в сравнении с контролем (p<0,05) [3,4]. Это способствует образованию множественных атеросклеротических бляшек на внутренней поверхности дуги, грудного и брюшного отделов аорты. С помощью лазерной конфокальной микроскопии получены 3D-реконструкции фрагментов ткани сосуда, окрашенных Nile Red, позволяющим выявлять нейтральные липиды [8]. Для изучения последовательных этапов развития атеросклеротической бляшки нами проанализированы: (1) области аорты, не пораженные атерогенным процессом; (2) краевые зоны атеросклеротических бляшек; (3) центральные зоны бляшек.

Установлено, что эндотелий не пораженных атерогенным процессом участков аорты практически не содержит липидных капелек (рис. 1а). Немногочисленные липидные капельки, которые все же встречаются в эндотелиоцитах, имеют объем 0,54 (0,25; 1,32) мкм³.

В областях перехода неизменной поверхности сосуда в края атеросклеротической бляшки (рис. 1б, в), на эндотелии выявляются одиночно расположенные клетки, содержащие 8 (5; 10) мелких липидных капелек рядом с ядром. Средний объем данных капелек составляет 4,86 (2,66; 7,51) мкм³. Форма и структура ядер, окрашенных DAPI, позволяет отнести данные клетки к моноцитам/макрофагам, прикрепившимся к поверхности эндотелия и начавшим поглощать атерогенные липопротеиды. Данные клетки находятся на раннем этапе превращения макрофага в пенистую клетку. В данных участках аорты с меньшей частотой встречаются также единичные моноциты/макрофаги с несколькими (3-5) крупными (средний объем одной капельки 43,07 (32,54; 93,20) мкм³), или многочисленными мелкими липидными капельками, объем которых приведен выше. По всей

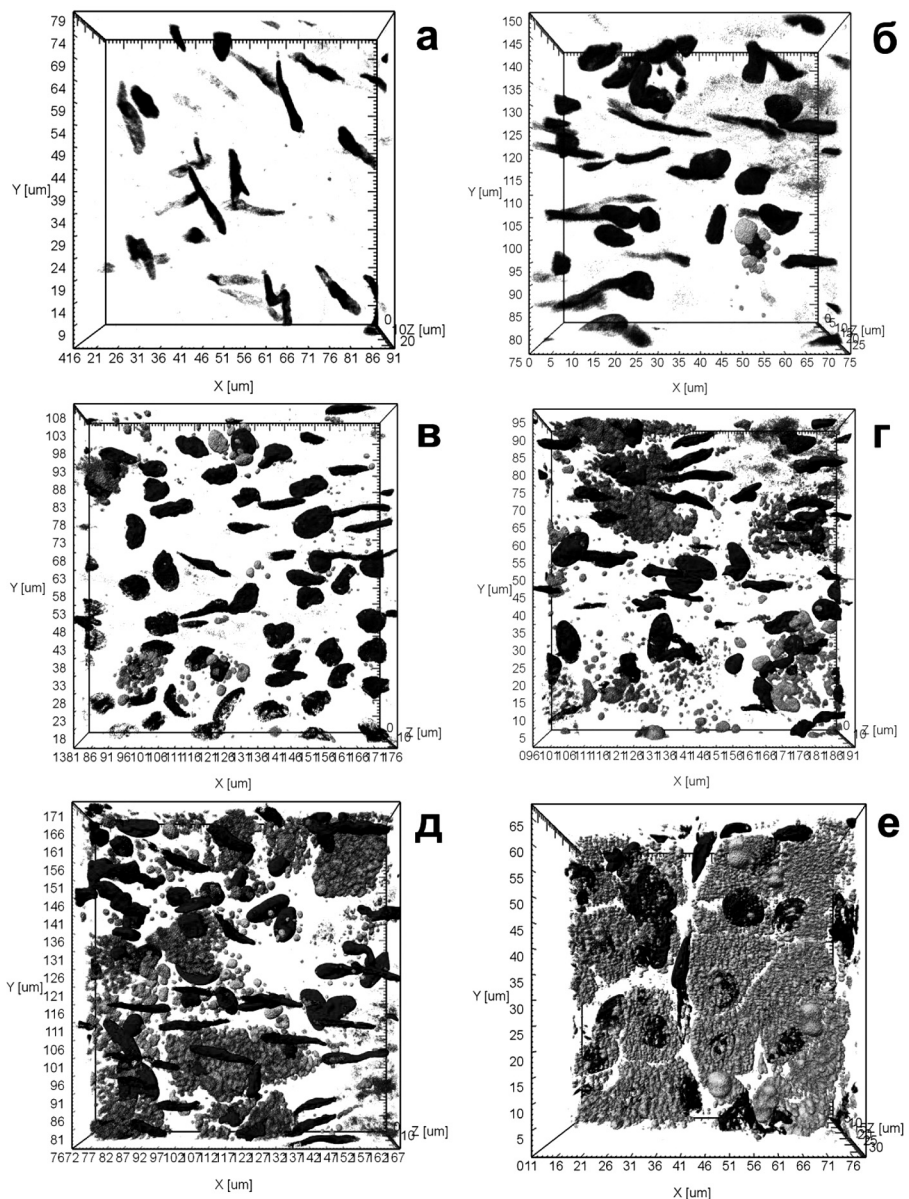


Рис. 1. Этапы развития атеросклеротической бляшки на поверхности аорты в эксперименте: неизменный эндотелий (а); начало формирования единичных пенистых клеток (б, в); группы латерально контактирующих пенистых клеток на краевой зоне бляшки (г, д); пенистые клетки, формирующие тело атеросклеротической бляшки (е). Лазерная конфокальная микроскопия. Ядра окрашены DAPI (синий), липидные капельки – Nile red (желтый).

видимости, такие области аорты соответствуют наиболее ранним стадиям атерогенеза, когда прикрепленные к поверхности моноциты/макрофаги начинают превращаться в пенные клетки и топография их распределения на внутренней поверхности аорты будет в дальнейшем предопределять форму будущей атеросклеротической бляшки.

По мере приближения к краям бляшки количество пока еще не контактирующих между собой пенных клеток на внутренней поверхности аорты существенно возрастает (рис. 1г). Практически все эти клетки имеют различное количество липидных капелек, локализуясь не диффузно по всему объему клетки, а преимущественно перинуклеарно. Среди таких клеток встречаются и отдельные пенные клетки с большим количеством липидных капелек, общий объем которых для одной клетки составляет 723,47 (478,61; 827,78) мкм³. В зоне макроскопически различимого края атеросклеротической бляшки, клетки этого типа уже формируют латеральные контакты между собой. Характерно, что в самом начале краевой зоны бляшки уплощенные пенные клетки различной формы обычно располагаются в один слой (рис. 1д). В зонах сосуда, расположенных ближе к центру бляшки, данные клетки имеют преимущественно эллипсоидную форму и располагаются многослойно (рис. 1е), формируя, таким образом, тело атеросклеротической бляшки.

Таким образом, анализ участков аорты с различной степенью атеросклеротического поражения позволяет изучить этапы развития пенных клеток, прикрепленных к поверхности сосуда, и стадии формирования из них атеросклеротической бляшки. Интересным представляется вопрос о сроках развития пенной клетки из моноцита/макрофага на поверхности аорты [13]. Такие данные пока получены только в экспериментах с культурой макрофагов и объективное сопоставление их с процессом, происходящим *in vivo* представляет актуальную научную перспективу.

В настоящее время, пенные клетки, возникающие из макрофагов, являются объектом многих фармакологических исследований. Можно предположить, что самые ранние этапы накопления липидных капель в цитозоле при формировании таких клеток, являются наиболее перспективными мишенями для разработки новых технологий сдерживания развития атеросклероза. Как показано в данном эксперименте и в ранее опубликованных работах [1], различные на поверхности аорты только методами лазерной конфокальной и сканирующей электронной микроскопии зоны адгезии моноцитов/макрофагов, начавших поглощать атерогенные липопротеиды, четко предопределяют контуры будущей атеросклеротической бляшки. Интересным также является тот факт, что накопление липидных капелек начинается преимущественно в перинуклеарной зоне моно-

цита/макрофага. Данные органеллы можно сравнить с «поздними» эндосомами волокон скелетной мускулатуры – мультивезикулярными тельцами, служащих местом хранения поступивших в клетку липидов, которые тоже расположены перинуклеарно [10]. Вопрос о том, что предопределяет такое расположение липидных капелек пока остается открытым и может быть важен для понимания закономерностей метаболизма этих органелл в клетке. Дальнейшее изучение данных процессов может внести существенный вклад в общие представления о структуре и функции перинуклеарного пространства и его значении для клетки. Важным является также вопрос о механизмах, управляющих агрегацией пенных клеток, что приводит к росту атеросклеротической бляшки. Выявление молекулярных особенностей пенных клеток, предопределяющих образование из них монослойных популяций и, далее, многослойных агрегатов, формирующих атеросклеротическую бляшку, может открыть перспективы для фармакологического предотвращения данного процесса.

В целом, полученные данные предопределяют необходимость дальнейших исследований процессов формирования пенных клеток и их поведения *in vivo*, что будет служить основой для разработки новых технологий диагностики, профилактики и лечения атеросклероза.

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. Работа выполнена в рамках НИР 063 ФГБНУ ИИЦХТ «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» (№ государственной регистрации 01201280993).

Благодарности. Лазерная конфокальная микроскопия проведена в Приборном центре коллективного пользования физико-химического ультрамикроскопического центра РАН (г. Иркутск, руководитель центра, академик РАН М.А. Грачев). Авторы выражают благодарность главному специалисту Приборного центра коллективного пользования физико-химического ультрамикроскопического центра РАН А.П. Лопатину, а также зав. отделом ультраструктуры клетки ЛИН СО РАН д.б.н. Е.В. Лихошвай, директору ИИЦХТ, д.м.н., профессору В.А. Сорокикову за помощь в проведении исследований.

Работа поступила в редакцию: 16.08.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Судаков Н.П., Клименков И.В., Попкова Т.П. и др. Ранние этапы развития атеросклероза и уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при экспериментальной дислипидемии // Атеросклероз. 2015. Т. 11. №3. С.15-21.
2. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Пушкарев Б.Г. и др. Механизмы формирования митохондриальной дисфункции клеток сосудов под воздействием перекисно-модифицированных липопротеидов низкой плотности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. №1. С.48-51.
3. Судаков Н.П., Новикова М.А., Липко С.В. и др. Ультра- и наноструктурные нарушения митохондрий клеток печени при экспериментальной дислипидемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. Т. 75. №5. С.197-201.
4. Судаков Н.П., Новикова М.А., Никифоров С.Б. и др.

Структурно-функциональные нарушения митохондрий печени при атеросклерозе в эксперименте // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. 2008. Т. 1. №2. С.15-19.

5. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Роль перекисно-модифицированных липопротеидов в механизмах развития митохондриальной дисфункции сосудов при атеросклерозе // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2008. Т. 62. №4. С.85-89.

6. Angheloiu G.O., Haka A.S., Georgakoudi I., et al. Detection of coronary atherosclerotic plaques with superficial proteoglycans and foam cells using real-time intrinsic fluorescence spectroscopy // Atherosclerosis. 2011. Vol. 215. №1. P.96-102. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.020.

7. Butcher M.J., Herre M., Ley K., Galkina E. Flow cytometry analysis of immune cells within murine aortas // J. Vis Exp. 2011. Vol. 53. P.2848. DOI: 10.3791/2848.

8. Coia H., Ma N., He A.R., Kallakury B., et al. Detection of a lipid peroxidation-induced DNA adduct across liver disease stages // *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018. Vol. 7. №2. P.85-97. DOI: 10.21037/hbsn.2017.06.01.

9. Koniari I., Mavrilas D., Papadaki H., et al. Structural and biomechanical alterations in rabbit thoracic aortas are associated with the progression of atherosclerosis // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P.125. DOI: 10.1186/1476-511X-10-125.

10. Neel B.A., Zong H., Backer J.M., Pessin J.E. Identification of Atypical Peri-Nuclear Multivesicular Bodies in Oxidative and Glycolytic Skeletal Muscle of Aged and Pompe's Disease Mouse Models // *Front Physiol.* 2015. Vol. 6. P.393. DOI: 10.3389/fphys.2015.00393.

11. Suh W.M., Seto A.H., Margey R.J., Cruz-Gonzalez I., Jang I.K. Intravascular detection of the vulnerable plaque // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011. Vol. 4. №2. P.169-178. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.958777.

12. Sun B., Shi Z., Pu J., et al. Effects of mechanical thrombectomy for acute stroke patients with etiology of large artery atherosclerosis // *J Neurol Sci.* 2018. Vol. 396. P.178-183. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.017.

13. Xu S., Huang Y., Xie Y., et al. Evaluation of foam cell formation in cultured macrophages: an improved method with Oil Red O staining and DiI-oxLDL uptake // *Cytotechnology.* 2010. Vol. 62. №5. P.473-481. DOI: 10.1007/s10616-010-9290-0.

REFERENCES

1. Sudakov N.P., Klimenkov I.V., Popkova T.P., et al. The early events of atherosclerosis development and the level of free circulating mitochondrial DNA in blood in the experimental dyslipidemia // *Ateroskleroz.* 2015. Vol. 11. №3. P.15-21. (in Russian)

2. Sudakov N.P., Nikiforov S.V., Pushkarev B.G., et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction development in vessels upon peroxidizes LDL Influence // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2010. №1. P.48-51. (in Russian)

3. Sudakov N.P., Novikova M.A., Lipko S.V., et al. Disturbances in ultra- and nanostructure of liver cells mitochondria under experimental dislipoproteidaemia // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2010. Vol. 75. №5. P.197-201. (in Russian)

4. Sudakov N. P., Novikova M. A., Nikiforov S. B., et al. The structural and functional disturbances of liver mitochondria during experimental atherosclerosis // *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya.* 2008. Vol. 1. №2. P.15-19. (in Russian)

5. Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Konstantinov Yu.M., et al. The role of peroxidised lipoproteids in development of mitochondrial dysfunction of blood vessels at atherosclerosis // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2008. Vol. 62. №4. P.85-89. (in Russian)

6. Angheloiu G.O., Haka A.S., Georgakoudi I., et al. Detection of coronary atherosclerotic plaques with superficial proteoglycans and foam cells using real-time intrinsic fluorescence spectroscopy // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 215. №1. P.96-102. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.020.

atherosclerosis.2010.11.020.

7. Butcher M.J., Herre M., Ley K., Galkina E. Flow cytometry analysis of immune cells within murine aortas // *J. Vis Exp.* 2011. Vol. 53. P.2848. DOI: 10.3791/2848.

8. Coia H., Ma N., He A.R., Kallakury B., et al. Detection of a lipid peroxidation-induced DNA adduct across liver disease stages // *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2018. Vol. 7. №2. P.85-97. DOI: 10.21037/hbsn.2017.06.01.

9. Koniari I., Mavrilas D., Papadaki H., et al. Structural and biomechanical alterations in rabbit thoracic aortas are associated with the progression of atherosclerosis // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P.125. DOI: 10.1186/1476-511X-10-125.

10. Neel B.A., Zong H., Backer J.M., Pessin J.E. Identification of Atypical Peri-Nuclear Multivesicular Bodies in Oxidative and Glycolytic Skeletal Muscle of Aged and Pompe's Disease Mouse Models // *Front Physiol.* 2015. Vol. 6. P.393. DOI: 10.3389/fphys.2015.00393.

11. Suh W.M., Seto A.H., Margey R.J., Cruz-Gonzalez I., Jang I.K. Intravascular detection of the vulnerable plaque // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011. Vol. 4. №2. P.169-178. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.958777.

12. Sun B., Shi Z., Pu J., et al. Effects of mechanical thrombectomy for acute stroke patients with etiology of large artery atherosclerosis // *J Neurol Sci.* 2018. Vol. 396. P.178-183. DOI: 10.1016/j.jns.2018.10.017.

13. Xu S., Huang Y., Xie Y., et al. Evaluation of foam cell formation in cultured macrophages: an improved method with Oil Red O staining and DiI-oxLDL uptake // *Cytotechnology.* 2010. Vol. 62. №5. P.473-481. DOI: 10.1007/s10616-010-9290-0.

Информация об авторах:

Судаков Николай Петрович – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; главный специалист-цитолог отдела ультраструктуры клетки ФГБНУ Лимнологический институт СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3; доцент кафедры физико-химической биологии биолого-почвенного факультета Иркутского государственного университета, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, e-mail: npsudakov@rambler.ru; Клименков Игорь Викторович – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник отдела ультраструктуры клетки ФГБНУ Лимнологический институт СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, 3; старший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; доцент кафедры физико-химической биологии биолого-почвенного факультета ФГБОУ ВО Иркутский Государственный университет. e-mail: iklimen@mail.ru; Попкова Татьяна Павловна – младший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: ptanp@mail.ru; Лозовская Евгения Александровна – к.в.н., научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: molodegny31@mail.ru; Никифоров Сергей Борисович – д.м.н., заведующий научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: telomer@mail.ru; Гольдберг Олег Аронович – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; Чупрова Ольга Владимировна – студент биолого-почвенного факультета Иркутского государственного университета, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1; Вантеева Елена Владимировна – студент биолого-почвенного факультета Иркутского государственного университета, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1; Константин Юрий Михайлович – д.б.н., профессор, заведующий отделом генетической инженерии растений ФГБНУ Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН; профессор кафедры физиологии растений, клеточной биологии и генетики биолого-почвенного факультета Иркутского государственного университета, 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, e-mail: yukon@sifibr.irk.ru

Information About the Authors:

Sudakov Nikolai Petrovich – PhD (Biology), Associate Professor, Leading Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a vivarium Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Chief Specialist-Cytologist of the Cell Ultrastructure Division, Limnological Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Assistant Professor of the Department of Physico-Chemical Biology of the Biology and Soil Faculty of the Irkutsk State University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx str., 1,

e-mail: npsudakov@rambler.ru; Klimenkov Igor Viktorovich – PhD (Biology), Associate Professor, Senior Researcher of the Cell Ultrastructure Department, Limnological Institute of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Associate Professor of the Department of Physico-Chemical Biology, Faculty of Biology and Soil Irkutsk State University, e-mail: iklimen@mail.ru; Popkova Tatyana Pavlovna – Junior Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology Irkutsk, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy str., 1, e-mail: ptanp@mail.ru; Lozovskaya Evgenia Alexandrovna – PhD (Veterinary), Researcher of the Scientific Department of Experimental Surgery with a vivarium Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy str., 1, e-mail: molodegny31@mail.ru; Nikiforov Sergey Borisovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Experimental Surgery with the Vivarium Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy str., 1, e-mail: telomer@mail.ru; Goldberg Oleg Aronovich – PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Scientific and Laboratory Department, Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Russia, 664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsiy str., 1; Chuprova Olga Vladimirovna – Student, Faculty of Biology and Soil Science, Irkutsk State University, 664003, Russia, Irkutsk, Karl Marx str., 1; Vanteeva Elena Vladimirovna – Student, Faculty of Biology and Soil Sciences, Irkutsk State University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx str., 1; Konstantinov Yuri Mikhailovich – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Plant Genetic Engineering, Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Plant Physiology, Cell Biology and Genetics, Biology and Soil Faculty, Irkutsk State University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx str., 1, e-mail: yukon@sifibr.irk.ru

© ГУРСКАЯ Н.А., САФАРОВ А.М., НИЯЗОВА Г.А., МАМЕДОВ Ф.Ю., АКПЕРЛИ Л.Б. – 2018
УДК 616.31:61

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОИНЕРТНОСТИ КОНСТРУКЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Гурская Н.А., Сафаров А.М., Ниязова Г.А., Мамедов Ф.Ю., Акперли Л.Б.
(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. Цель исследования: оценка степени морфологических и гистохимических изменений в мягких тканях под влиянием различных базисных акриловых пластмасс. После создания экспериментальной модели животные были разделены на 4 группы: I контрольная группа 1 – 12 кроликов, применялась пластмасса «Фторакс»; II контрольная группа 2 – 12 кроликов, применялся «Vertex»; III группа сравнения – 12 кроликов, применялся «Meliodent HC»; IV основная группа – 12 кроликов, применялся «Белакрил». Возникновение патологических изменений рассматривалось как результат патогенного и токсического влияния акрил пластмассовых материалов. Как и фиброзные изменения, склеротические изменения в артериальных сосудах были более всего выражены в образцах биопсий, забранных у животных I контрольной группы. Пластмасса «Фторакс», негативно воздействуя на мягкие ткани, по сравнению с другими акрилатами вызывала некоторые сравнительно более выраженные реактивные процессы и гистоморфологические изменения. Благоприятная в этом плане динамика выявлялась в группе сравнения и в основной группе, но при этом в основной группе интенсивность некоторых гистоморфологических нарушений (изменения в стенках сосудов, нарушения кровообращения и т.д.) оказались сравнительно выше.

Ключевые слова: стоматология ортопедическая; биоинертность конструкционных материалов; акрилаты; эксперимент; гистохимические изменения.

DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF DETERMINING THE BIOINERTNESS OF STRUCTURAL MATERIALS IN PROSTHETIC DENTISTRY

Gurtskaya N.A., Safarov A.M., Niyazova G.A., Mamedov F.Y., Akberli L.B.
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. Objective: to assess the degree of morphological and histochemical changes in soft tissues under the influence of various basic acrylic plastics. After creating an experimental model, the animals were divided into 4 groups: I control group 1 – at 12 rabbits “Ftorax” plastic was used; II control group 2 – in 12 rabbits, used “Vertex”; Group III – comparison group – 12 rabbits, Meliodent HC was used; IV main group – 12 rabbits, used “Belakril”. The occurrence of pathological changes was considered as a result of the pathogenic and toxic effects of acrylic plastic materials. Like fibrotic changes, sclerotic changes in arterial vessels were most pronounced in biopsy specimens taken from animals of control group 1. Plastic Ftorax, affecting soft tissues negatively, caused some relatively more pronounced reactive processes and histomorphological changes. Favorable in this regard, the dynamics was detected in the comparison group and in the main group, but in the main group, the intensity of some histomorphological disorders (changes in the walls of blood vessels, circulatory disorders, etc.) were relatively higher.

Key words: orthopedic dentistry; bioinertness of construction materials; acrylics; experiment; histochemical changes.

Несмотря на принимаемые профилактические меры, частота встречаемости стоматологических больных, неудовлетворенных качеством съёмного зубного протезирования или числом осложнений от их побочного воздействия, не уменьшается, а имеет тенденцию к росту [7,8]. Кроме локального токсико-аллергического действия остаточного мономера, который всегда имеется в наличии в базе протезной конструкции из акрилатов, в организме человека могут наблюдаться негативные изменения местного и общего характера, такие как обострение хронических заболеваний эндокринной и пищеварительной системы, диспепсические явления

[5,9,10]. Давление, которое базис во время функциональных движений оказывает как на поверхностные, так и на глубокие слои тканей протезного ложа, в определенной степени повреждает эпителий и собственный слой слизистой оболочки, а при длительных значительных нагрузках поражаются и элементы сосудистой сети [1,2].

Необходимо отметить, что, несмотря на все достижения современного стоматологического материало- и совершенствование материалов и технологии изготовления акриловых пластиночных протезов, они не полностью решают проблемы съёмного зубно-

го протезирования, и, при этом, причину необходимо рассматривать в определенных физиологических процессах, возникающих в результате взаимоотношения базиса зубных протезов как с прилежащими тканями полости рта, так и организма в целом [6]. Лечебно-профилактические мероприятия для устранения клинических признаков воспалительного процесса в полости рта протезоносителей как результата побочного влияния съёмных пластиночных протезов из акриловых пластмасс основаны на выраженных этиопатогенетических факторах возникновения и развития токсико-аллергических явлений и направлены на достижение максимальной биологической инертности базисного материала с окружающими тканями и органами ротовой полости [3,4].

Цель исследования: оценка степени морфологических и гистохимических изменений в мягких тканях под влиянием различных базисных акриловых пластмасс.

Материалы и методы

Для дифференциации морфо-гистохимического влияния на слизистую протезного ложа стоматологических базисных материалов на основе акриловых пластмасс, широко применяемых в стоматологии, в центральной научно-исследовательской лаборатории Азербайджанского медицинского университета были проведены экспериментальные исследования.

В данном исследовании были использованы обычные кролики в количестве 48 массой 2,0-2,9 кг и в возрасте 1-2 года. Количество животных было рассчитано с целью получения адекватных результатов исследования. Протокол работы был одобрен локальным этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета. Строго соблюдались международные правила биомедицинской этики.

Для изучения влияния акриловых пластмасс на мягкие ткани была сформирована экспериментальная модель раневой поверхности в области бедра кроликов. В соответствующую область проводились инъекции 1% раствором новокаина для локальной анестезии. Одним разрезом раскрывались подкожные ткани и заранее приготовленные пластинки из акрилатов размерами 0,5x1,0x2,0 см фиксировались в подкожных участках бедренной области животных хирургическим швом.

После созданной экспериментальной модели животные были разделены на 4 группы по 12 кроликов в каждой: в I-ой контрольной группе применялась пластмасса «Фторакс»; во II-ой контрольной группе – «Vertex», в III-й группе сравнения – «Meliodent HC» и в IV-ой основной группе – «Белакрил».

Из полученных блоков изготавливались срезы толщиной 3-5 микрон с помощью микротомы (Leica RM 2125 RTS, Германия). Срезы стандартно окрашивались гематоксилином и эозином (Merck, Германия). Изготовленные препараты исследовались на световом микроскопе (Leica DM 750, Германия). Все отмеченные изменения при микроскопическом исследовании фиксировались камерой (Leica ICC 50, Германия).

Мягкие ткани, непосредственно окружающие акриловую пластинку – подкожная клетчатка, сосуды, фасции и т.д., рассматривались отдельно. Каждый параметр по степени выраженности оценивался в 4 балла: полное отсутствие рассматриваемого параметра – 0, слабая выраженность – 1, средняя степень выраженности – 2, выраженность значительной степени оценивалась в 3 балла.

Полученные данные были подвержены статистической обработке. Проводилась проверка данных на нормальность. В статистических расчетах определялись среднее значение различного параметра (M), средний стандартный показатель отклонения (m), оценивалась статистическая значимость разницы (p) между группами и показателями на разных этапах исследования.

Результаты и обсуждение

По полученным параметрам полное отсутствие инфильтрации нейтрофилами расценивалось в 0 баллов. Наличие в мягких тканях единичной инфильтрации нейтрофилами расценивалось в 1 балл. Наличие в тканях ярко выраженной инфильтрации нейтрофилами наряду с другими клетками расценивалось в 2 балла. Образцы со скоплением нейтрофилов в одном участке с формированием абсцессов и микроабсцессов на фоне некроза расценивались в 3 балла. Во всех группах исследования, кроме группы, где применялся «Фторакс», на первой неделе исследования лишь в одном образце отмечалась инфильтрация плазматическими клетками (рис. 1). На следующей неделе во всех группах в той или иной степени интенсивности отмечалась инфильтрация зрелых лимфоцитов с примесью малочисленных плазматических клеток.

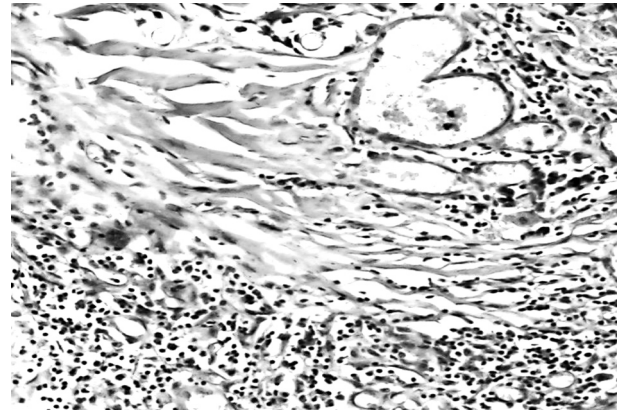


Рис. 1. Инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками на фоне фиброза в контрольной группе, третья неделя исследований. (окраска: гематоксилин-эозином, увеличение: x40).

Несмотря на резкое повышение данного показателя в группах, где применялись бесцветный пластмасса «Фторакс» и «Белакрил», в группе, где применялся «Meliodent HC», этот рост оказался незначительным. На третьей неделе исследования показатель также продолжал повышаться и, как и в предыдущие сроки, наименьшее значение было зафиксировано в группе, где применялся «Meliodent HC». На последней неделе исследования показатели интенсивности инфильтрации плазматическими клетками в группах, где применялись «Meliodent HC» и «Белакрил», достигли значений, аналогичных первой неделе лабораторных исследований. В группе, где использовались в качестве имплантата пластинки из «Фторакс», также отмечалось дальнейшее снижение значений. Интенсивность инфильтрации плазматическими клетками, которая отмечалась на третьей неделе, оставалась неизменной лишь в первой группе, где применялась вышеуказанная акриловая пластмасса. Интенсивность инфильтрации плазматическими клетками на протяжении исследования в разных группах экспериментальных животных показана в таблице 1 и рисунке 2.

Таблица 1

Интенсивность инфильтрации плазматическими клетками

Группы Недели	I	II	III	IV
1	0,33±0,57	0	0,33±0,57	0,33±0,57
2	1,00±0,00	0,66±0,57	0,66±0,57	1,00±0,00
3	2,00±1,00	1,66±1,52	1,00±0,00	1,00±0,00
4	2,00±1,00	1,00±0,00	0,33±0,57	0,33±0,57

Примечания здесь и далее: I – контрольная группа I; II – контрольная группа 2; III – группа – группа сравнения; IV – основная группа.

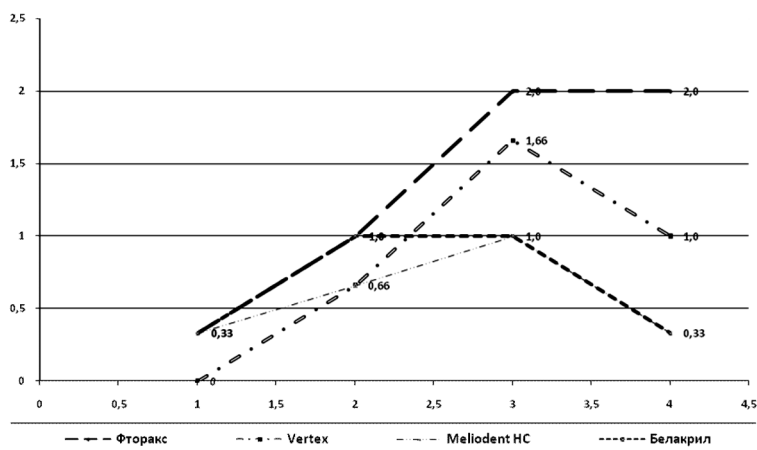


Рис. 2. Интенсивность инфильтрации плазматическими клетками на разных этапах исследования.

Как видно из полученных статистических данных, на протяжении всего хода экспериментальных исследований изменения в количественных показателях лим-

Таблица 2

Интенсивность инфильтрации нейтрофилами в разных группах на разных неделях исследования

Группы Недели	I	II	III	IV
1	0,33±0,57	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0,33±0,57	0	0,33±0,57

фоцитов и плазматических клеток в изучаемых образцах не были синхронными. Особенно, это касалось динамики изменения содержания лимфоцитов на третьей неделе исследования, которое сопровождалось повышением количества плазматических клеток. В популяции воспалительных клеток на протяжении исследования нейтрофилы почти не выявлялись. Лишь в одном образце в группе, где применялся «Фторакс» наблюдалось незначительное количество нейтрофилов. На последней неделе исследования в группах, где применялись «Фторакс» и «Белакрил» лишь в одном образце в каждой группе фиксировалась инфильтрация нейтрофилами. Интенсивность инфильтрации нейтрофилами на протяжении исследования в разных группах показана в таблице 2.

Причиной незначительного проявления признаков, характерных для острого воспалительного процесса для данного показателя во

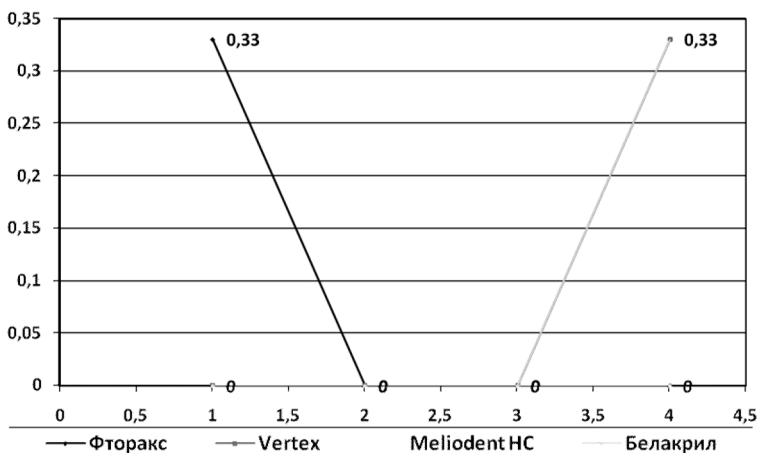


Рис. 3. Интенсивность инфильтрации нейтрофилами в разных группах.

всех группах экспериментальных животных, явилось проведение исследований в условиях полной стерильности. Наблюдение спорадической инфильтрации нейтрофилами на первой неделе исследования можно связать с возникшими в результате травмы поражениями мягких тканей при создании экспериментальной модели (рис. 3).

Инфильтрация эозинофилами в экспериментальных образцах, забранных из всех групп животных на первой неделе исследования, не наблюдалась. На второй неделе в одном образце из группы, где в качестве вживляемого образца применялась пластинка из пластмассы «Фторакс», отмечалась незначительная эозинофильная инфильтрация.

В последующие недели интенсивность исследуемого процесса в данной группе оставалась неизменной. Во второй группе, где применялся «Vertex», лишь на третьей неделе и в четвертой группе, где применялся «Белакрил», только на последней неделе гистохимического исследования в одном образце отмечалась незначительная инфильтрация эозинофилами, которые регистрировались

Таблица 3

Интенсивность инфильтрации эозинофилами в разных группах в разные недели исследования

Группы Недели	I	II	III	IV
1	0	0	0	0
2	0,33±0,57	0	0	0
3	0,33±0,57	0,33±0,57	0	0
4	0,33±0,57	0	0	0,33±0,57

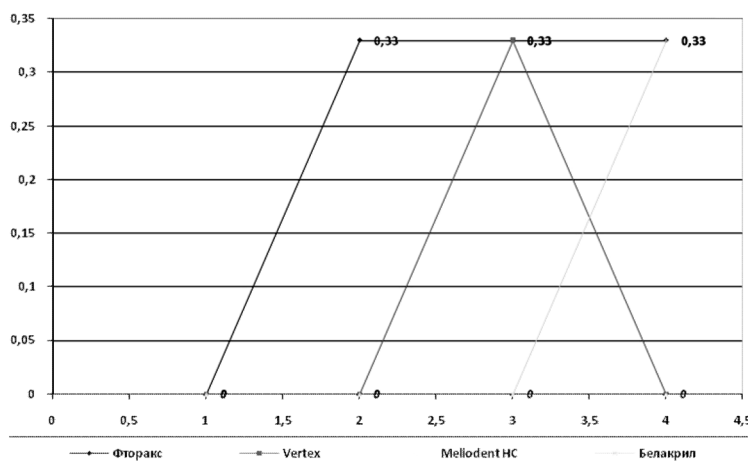


Рис. 4. Интенсивность инфильтрации эозинофилами в разных группах на разных этапах исследования.

в периваскулярных зонах.

Необходимо отметить, что более интенсивно эозинофилы отмечались на участках мягкой ткани непосредственно вокруг имплантированных акрил пластмассовых материалов. Соответственно полученным статистическим данным можно отметить, что аллергическая реакция ни в одном из случаев после вживления экспериментальных образцов не наблюдалась. Показатели степени инфильтрации эозинофилами на протяжении всего хода исследований в разных группах нашли свое отражение в таблице 3.

Лишь в группе животных, где применялась как базисный материал акриловая пластмасса «Фторакс», данный фактор обнаруживался чаще и в течение более продолжительного периода времени относительно других групп (рис. 4).

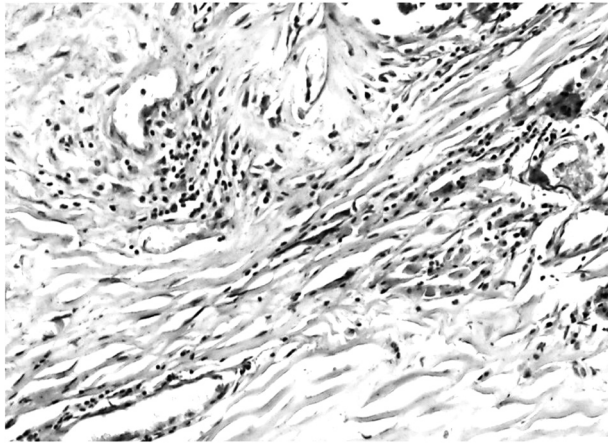


Рис. 5. Реактивная гиперемия эндотелия сосудов в контрольной группе I, четвертая неделя исследования. (окраска: гематоксилин-эозином, увеличение: x40).

В отличие от других экспериментальных групп, в группе животных, где применялся «Meliodent HC», ни в одном из образцов инфильтрация эозинофилами не наблюдалась. Отмеченные изменения были статистически незначимы. Еще одним немаловажным фактором развития воспалительного процесса в мягких тканях, рассмотренным в ходе гистохимических исследований в образцах, были изменения, выявленные в эндотелии сосудов. Выраженные изменения в эндотелии сосудов и его дисфункция были отмечены на завершающем этапе экспериментальных исследований, то есть к четвертой неделе, особенно в I контрольной группе. Основные патологические изменения в сосудистом эндотелии выявлялись в форме гиперплазии. Интенсивность склеротических изменений в стенках сосудов в ходе исследования наглядно продемонстрирована на рисунке 5. Несмотря на то, что в большинстве образцов отмечалась простая гиперплазия, лишь в одном образце группы, где применялись пластинки из «Фторакса», отмечалась папиллярная гиперплазия эндотелия (рис. 5).

Параллельно со склеротическими изменениями в мягких тканях наблюдались определенные изменения

Таблица 4

Интенсивность склеротических изменений в стенках сосудов в разных группах в разные недели исследования

Группы \ Недели	I	II	III	IV
1	0	0	0	0
2	0,33±0,57	0	0	0
3	1,00±1,73	0	0	0,66±0,57
4	1,66±1,52	0,66±0,57	0,66±0,57	0,66±1,15

и в стенках сосудов. Так, несмотря на то, что в венозных сосудах, окружающих имплантированные акрил пластмассовые материалы, наблюдались полнокровие и расширение, в артериальных сосудах отмечались утолщение и склероз стенок. Данные, определяющие интен-

сивность склеротических изменений в стенках сосудов на протяжении исследования в разных группах, представлены в таблице 4.

Наименьшие же изменения по данному параметру отмечались в образцах биопсий экспериментальных кроликов, где применялся «Meliodent HC». Интенсивность процесса возросла к последним неделям исследования (рис. 6).

Как и фиброзные изменения, склеротические изменения в артериальных сосудах были более всего выражены в образцах биопсий, забранных у животных I контрольной группы. Возникновение этих изменений, как и некоторые другие изменения, рассматривались как результат патогенного и токсического влияния акрил пластмассовых материалов. Наименьшие же изменения отмечались в образцах биопсий с пластмассой «Meliodent HC». Интенсивность процесса возросла к концу гистохимических исследований. Таким образом, согласно результатам заключительного анализа полученных данных, выявляется различная степень патологического влияния некоторых акриловых пластмасс на окружающие мягкие ткани. Пластмасса «Фторакс», негативно воздействуя на мягкие ткани, вызывала не-

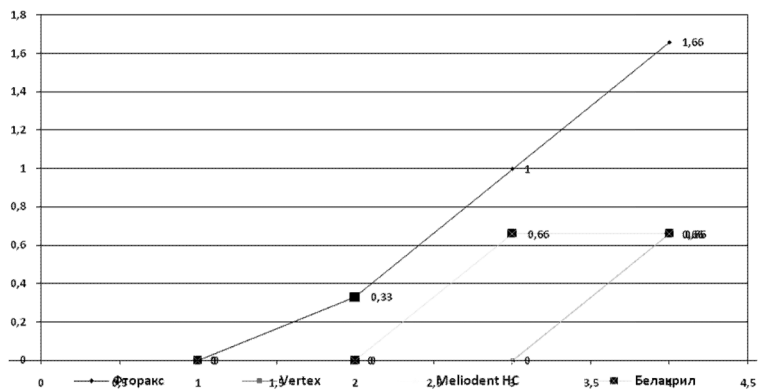


Рис. 6. Интенсивность склеротических изменений в стенках сосудов.

которые сравнительно более выраженные реактивные процессы и гистоморфологические изменения. Благоприятная в этом плане динамика выявлялась в группе сравнения и в основной группе. Хотя статистически значимой разницы между этими группами не зарегистрировалось, в основной группе нарушения и изменения в некоторых гистологических параметрах (изменения в стенках сосудов, нарушения кровообращения и т.д.) оказались сравнительно интенсивнее.

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: 12.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галинский Ю.Г. Зултан О.Я., Цимбалитов А.В. Профилактика стоматологических заболеваний, обусловленных наличием в полости рта ортопедических конструкций // Стоматология. 2008. Спец. вып. 42 с.
2. Олесова В.Н., Максюков В.Н., Калашиников В.Н. Осложнения и недостатки съемных зубных протезов и пути оптимизации повторного протезирования зубов // Российский стоматологический журнал. 2009. №6. С.21-24.
3. Огородников М.Ю. Улучшение свойств базисных материалов, использующихся в ортопедической стоматологии: этапы развития // Современная ортопедическая стоматология. 2012. №17. С.70-71.
4. Пиотрович А.В., Евдокимов Е.А., Антонов Е.Н. Рациональный выбор конструкции протеза – залог успешного восстановления зубного ряда // Проблемы стоматологии. 2013. №6. С.24-27.

5. Титов П.Л., Мойсейчик П.Н., Богдан Г.П. Аллергические реакции и непереносимость материалов, используемых в клинике ортопедической стоматологии // Современная стоматология. 2010. №1. С.12-14.
6. Chopde N., Jawale B., Pharande A., et al. Microbial colonization and their relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis // Contemp Dent Pract. 2012. Vol. 13. №4. P.456-459.
7. Gendreau L., Loewy Z.G. Epidemiology and etiology of denture stomatitis // J Prosthodont. 2011. Vol. 20. P.251-260. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2011.00698.x.

8. Hilgert J.B., Giordani J.M., de Souza R.F., et al. Interventions for the Management of Denture Stomatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. // J Am Geriatr Soc. 2016. Vol. 64. №12. P.2539-2545. DOI: 10.1111/jgs.14399.
9. Radović K., Ilić J., Roganović J., et al. K Denture stomatitis and salivary vascular endothelial growth factor in immediate complete denture wearers with type 2 diabetes // J Prosthet Dent. 2014. Vol. 111. №5. P.373-379. DOI: 10.1016/j.prosdent.2013.07.019.
10. Salerno C., Pascale M., Contaldo M., et al. Candida-associated denture stomatitis // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2011. Vol. 16. №2. Pe139-143.

REFERENCES

1. Galinsky Yu.G. Zultan O.Ya., Tsimbalistov A.V. Prevention of dental diseases caused by the presence in the oral cavity orthopedic structures // Stomatologiya. 2008. Spec. issue. 42 p. (in Russian)
2. Olesova V.N., Maksyukov V.N., Kalashnikov V.N. Complications and disadvantages of removable dentures and ways to optimize re-dentures // Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2009. №6. P.21-24. (in Russian)
3. Ogorodnikov M.Yu. Improving the properties of basic materials used in prosthetic dentistry: stages of development // Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya. 2012. №17. P.70-71. (in Russian)
4. Piotrovich A.V., Evdokimov E.A., Antonov E.N. Rational choice of denture design – the key to successful restoration of the dentition // Problemy stomatologii. 2013. №6. P.24-27. (in Russian)
5. Titov P.L., Moiseyichik P.N., Bogdan G.P. Allergic reactions and intolerance to the materials used in the clinic of prosthetic dentistry // Sovremennaya stomatologiya. 2010. №1. P.12-14. (in

Russian)
6. Chopde N., Jawale B., Pharande A., et al. Microbial colonization and their relation with potential cofactors in patients with denture stomatitis // Contemp Dent Pract. 2012. Vol. 13. №4. P.456-459.
7. Gendreau L., Loewy Z.G. Epidemiology and etiology of denture stomatitis // J Prosthodont. 2011. Vol. 20. P.251-260. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2011.00698.x.
8. Hilgert J.B., Giordani J.M., de Souza R.F., et al. Interventions for the Management of Denture Stomatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. // J Am Geriatr Soc. 2016. Vol. 64. №12. P.2539-2545. DOI: 10.1111/jgs.14399.
9. Radović K., Ilić J., Roganović J., et al. K Denture stomatitis and salivary vascular endothelial growth factor in immediate complete denture wearers with type 2 diabetes // J Prosthet Dent. 2014. Vol. 111. №5. P.373-379. DOI: 10.1016/j.prosdent.2013.07.019.
10. Salerno C., Pascale M., Contaldo M., et al. Candida-associated denture stomatitis // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2011. Vol. 16. №2. Pe139-143.

Информация об авторах:

Гурская Нармина Азад кызы – к.м.н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии; Сафаров Алгыш Маис оглы – д.м.н. профессор кафедры ортопедической стоматологии; Ниязова Гюнель Аловсат кызы – старший лаборант кафедры ортопедической стоматологии; Мамедов Фуад Юсир оглы – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии; Акберли Лейла Бабир кызы – старший лаборант кафедры ортопедической стоматологии.

Information About the Authors:

Gurskaya Narmina Azad Kyzy – PhD (Medicine), Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry; Safarov Algysh Mais oglu – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor of the Department of Orthopedic Dentistry; Guniel Alovzat Kyzy Niyazova – Senior Laboratory Assistant, Department of Prosthetic Dentistry; Mamedov Fuad Yusir oglu – PhD (Medicine), associate professor of the department of therapeutic dentistry; Akberli Leyla Babir Kyzy – Senior Lab Technician, Department of Prosthetic Dentistry.

© БАЛЬЖИНИМАЕВ Д.Б., МИХАЙЛОВ И.Н., ТИШКОВ Н.В. – 2018
УДК616.728.3:616.75-072.1-089

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АРТРОСКОПИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ ПО ТРАНСТИБИАЛЬНОЙ МЕТОДИКЕ

Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Тишков Н.В.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Нами проведён анализ результатов лечения 48 пациентов, которым была выполнена артроскопическая пластика передней крестообразной связки из сухожилий полусухожильной и тонкой мышц по транстибиальной методике с системой фиксации Rigit-fix и Bio-Intra-fix, за период 2014-2015 г. Данный анализ показал, что исходы лечения во многом зависят от технического исполнения операции и навыков хирурга. Важным является максимальное восстановление анатомии передней крестообразной связки, так как остаётся определённый процент передней и ротационной нестабильности коленного сустава после операции. Немаловажную роль в процессе лечения играет реабилитация пациентов в послеоперационном периоде, проводимая высокоспециализированными инструкторами ЛФК, врачами-реабилитологами в специализированных отделениях. Возвращение на прежний уровень физической активности во многом зависит от дисциплинированности пациента.

Ключевые слова: передняя крестообразная связка; коленный сустав; артроскопическая пластика передней крестообразной связки; транстибиальная методика.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF ARTHROSCOPIC RESTORATION OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT USING TRANSTIBIAL METHOD

Balzhinimaev D.B., Mikhaylov I.N., Tishkov N.V.
(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. We analyzed the results of the treatment of 48 patients who hadarthroplasty of anterior cruciate ligament from

tendons and emit in our and gracilis muscles using transtibial method with Rigid-fix and Bio-Intra-fix fixation systems, in 2014-2015. The analysis showed that the outcomes of the treatment considerably depend on the technical competence and the qualification of a surgeon. The important point is maximum restoration of the anatomy of anterior cruciate ligament because of the certain percentage of anterior and rotation instability of a knee joint after the surgery. Rehabilitation of the patients in post operative period which is provided by highly professional exercise physiologists and recreation therapy specialists has a great significance in the treatment. Recovery of physical activity at the former level greatly depends on the discipline of a patient.

Key words: anterior cruciate ligament, knee joint, arthroplasty of anterior cruciate ligament, transtibial method.

Большинство людей, так или иначе, сталкивается в жизни с проблемами в коленном суставе, которые чаще всего возникают в результате занятий спортом или работой, связанной с физическим трудом. Из всех повреждений коленного сустава, повреждения передней крестообразной связки (ПКС) достигают 65% [1,2].

Основной контингент пациентов с повреждением передней крестообразной связки – это люди молодого, трудоспособного возраста, ведущие физически активный, спортивный образ жизни и достигает до 58%. В результате травмы коленного сустава у данных пациентов развивается посттравматическая передняя нестабильность, синовит, гонартроз, контрактура, что ограничивает функциональные возможности, влияет на трудоспособность пациентов и может приводить их к инвалидности. Указанные положения определяют высокую социально-экономическую значимость [3].

В гендерном соотношении, мужчины подвержены повреждениям ПКС чаще чем женщины, это связано с их меньшей вовлечённостью в травмоопасные виды спорта.

Несмотря на большой интерес травматологов-ортопедов к повреждениям ПКС, на сегодняшний день в нашей стране отсутствует единый алгоритм диагностики повреждений коленного сустава. Поэтому имеющаяся проблема ранней диагностики разрывов ПКС при первичном обращении пациентов в медицинские учреждения ухудшает исходы специализированного лечения [4].

В настоящее время в доступной литературе имеется большое количество различных способов лечения, но нет единого мнения к выбору рациональной тактики лечения [5].

Цель исследования – оценить результаты аутогендопластики ПКС в клинической практике при лечении больных с повреждениями ПКС коленного сустава.

Материалы и методы

Исследование состояло из проспективного анализа данных результатов лечения пациентов, которым была выполнена артроскопическая пластика передней крестообразной связки аутогендопротезом из сухожилий полусухожильной и тонкой мышц по транстибиальной методике системой фиксации Rigid-fix и Bio-Intra-fix.

В критерий включения входили пациенты с полным первичным и изолированным повреждением передней крестообразной связки, с гонартрозом I стадии и без, возраст от 18 до 55 лет, ожирением I степени и без.

Критерии исключения: ревизионная пластика ПКС, гонартрозом II, III, IV стадий, возраст младше 18 лет и старше 55 лет, ожирением II степени и выше, синовит.

Всего за период 2014-2015 гг. в нашей клинике ФГБНУ «ИНЦХТ» было прооперировано 289 пациентов с повреждениями ПКС, из них 176 пациентов прошли контрольный осмотр, большинство пациентов были удовлетворены результатом лечения и лишь 63 пациента согласились на условия нашего исследования. 48 пациентов соответствовали критериям включения и были госпитализированы для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении все пациенты были ознакомлены с проводимым исследованием и заполняли официальные формы, в частности протокол научного исследования, согласие на участие в научном ис-

следовании, степень функционального восстановления коленного сустава систематизировалась и документировалась в соответствии с положениями 100-балльной шкалы Lysholm.

Все участники исследования дали добровольное и информированное согласие на участие в нём. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом учреждения.

Курацию проводил один врач. Осмотр заключался в измерении окружности бедра на 3 уровнях (проксимальной, средней и дистальной трети), тест Лахмана, тест переднего выдвигающего ящика, тест ротационной стабильности коленного сустава (pivot-shift тест), амплитуда движений, дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования. А также проводился курс консервативной терапии (НПВП, физиопроцедуры, массаж нижних конечностей, ЛФК).

Из отобранных для дальнейшего исследования пациентов (n=48): 26 мужчин и 22 женщины. Медиана возраста составила 36 (29,5 – 46,5) лет. Из них 29 пациентам операция выполнена на правом коленном суставе и 19 пациентам на левом коленном суставе. По механизму травмы – у 18 пациентов была спортивная травма, у 27 – бытовая и у 3 – случай дорожно-транспортного происшествия (табл. 1). Из 18 случаев спортивной травмы: 9 случаев травма во время игры в футбол, 3 случая во время занятия боевыми искусствами, а остальные 6 связаны с другими категориями спорта.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту, полу, массе тела, стороне повреждения, характеру травмы

Возраст, лет, Me (Q₁-Q₃)	36 (29,5 – 46,5)		
Пол, n	мужчины	женщины	
	26	22	
Сторона повреждения, n	справа	слева	
	29	19	
Характер травмы, n	спорт.	быт.	ДТП
	18	27	3

Последовательность этапов операции. Первым этапом выполняется артроскопия коленного сустава с целью подготовки ложа для трансплантата.

Вторым этапом формируется свободный аутогендопротез из сухожилия полусухожильной и тонкой мышц. Для этого выполняется доступ по передне-внутренней поверхности голени, выделяется сухожилие полусухожильной и тонкой мышц, специальным заборником производится забор трансплантатов.

Третьим этапом аутогендопротезы обрабатываются, прошиваются и готовятся к трансплантации.

Четвертым этапом через артроскопический медиальный доступ направителем выполняется сквозной тиббиальный канал диаметром 9,0 мм, затем через тиббиальный канал направляющей спицей 2,4 мм проводится перкутанно в бедренный канал. С помощью оригинального канюлированного сверла 9,0 мм проводится слепой бедренный канал на глубину 3,5 мм. С помощью оригинальной направляющей рамки выполняется установка направляющих пинов в бедренную кость. Протягивается аутогендопротез в канал и затем фиксируется в бедренном канале системой Rigid-fix®. Аутогендопротез натягивается и фиксируется в тиббиальном канале при помощи биодеградируемого винта системы Bio-intrafix.

После операции нижняя конечность фиксируется

регулируемым ортезом в положении полной экстензии коленного сустава.

Пациентам разрешалось передвигаться при помощи костылей на следующий день после операции и начать регулярную программу реабилитации до 3 месяцев.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью программы Statistica 10. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1 - Q_3). Для оценки различий применяли критерий Wilcoxon. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов оперативного лечения оценивалась через 6 месяцев. Болевой синдром в коленном суставе сохранялся у 9 (18%) пациентов, у 2 (5%) пациентов были трудности с приседанием, 5 (11%) пациентов предъявляли жалобы на ограничение движений в коленном суставе (табл. 2). Жалобы на боль в месте забора

Амплитуда движений до и после проведенного лечения

		до лечения	после лечения	Статистическая значимость различий по критерию Wilcoxon
Амплитуда движений	сгибание	117,5 100–120	130,0 125,0–135,0	$p < 0,001$
	разгибание	0,0 0,0–0,0	0,0 0,0–5,0	$p < 0,001$

трансплантата не предъявляли (табл. 3). Из 48 прооперированных пациентов 38 (80%) смогли вернуться на прежний уровень физической активности.

Результаты оценки жалоб пациентов через 6 месяцев после операции

Жалобы	Боли в коленном суставе	Боль в месте забора трансплантата	Трудности с приседанием	Ограничение амплитуды движений
+	9(18%)	0(0%)	2(5%)	5(11%)
-	39(82%)	48(100%)	46(95%)	43(89%)

Средняя разница окружности бедра в сравнении с контрлатеральным бедром представлена в таблице 4.

Окружность бедра до и после лечения

		до лечения	после лечения	Статистическая значимость различий по критерию Wilcoxon
Гипотрофия бедра после лечения (см)	в/3	2,25 1,0–3,15	1,9 0,85–2,9	$p < 0,001$
	с/3	2,5 1,9–3,4	2,3 1,45–3,05	$p < 0,001$
	н/3	1,15 1,0–1,95	0,9 0,5–1,5	$p < 0,001$

При оценке теста переднего выдвигающего ящика и теста Лахмана у 8 (17,6%) пациентов тесты были положительными. Субъективно положительный тест Лахмана и переднего выдвигающего ящика не соответствовал ощущениям в виде «нестабильного коленного сустава». Уровень двигательной активности удовлетворял пациентов даже с положительным тестом.

Результаты функциональных тестов стабильности коленного сустава в послеоперационном периоде

Исследуемые тесты	Количество пациентов (n)	
	положительный	отрицательный
Тест «переднего выдвигающего ящика»	8 (17,6%)	40(82,4%)
«Lachman» тест	8(17,6%)	40(82,4%)
«Pivot-shift» тест	19(40%)	29(60%)

У 19 (40%) пациентов был положительный «Pivot-shift» тест. Большое количество положительных резуль-

татов теста «pivot-shift» может иметь причиной вертикальное расположение бедренного канала, которое хорошо компенсирует переднезаднее смещение голени, однако не полностью компенсирует ротационный момент стабильности коленного сустава (табл. 5). Поэтому, важно при восстановлении ПКС учитывать анатомические особенности.

Оценка функционального состояния поврежденного коленного сустава проводилась с использованием шкалы Lysholm, учитывающей восемь функциональных характеристик коленного сустава: хромота, блокады, боль, подъем по лестнице, использование внешней опоры, нестабильность, отёк и приседание. Интерпретация результатов лечения по шкале Lysholm: отличный результат – более 87 баллов, хороший – 77-86 баллов, удовлетворительный – 67-76 баллов, плохой результат – менее 66 баллов.

При анализе отдаленных результатов по шкале Lysholm у 26 (54%) пациентов результаты были оценены как отличные, у 12 (25%) – как хорошие, у 7 (15%) – как удовлетворительные, у 3 (6%) – как неудовлетворительные.

Артропластика ПКС позволяет восстановить полную функцию коленного сустава и способствует возвращению пациента к прежнему уровню физической активности. Проведенное нами исследование показало, что данный способ лечения поврежденных ПКС, обеспечивает хорошие результаты, но все же остается процент неудовлетворительных исходов.

Болевой синдром в оперированном коленном суставе остался у группы пациентов, которые пренебрегали рекомендациями лечащего врача. Пациенты, которые жаловались на ограничение движений в коленном суставе – длительно использовали ортез. Наиболее распространенные причины таких проблем – это реабилитация пациентов.

При исследовании функциональных тестов на стабильность коленного сустава остается процент остаточной передней и ротационной нестабильности коленного сустава разной выраженности. По результатам оценки функционального состояния коленного сустава с использованием шкалы Lysholm 3 (6%) пациентов отмечается нестабильность коленного сустава, а также выраженный болевой синдром, сопровождающийся ограничением движений, данные пациенты были направлены для дальнейшей ревизионной пластики ПКС.

Пластика ПКС по методике фиксации Rigid-Fix и Bio-Intraх предотвращает интраоперационный перелом задней стенки кортикального слоя бедренного туннеля и в меньшей степени зависит от плотности костной ткани. Достоинствами данной методики фиксации является отсутствие опасности повреждения мягкотканой части аутотрансплантата в момент фиксации, отсутствие проблем с удалением фиксаторов в связи с их рассасыванием. Важное значение после реконструкции ПКС имеет реабилитационный период, проводимый инструкторами ЛФК, врачами-реабилитологами в специализированных отделениях и заинтересованность самого пациента в физическом восстановлении.

Несмотря на то, что большинство пациентов были удовлетворены результатами лечения, остается неудовлетворенность самих хирургов, что побуждает нас к исследованию и разработке новых тактических и стратегических путей для решения данной проблемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление оконча-

тельной 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: 08.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котельников Г.П. Посттравматическая нестабильность коленного сустава. Самара, 1998. 45 с.
2. Малыгина Н.А., Невзоров А.М., Ачикян В.Ф., Гаврюшенко Н.С. Анатомия и биомеханические свойства крестообразных связок коленного сустава // Сборник материалов Третьего Конгресса Российского артроскопического общества. М., 1999. С.105-107.
3. Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Тишков Н.В. и др. Современные способы тендопластики передней кресто-

образной связки (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2. №6. С.64-68.

4. Рикун О.В., Хоминец В.В., Федотов А.О. Современные тенденции в хирургическом лечении пациентов с разрывами передней крестообразной связки (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. №4. С.134-145.

5. Arnold J.A., Coker T.P., Heaton L.M., et al. Natural history of anteriorcruciatetears // Am.J.SportsMed. 1979. Vol. 7. №6. P.305-313.

REFERENCES

1. Kotelnikov G.P. Posttraumatic instability of knee joint. Samara, 1998. 45 p. (in Russian)
2. Malygina N.A., Navzorov A.M., Achikyan V.V., Gavryushenko N.S. Anatomy and biomechanical features of crucial ligaments of knee joint // Sbornik materialov Tre'tego Kongressa Rossiyskogo artroskopicheskogo obshchestva. Moscow, 1999. P.105-107. (in Russian)
3. Mikhaylov I.N., Puseva M.E., Tishkov N.V., et al. Modern methods of tendoplasty of anterior crucial ligament

(review of literature) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Vol. 2. №6. P.64-68. (in Russian)

4. Rikun O.V., Khominets V.V., Fedotov A.O. Modern tendencies in surgical treatment of anterior crucial ligament ruptures (review of literature) // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2017. Vol. 23. №4. P.134-145. (in Russian)

5. Arnold J.A., Coker T.P., Heaton L.M., et al. Natural history of anteriorcruciatetears // Am.J.SportsMed. 1979. Vol. 7. №6. P.305-313.

Информация об авторах:

Бальжинимаев Доржи Баирович – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-57; e-mail: dorji45@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>; Михайлов Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1;тел. (3952) 29-03-57; e-mail: auto_mih@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>; Тишков Николай Валерьевич – к.м.н., доцент, заведующий научно-клиническим отделом травматологии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1).

Information About the Authors:

Balzhinimaev Dorzhi B. – Postgraduate student at Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: dorji45@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>; Mikhaylov Ivan N. – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Physician at the Unit of Traumatology and Orthopedics of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: auto_mih@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>; Tishkov Nikolay V. – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Scientific Clinical Department of Traumatology of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1).

© МУХОМЕДЗЯНОВА С.В., ПИВОВАРОВ Ю.И., ДМИТРИЕВА Л.А. – 2018

УДК615.814.1:616.711-018.3-002

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕПАРАТА «МЕКСИДОЛ» НА ЛИПИДНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Мухомедзянова С.В.¹, Пивоваров Ю.И.¹, Дмитриева Л.А.^{1,2}

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

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Цель исследования: оценить влияние антиоксидантного препарата «Мексидол» в условиях *in vitro* на содержание фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембране эритроцитов больных язвенным колитом в период острой атаки. Обследованы 34 больных, находящихся на стационарном лечении в период острой атаки язвенным колитом, и 30 клинически здоровых лиц, составляющих контрольную группу. Изучали содержание фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембранах эритроцитов после их инкубации в физиологическом растворе и в растворе мексидола с помощью высокоэффективной тонкослойной хроматографии. У больных с язвенным колитом установлено существенно меньшее содержание фосфатидилхолина в мембране эритроцитов, чем у клинически здоровых лиц. В отличие от здоровых лиц, у больных под воздействием мексидола на эритроциты отмечено статистически значимое повышение уровня фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в сравнении с их содержанием при инкубации в физиологическом растворе. Установлен различный характер взаимосвязи между этими мембранными фосфолипидами в сравниваемых группах.

Ключевые слова: эритроцит; цитоплазматическая мембрана; мексидол; фосфолипиды; язвенный колит.

EFFECT OF ANTIOXIDANT PREPARATION «MEXIDOL» ON LIPID COMPONENTS OF ERYTHROCYTE MEMBRANE IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Mukhomedzyanova S.V.¹, Pivovarov Yu.I.¹, Dmitrieva L.A.^{1,2}

(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The aim of the research: to assess the effect of antioxidant preparation “Mexidol” in vitro on the content of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in erythrocyte membrane in patients with ulcerative colitis at the acute stage. We examined 34 patients having hospital treatment on the account of ulcerative colitis at the acute stage and 30 clinically healthy people (control group). Using high-performance thin-layer chromatography, we studied the contents of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in erythrocyte membrane after their incubation in normal saline and in Mexidol solution. In comparison with clinically healthy people, patients with ulcerative colitis had significantly lower content of phosphatidylcholine in erythrocyte membrane and statistically significant increase in the levels of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine as compared to their content at their incubation in normal saline. We determined different character of the relationship between these membrane phospholipids in compared groups.

Key words: erythrocyte; cell membrane; Mexidol; phospholipids; ulcerative colitis.

Известно, что в период активного воспаления изменяется барьерная функция слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к выбросу в системный кровоток токсических соединений и продуктов метаболизма микрофлоры. В процессе системного воспалительного ответа происходит развёртывание типовых патологических реакций на клеточном и органном уровнях, сопровождающихся изменениями структуры и функции клеточных мембран: активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [12], окислительная модификация белковых молекул, иницирование эндогенных фосфолипаз и протеаз, снижение антиоксидантной клеточной активности и другие [3].

Доказано, что нарушения белковой и липидной компоненты клеточной мембраны в период обострения ЯК носят хронический характер, которые усиливаясь в период активного воспаления, не зависят от клинических, морфологических, эндоскопических проявлений заболевания и длительности проводимой консервативной терапии. При достижении ремиссии язвенного колита структурно-функциональные характеристики клеточных мембран полностью не восстанавливаются и сохраняют значимые различия с группой лиц, не имеющих заболеваний органов желудочно-кишечного тракта [6].

Стабильное состояние мембраны клеток во многом обусловлено состоянием липидной фазы и ее микровязкостными свойствами [4]. Фосфолипиды клеточных мембран поддерживают работу важнейших механизмов, таких как ионный обмен, внутренняя респирация, биологическое окисление; влияют на фиксацию энзимов в митохондриях и окислительное фосфорилирование [8]. Наиболее важную роль в поддержании структурно-функциональных свойствах клеточных мембран играют фосфатидилхолин (ФХ), основной фосфолипид наружной стороны мембраны и фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфолипид ее внутренней стороны [1].

В клинической практике при различных нозологиях используются отечественный препарат «Мексидол» (действующее вещество – этилметилгидроксипиридинасукцинат), обладающий антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Препарат усиливает активность мембраносвязанных ферментов, активно ингибирует свободно-радикальное окисление липидов биомембран, оказывает липид-регулирующее действие, посредством повышения содержания полярных фракций липидов [2].

В связи с этим изучение влияния препарата «Мексидол» на основные фосфолипидные компоненты мембраны клеток *in vitro* у больных с язвенным колитом представляется важным для дальнейшей оценки возможности стабилизации клеточных мембран как одного

из способов саногенетического воздействия на течение данного патологического процесса.

Цель исследования: изучить характер изменения фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в мембране эритроцитов в условиях *in vitro* при воздействии на них мексидола у больных язвенным колитом в период острой атаки.

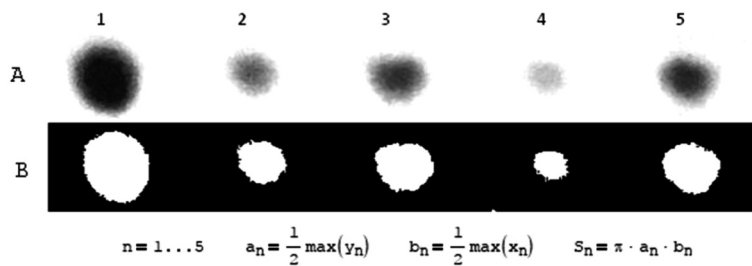
Материалы и методы

Обследовано 34 больных с ЯК в период острой атаки (дебют язвенного колита у 5 (13,5%) и 29 (86,5%) больных в период обострения), средний возраст больных 38,7±1,9 лет (минимальный 20 лет, максимальный 64 год), мужчин – 14, женщин – 20, средняя длительность заболевания 5,7±0,9 лет (минимум – 1 месяц, максимум – 19 лет) и 30 клинически здоровых лиц (контроль), сопоставимых по полу и возрасту (средний возраст 31,6±1,5 лет).

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Все участники подписывали протокол добровольного информированного согласия на участия в нём.

В обеих группах проводили забор периферической венозной крови из локтевой вены, по принятой стандартной методике с изучением у них биохимических параметров крови на автоматическом анализаторе «Синхрон-9» фирмы «Векмап» (США) и общего анализа клеток крови.

Отмытую суспензию эритроцитов обеих групп инкубировали в физиологическом растворе и растворе мексидола в концентрации 5мкг/мл в течение 45 минут. Выделение эритроцитарных мембран осуществля-



Примечание: (А) - исходная хроматограмма, (В) - её программная обработка, где каждое хроматографическое пятно представлено граничным уровнем пикселей в квадратной матрице (100x100), которые преобразуются в единицы. При этом в каждом пятне рассчитываются векторы путём суммирования единиц по строкам (y) и столбцам (x); S – площадь хроматографических пятен. 1 – стандарт, 2,4 – инкубация эритроцитов с физ. раствором, 3,5 – инкубация с мексидолом.

Рис. 1. Принцип расчёта содержания фосфолипида, основанный на определении площади его хроматографических пятен.

ли гипоосмотическим гемолизом при 14000 об/мин. в течение 15 мин. по методу J.T. Dodge [11]. Экстракцию липидов проводили хлороформ-метаноловой смесью (2:1). Определение ФХ и ФЭА осуществляли методом тонкослойной хроматографии с модификацией [6]. Всего было обработано 256 хроматограмм.

Концентрацию фосфолипидов рассчитывали с помощью программы математической обработки фосфолипидных зон (в математическом пакете «Mathcad-2001 Pro»), основанной на определении площади хроматографических пятен [5]. Принцип расчета содержания ФЛ представлен на рисунке 1.

В последующем определялся коэффициент $k = m \cdot 10^3 / (S_1/v1)$, где m – содержание фосфолипида в стандарте (в мкг/мкл), $v1$ – объём стандарта, наносимый в стартовую область пластинки. Затем уровень содержания фосфолипида в каждой пробе (в пг/мкл) вычислялся с помощью уравнения: $(S_{2,3}/v2)k$, где $v2$ – объём проб, наносимый в стартовые области пластинки.

Анализ полученных данных проводили методами описательной и непараметрической статистики с использованием программного обеспечения «Statistica 6.0». Значимость отличий независимых переменных оценивали с помощью критерия Манн-Уитни, а зависимых – критерия Вилкоксона. Для оценки характера взаимосвязи между переменными применяли методы нелинейного регрессионного и канонического анализа.

Результаты и обсуждение

Из результатов анализа крови, представленной в таблице 1, видно, что основные показатели белой и красной крови существенно отличались в исследуемых группах. Для больных было характерным: нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, более низкая метаболическая активность фагоцитов, чем у лиц контрольной группы; выраженная анемия и анизоцитоз. Что касается биохимических показателей, то большинство из них не имели статистически значимых отличий. Установлены толь-

Таблица 1

Сравнительные данные показателей белой и красной крови у больных с ЯК и лиц контрольной группы, Me (25% - 75%)

Показатели	Контроль	Больные с ЯК	p
Лейкоциты*10 ⁹ /л	6,4 (5,5 - 7,2)	8,5 (6,3 - 10,9)	0,0009
Нейтрофилы %	57,8 (54,8 - 64,1)	63,1 (59,1 - 68,5)	0,01
Лимфоциты %	33,9 (29 - 35,8)	27,4 (19,6 - 31)	0,005
Эозинофилы %	2,8 (1,4 - 3,7)	1,1 (0,5 - 2,7)	0,007
СОЭ мм/ч	5,0 (4,0 - 6,0)	12,0 (8,0 - 17,0)	0,0000
НСТ %	44,2 (41,3 - 48,5)	38,9 (32,8 - 44)	0,0005
Эритроциты*10 ¹² /л	4,7 (4,5 - 5,0)	4,1 (3,5 - 4,6)	0,0001
Гемоглобин г/л	141 (131 - 0155)	119,5 (98 - 138)	0,0000
МСНпг	30,3 (29,4 - 31,3)	28,6 (27,4 - 31,0)	0,03
Анизоцитоз %	12,6(12,1 - 13,1)	13,6 (13,0 - 15,2)	0,0001

Примечание: p – значимость различий показателей между группами (критерий Манн-Уитни).

ко пять показателей, по которым существенно различались изучаемые группы между собой. Хотя величина этих показателей находилась в пределах нормальных референсных значений, у больных с ЯК отмечался более низкий уровень креатинина, креатинкиназы, холинэстеразы и глюкозы, чем лиц контрольной группы (табл. 2).

Сравнительный анализ исследуемых фосфолипидов выявил более низкое содержание ФХ в мембране эритроцитов у больных ЯК в сравнении с группой клинически здоровых лиц как при инкубации их в физиологическом растворе, так и растворе мексидола (табл. 3). Существенных межгрупповых различий в содержании ФЭА выявлено не было. Воздействие

Таблица 2
Сравнительные данные биохимических показателей плазмы крови у больных с ЯК и лиц контрольной группы Me (25% - 75%)

Показатели	Контроль	Больные с ЯК	p
Магний моль/л	0,81 (0,77 - 0,85)	0,88 (0,81 - 0,93)	0,002
Креатинин моль/л	0,08 (0,07 - 0,1)	0,07 (0,06 - 0,07)	0,0006
Креатинкиназа мЕ/л	109 (90 - 131)	55,5 (38 - 94)	0,0003
Холинэстераза мЕ/л	8260 (7030 - 9020)	6150 (4200 - 8270)	0,002
Глюкоза моль/л	4,6 (4,3 - 4,8)	4,2 (3,6 - 4,7)	0,025

Примечание: p – значимость различий показателей между группами (критерий Манн-Уитни).

на эритроциты больных ЯК мексидола приводило к

Таблица 3

Сравнительные данные содержания ФХ и ФЭА в мембране эритроцитов у лиц контрольной группы и больных с ЯК в разных условиях инкубации красных клеток крови, Me (25% -75%)

группа	пг/мкл	Физ. раствор	Мексидол	P _w
контроль	ФХ	0,142 (0,129-0,155)	0,159 (0,114-0,170)	>0,05
	ФЭА	0,138(106-196)	0,143(0,106-0,181)	>0,05
больные с ЯК	ФХ	0,088(0,06-0,136)*	0,101(0,065-0,143)*	0,036
	ФЭА	0,108(0,077-0,181)	0,180(0,088-0,203)	0,0000

Примечания: P_w – внутригрупповое сравнение фосфолипидов (критерий Вилкоксона), *p <0,001 в сравнении с контролем (критерий Манн-Уитни).

большему количеству ФХ и ФЭА, чем после инкубации

Таблица 4

Математическая модель и её статистические параметры, отражающие характер связи между уровнями исследуемых фосфолипидов в разных условиях инкубации эритроцитов лиц контрольной группы

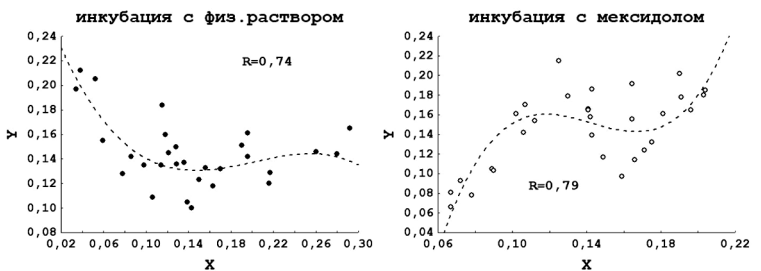
модель инкубация	Y=c+b0·X+b1·X ² +b2·X ³							
	физ. раствор				мексидол			
коэффициенты	c	b0	b1	b2	c	b0	b1	b2
значение	0,274	-2,42	13,0	-25,5	-0,677	18,6	-134,4	314,8
ст. ошибка	0,031	0,77	5,66	12,2	0,18	4,48	34,8	85,3
t - критерий	8,81	-3,13	2,3	2,1	-3,76	4,15	-3,67	3,69
p - уровень	0,0000	0,005	0,03	0,05	0,001	0,0004	0,001	0,001

Примечание: Y – фосфатидилхолин, X – фосфатидилэтаноламин.

этих клеток в физ. растворе, чего не наблюдалось у лиц контрольной группы.

В ходе анализа взаимосвязи между ФХ и ФЭА у лиц контрольной группы было установлено, что в разных условиях инкубации эритроцитов эта связь носила полиномиальный характер (табл. 4, рис. 2). На рисунке 2 показано, что процесс отношений фосфолипидов между собой при инкубации эритроцитов с мексидолом был иным, чем после инкубации их в физиологическом растворе. Данное явление было обусловлено, вероятно, тем, что у здоровых лиц мембранные фосфолипиды обладали достаточно высокой лабильностью к изменениям факторов эндогенной и экзогенной природы.

В то же время у больных ЯК это взаимодействие фосфолипидов отражало экспоненциальный тип регрессии (табл. 5, рис. 3). Как видно из рисунка 3, здесь прослеживалась одна и та же закономерность связи



Примечание: R – коэффициенты корреляции; Y – фосфатидилхолин, X – фосфатидилэтаноламин; (пг/мкл).

Рис. 2. Графики функциональных взаимосвязей мембранных фосфолипидов в разных условиях инкубации эритроцитов лиц контрольной группы согласно модели: $y = c + b0 \cdot x + b1 \cdot x^2 + b2 \cdot x^3$.

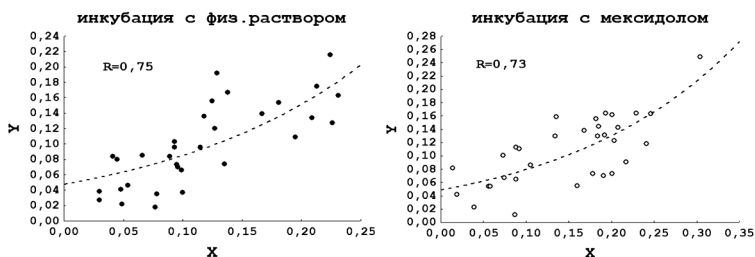
Таблица 5

Математическая модель и её статистические параметры, отражающие характер связи между уровнями исследуемых фосфолипидов в разных условиях инкубации эритроцитов больных с ЯК

инкубация	Физ. раствор		Мексидол	
модель	$Y=c \cdot \exp(b0 \cdot X)$			
коэффициенты	c	b0	c	b0
значение	0,047	5,816	0,052	4,670
ст. ошибка	0,008	0,936	0,01	0,935
t - критерий	6,13	6,21	5,21	5,00
p - уровень	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Примечание: Y – фосфатидилхолин, X – фосфатидилэтанолламин.

ФЭА и ФХ, как при инкубации эритроцитов с физиологическим раствором, так и при воздействии мексидолом. Возможно, это было связано с тем, что тот уровень



Примечания: R – коэффициенты корреляции; Y – фосфатидилхолин, X – фосфатидилэтанолламин; (пг/мкл).

Рис. 3. Графики функциональных взаимосвязей мембранных фосфолипидов в разных условиях инкубации эритроцитов больных ЯК согласно модели: $y=c \cdot \exp(b0 \cdot x)$.

повышения обоих фосфолипидов (особенно ФХ), который был обусловлен действием антиоксиданта, был недостаточным для улучшения адаптивных свойств мем-

ведённый канонический анализ взаимосвязи между суммой двух множеств взвешенных переменных, где в качестве одной переменной (X) была взята сумма данных взвешенных биохимических переменных в каждом случае, а другой (Y) – сумма взвешенных изучаемых фосфолипидов в тех же случаях [9]. При этом набор биохимических параметров подбирался таким образом, чтобы получить наибольший и значимый коэффициент канонической корреляции в условиях инкубации эритроцитов в физ. растворе, т.е. определить характер связи фосфолипидов с биохимическими переменными в их исходных условиях и в последующем оценить характер этих связей после воздействия на эритроциты мексидолом. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 6 и на рис. 4.

Полученные данные анализа свидетельствуют: во-первых – процесс взаимосвязи ФЛ с определенным набором биохимических факторов у пациентов с ЯК был исходно (инкубация с физиологическим раствором) ниже, чем у лиц контрольной группы; во-вторых – дополнительное воздействие на эритроциты мексидолом привело к утрате этой связи между данными группами переменных в отличие от здоровых лиц. Кроме того, после воздействия на эритроциты лиц контрольной группы мексидолом, эта связь приобрела новое качество (табл. 6). Это указывает на сохранность адаптивных свойств мембран этих клеток к новым условиям существования, чего нельзя было сказать о свойствах мембран эритроцитов пациентов с ЯК.

Заключение. Полученные нами результаты показали, что при обострении ЯК происходит снижение содержания ФХ в мембране эритроцитов, что, вероятно, связано с липидной дезорганизацией, обусловленной эндогенной интоксикацией [10] и усиленной перекисидацией липидов [2,7]. Отмеченное повышение уровня ФХ и ФЭА у больных с ЯК, при воздействии на эритроциты мексидола, происходило, по-видимому, за счет относительного снижения других компонентов мембраны.

Таблица 6

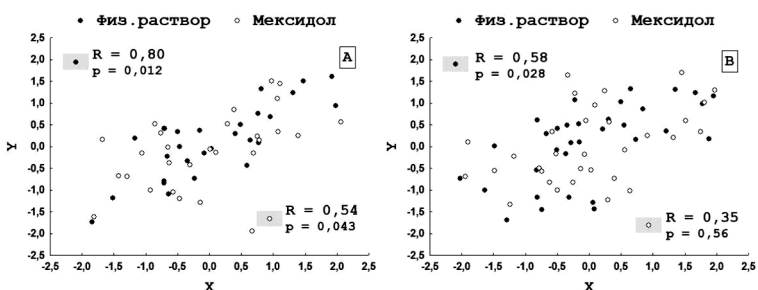
Канонические веса двух множеств переменных, выявленные при многомерном каноническом анализе у больных с ЯК и лиц контрольной группы в разных условиях инкубации эритроцитов

инкубация	Контроль				Больные с ЯК				
	Физ.раствор		Мексидол		Физ.раствор		Мексидол		
Канонические веса переменных по осям X и Y									
переменные	X	Y	X	Y	переменные	X	Y	X	Y
АЛТ	1,26		-0,67		АСТ	1,05		1,12	
Альбумин	-1,09	ФЭА (-1,0)		ФЭА (-0,86)	О.билирубин	-1,02	ФЭА (-1,04)	-1,14	ФЭА (-0,49)
ЛПВП	0,96			ФХ (0,89)	ЛПНП	0,73	ФХ (0,07)	0,64	ФХ (-0,63)
Натрий	0,75	(0,02)	-0,64						
Мочевина	0,75								
ГГТ	0,58								

Примечание: Веса переменных, которые вносили наибольший вклад в каноническую корреляцию, выделены жирным шрифтом.

бран красных клеток крови больных ЯК. Косвенно об этом может свидетельствовать про-

о нарушении адаптивных свойств клеточных мембран. Вероятно, данное явление определялось тем, что у этой категории больных выявлялось значимое снижение основных макроэргов в красных клетках крови, которое сопровождалось значимым падением уровня 2,3-дифосфоглицерата и активации 2,3-дифосфоглицератного шунта [10], направленного на стабилизацию концентрации АТФ и компенсаторную реакцию эритроцитов в условиях развития интоксикации, гипогликемии и анемии.



Примечание: R – коэффициенты канонической корреляции.

Рис. 4. Характер канонической корреляции между суммой двух множеств взвешенных переменных (X,Y) у лиц контрольной группы (А) и больных с ЯК (В) в разных условиях инкубации эритроцитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной вер-

сией 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: 17.07.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А., Кяйвярайнен Е.И., Илюха В.А. Биомембранология: учебное пособие. Петрозаводск: Изд-во Кар НИЦ РАН, 2006. 226 с.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биология. Наркология. 2001. №1. С.2-12.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука, 2001. 340 с.
4. Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Богданова О.В. и др. Липиды биологических мембран в норме и патологии // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2. №5(1). С.43-49.
5. Способ математической обработки фосфолипидных пятен, полученных методом тонкослойной хроматографии: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017614512 / Ю.И. Пивоваров; правообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». № 2017614512; заявл. 18.05.2017; опубл. 04.07.2017.
6. Способ определения структурного состояния мембраны эритроцитов: Пат. № 2528909 Рос. Федерация; МПКG01N 33/50 (2006.01) / Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Чашкова Е.Ю.; заявитель и патентообладатель Федеральное государствен-

- ное бюджетное учреждение «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИЦРВХ» СО РАМН). № 2013128050/15; заявл. 18.06.2013; опубл. 20.09.2014. – Бюл. №26.
7. Третьякова Ю.И., Щёктова А.П., Булатова И.А. Особенности антиоксидантной системы и перекисидации липидов у больных язвенным колитом и их динамика в процессе противовоспалительной терапии // Современные проблемы науки и образования. 2016. №3. С.153.
8. Фаллер Дж.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки / Пер. с англ. М.: Бином-Пресс, 2006. 256 с.
9. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник. 3-е изд. М.: ООО «Бином-Пресс», 2008. 512 с.
10. Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С., Горохова В.Г. и др. Повреждение клеточных мембран у пациентов с язвенным колитом // Колопроктология. 2010. №2. С.30-35.
11. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes // Arch. Biochem. Biophys. 1963. №100. P.118-130.
12. Naito Y., Suematsu M., Yoshikawa T. Free radicals in inflammatory bowel disease // Front Gastrointest. Res. 2011. Vol. 29. P.128-136.

REFERENCES

1. Boldyrev A.A., Kyavyraynen E.I., Ilyukha V.A. Biomembranology. Petrozavodsk, 2006. 226 p. (in Russian)
2. Voronina T.A. Antioxidant Mexidol. Main effects and mechanism of action // Psikhofarmakologiya i biologiya. Narkologiya. 2001. №1. P.2-12. (in Russian)
3. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects. Moscow, 2001. 340 p. (in Russian)
4. Mukhomedzyanova S.V., Pivovarov Yu.I., Bogdanova O.V., et al. Lipids of biological membranes under normal and pathological conditions // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Vol. 2. №(5-1). P.43-49. (in Russian)
5. Method of mathematical processing of phospholipid spots obtained using thin layer chromatography: State Registration Certificate of Software Application № 2017614512 / Yu.I. Pivovarov; rights holder Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology. – № 2017614512; applied 18.05.2017; published 04.07.2017. (in Russian)
6. Method of determination of structural state of erythrocyte membrane: Patent № 2528909 of the Russian Federation; IPCG01N 33/50 (2006.01) / Gorokhova V.G., Kuznetsova E.E., Chashkova E. Yu.; applicant and assignee Scientific Centre of Reconstructive

- and Restorative Surgery SB RAMS. – № 2013128050/15; applied.18.06.2013; published.20.09.2014. – Bulletin № 26. (in Russian)
7. Tretjakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A. Peculiarities of antioxidant system and lipidperoxidation in patients with ulcerative colitis and the irodynamics during anti-inflammatory therapy // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016. №3. P.153. (in Russian)
8. Faller G.M., Shields D. Molecular biology of a cell. Moscow, 2006. 256 p. (in Russian)
9. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Statistical processing of data. 3rd edition. Moscow, 2008. 512 p. (in Russian)
10. Chashkova E.Yu., Korotaeva N.S., Gorokhova V.G., et al. Cell membrane damage in patients with ulcerative colitis // Koloproktologiya. 2010. №2. P.30-35. (in Russian)
11. Dodge J.T., Mitchell C., Hanahan D.J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes // Arch. Biochem. Biophys. 1963. №100. P.118-130.
12. Naito Y., Suematsu M., Yoshikawa T. Free radicals in inflammatory bowel disease // Front Gastrointest. Res. 2011. Vol. 29. P.128-136.

Информация об авторах:

Мухомедзянова Светлана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», ORCID: 0000-0003-1664-0523; Пивоваров Юрий Иванович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», ORCID:0000-0002-6094-3583; Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», ORCID:0000-0001-6725-3377

Information About the Authors:

Mukhomedzyanova Svetlana V. – Junior Research officer at the laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0003-1664-0523; Pivovarov Yuri I. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0002-6094-3583; Dmitrieva Lyudmila A. – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, ORCID: 0000-0001-6725-3377

**ПРОФИЛЬ И СОПРЯЖЁННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОБРАЗЦАХ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗОМ III СТАДИИ**Родионова Л.В.^{1,2}, Леонова С.Н.¹, Самойлова Л.Г.¹, Небезина А.В.¹

(1Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия; 2Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

Резюме. При лечении тяжёлых остеоартрозов широко применяется эндопротезирование, при выполнении которого возможен отбор образцов синовиальной оболочки для исследования. При остеоартрозе поражаются все компоненты, формирующие сустав. Однако если роль хрящевой ткани активно изучалась, то исследованию роли синовиальной оболочки не уделялось достаточного внимания. В связи с этим была поставлена цель исследования: выявить профиль экспрессии генов по содержанию транскриптов в интраоперационных образцах синовиальной ткани пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии. Во время операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава отбирали фрагменты синовиальной оболочки в раствор, предотвращающий гидролиз нуклеиновых кислот. После дегградации и гомогенизации полученных биоптатов выделяли РНК с ставили real-time ПЦР со специфичными праймерами. Определён профиль экспрессии выборки генов, участвующих в метаболизме соединительной ткани, в интраоперационно взятых 10 образцах синовиальной оболочки пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии. Наиболее активно в образцах синовиальной оболочки при коксартрозе экспрессируются следующие гены: FGFR1, PDGFA, NAA20, PDGFB, Dio1, ESR1, ESR2. Средний уровень экспрессии отмечен для CALCR, Dio2, AANAT, PTH2R, NAT2. Значительно меньше транскриптов в синовиальной ткани содержалось для генов FGFR3, Dio3, NAT1, PTH1R, GDF5. Данные проведённого корреляционного анализа свидетельствуют о тесной взаимосвязанности метаболических путей, в которых участвуют выбранные для исследования гены-кандидаты. Выявленная напряжённость сетевых взаимодействий свидетельствует о снижении метаболической «гибкости» процессов, протекающих в синовиальной ткани в условиях патологии.

Ключевые слова: синовиальная оболочка; остеоартроз; коксартроз; тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава; ПЦР; экспрессия генов.

**PROFILE AND ASSOCIATION OF GENE EXPRESSION IN THE SAMPLES OF THE HIP JOINT
SYNOVIAL MEMBRANE IN PATIENTS WITH COXARTHROSIS STAGE III-IV**Rodionova L.V.^{1,2}, Leonova S.N.¹, Samoiloa L.G.¹, Nevezhina A.V.¹

(1Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia; 2Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia)

Summary. In the treatment of severe osteoarthritis, endoprosthesis replacement is widely used. This method makes it possible to select samples of synovial membrane for the research. In osteoarthritis, all components that form the joint are affected. However, if the role of cartilage tissue has been actively studied for many years, the study of the role of synovial membrane has not been given enough attention. In this regard, the aim of the study was to identify the gene expression profile by transcript content in intraoperative samples of synovial tissue of patients with stage III osteoarthritis of hip joint. During total hip replacement surgery, the fragments of synovial membrane were collected into solution that prevents hydrolysis of nucleic acids. After degradation and homogenization of the obtained biopsies, RNA was isolated using real time PCR with specific primers. The expression profile of a sample of genes involved in connective tissue metabolism in intraoperatively taken 10 samples of synovial membrane of patients with stage III osteoarthritis of hip joint was determined. The following genes are most actively expressed in the samples of synovial membrane in osteoarthritis of hip joint: FGFR1, PDGFA, NAA20, PDGFB, Dio1, ESR1, ESR2. The average expression level was registered for CALCR, Dio2, AANAT, PTH2R, NAT2. Significantly fewer transcripts in the synovial tissue were kept for the FGFR3 gene, Dio3, NAT1, PTH1R, and GDF5. The data of the correlation analysis indicates the close interconnection of metabolic pathways which include selected candidate genes. Identified tension of a network interactions indicates a decline in metabolic “flexibility” processes in the synovial tissue in terms of pathology.

Key words: synovial membrane; osteoarthritis; coxarthrosis; total hip replacement; PCR; gene expression.

Остеоартроз – одно из самых распространённых и социально значимых заболеваний опорно-двигательного аппарата, при котором поражаются все компоненты, формирующие сустав. Однако при активном изучении хрящевой ткани довольно долго игнорировалось исследование других структур, в частности синовиальной оболочки. В настоящее время известно, что патология синовиальной ткани может способствовать усилению боли и дегградации хряща, показано, что синовиопатия коррелирует со степенью разрушения хрящевых структур сустава [6]. Роль синовиита в патофизиологии и выраженности клинических симптомов не подвергается сомнению [7].

Традиционные патоморфологические методы исследования часто дают противоречивые и вызывающие трудности в интерпретации результаты. Так, при одинаковой рентгенологически верифицированной стадии заболевания может быть обнаружена значительная вариативность структуры синовиальной оболочки. Кроме того, гетерогенность остеоартроза на структурном уровне проявляется в том, что часто наблюдается несо-

ответствие между стадией остеоартроза и ожидаемой морфологической картиной [3].

В последние десятилетия с внедрением новых лабораторных технологий с использованием полимеразной цепной реакции стало возможным получение новой ценной информации для уточнения патогенеза различных заболеваний. Определение профиля экспрессии различных генов, принимающих участие в метаболизме тканевых структур, формирующих патологический очаг, может выявить потенциально критические моменты, связанные с формированием осложнений, а также дать ценную информацию для анализа молекулярных механизмов патогенеза. При лечении тяжёлых остеоартрозов широкое развитие получило эндопротезирование, при выполнении которого возможен отбор образцов синовиальной оболочки для исследования.

Цель исследования: Выявить профиль экспрессии генов по содержанию транскриптов в интраоперационных образцах синовиальной ткани пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии.

Материалы и методы

Исследования были проведены у 10 пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии (мужчин – 6, женщин – 4), средний возраст 58,3±10,61 года (от 42 до 71 года). Всем пациентам выполнялась операция: эндопротезирование тазобедренного сустава конструкцией «ЭСИ». Забор образца синовиальной оболочки у пациентов выполнялся во время операции эндопротезирования.

Все лица, участвующие в исследовании, в соответствии с законами РФ подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на медицинское вмешательство и публикацию полученных данных (без идентификации личности). Исследование одобрено комитетом по этике ИНЦХТ.

Интраоперационно в раствор, предотвращающий гидролиз нуклеиновых кислот, отбирали биоптаты синовиальной оболочки тазобедренного сустава с последующим замораживанием в жидком азоте до момента выделения РНК. Замороженные с помощью жидкого азота образцы деградировали, гомогенизировали и выделяли общую РНК реагентами фирмы Promega (США). Затем проводили обратную транскрипцию (Promega) и с кДНК ставили real time ПЦР (Promega; CFX96, Biorad) со специфичными праймерами (RealTimePrimers.com) для выбранных генов-кандидатов, предположительно участвующих в метаболизме соединительной ткани. Контроль специфичности проводили по кривым плавления ампликонов. В качестве генов домашнего хозяйства применяли ACTB (Actin beta), GADP (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), RPL13A (Ribosomal protein L13a). Для стандартизации использовали оказавшийся наименее вариабельным для этих образцов GADP.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10 (№ лицензии AXAR402G263414FA-V), различия считали значимыми при $p < 0,05$, корреляцию оценивали по Спирмену.

Результаты и обсуждение

В ткани синовиальной оболочки на момент проведения оперативного вмешательства выявлены различные количества матричной РНК исследуемых генов. Данные представлены в порядке убывания на рис. 1. Весь диапазон полученных значений был разбит на три равных

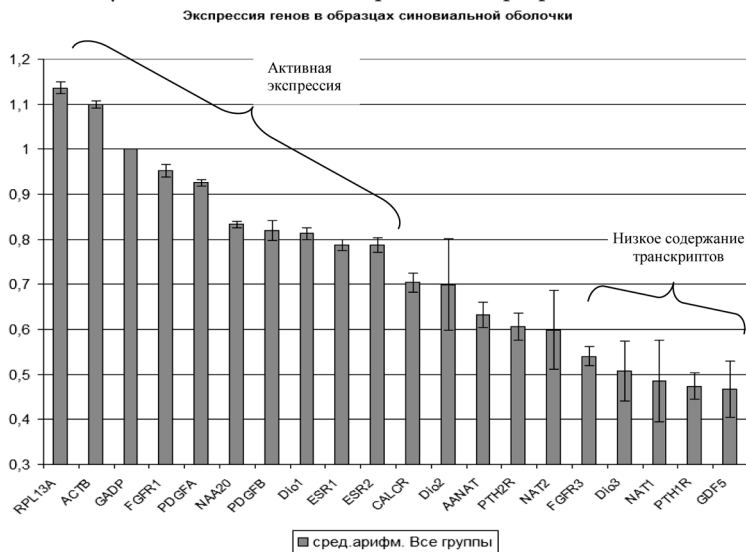


Рис. 1. Экспрессия генов в образцах синовиальной оболочки пациентов с коксартрозом III стадии, выраженная в кратных величинах к экспрессии GADP в качестве гена «домашнего хозяйства».

отрезка, соответствующих активной (кратность C(t) соответствующей величине GADP = 1–1,38), средней (1,39–1,76) и низкой экспрессии (1,77–2,14).

Наиболее активно в образцах синовиальной оболочки больных с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии экспрессируются следующие гены: FGFR1, PDGFA, NAA20, PDGFB, Dio1, ESR1, ESR2. Средний уровень экспрессии отмечен для CALCR, Dio2, ANAT, PTH2R, NAT2. Значительно меньше транскриптов в синовиальной ткани содержалось для генов FGFR3, Dio3, NAT1, PTH1R, GDF5.

Тот факт, что ген FGFR1 «работал» в среднем в 1,76 раза активнее в синовиальной оболочке пациентов с

Доля ошибки от среднего значения экспрессии генов

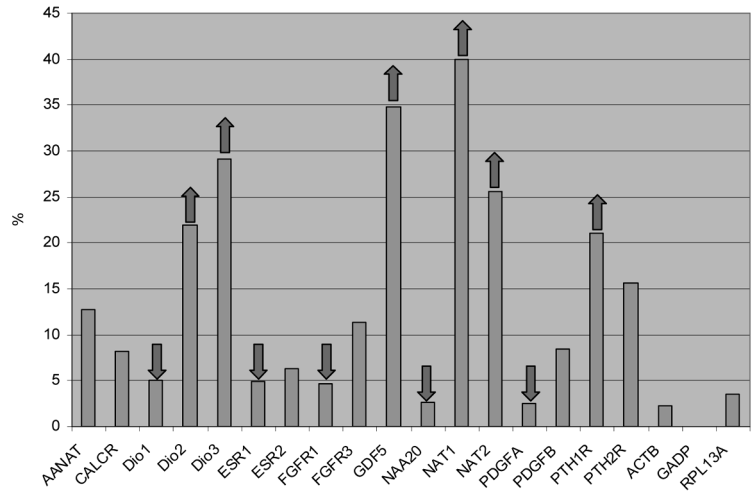


Рис. 2. Вариативность экспрессии генов в образцах синовиальной оболочки пациентов с коксартрозом III стадии, в процентах от среднего значения.

коксартрозом по сравнению с FGFR3 (1,05±0,02 против 1,85±0,07), может свидетельствовать о том, что наибольшее количество в синовиальной ткани содержится рецепторов к фактору роста фибробластов 1 типа (FGFR1). Тромбоцитарный фактор роста как альфа-, так и бета-полипептиды синтезировались активно с некоторым преобладанием альфа-формы (1,08±0,01 PDGFA против 1,22±0,03 PDGFB). Интересно отметить активное считывание генов рецепторов к эстрадиолу (ESR1 и ESR2). Очевидно это связано с выраженностью воспалительных реакций, поскольку недавно обнаружено, что половые гормоны играют активную роль в процессах воспаления, причём если андрогены являются противовоспалительными, то эстрогены обладают как про-, так и противовоспалительным действием [5].

Наибольший процент внутригрупповой вариации выявлен для экспрессии NAT1, GDF5, Dio3, NAT2, Dio2 и PTH1R (в порядке убывания) (рис. 2). Наименьшая ошибка наблюдалась (не считая гены «домашнего хозяйства») для PDGFA, NAA20, FGFR1, ESR1 и Dio1. Очевидно, что большой разброс данных экспрессии генов может быть связан с гетерогенностью тканевых субстратов и вариантов адаптивных реакций у каждого конкретного пациента.

При проведении корреляционного анализа из 190 возможных связей статистически значимыми оказались 86 (45,3%), что может свидетельствовать о тесной взаимосвязанности метаболических путей, в которых участвуют выбранные гены-кандидаты. Напряжённость сетевых взаимодействий подтверждается также тем, что подавляющее большинство из выявленных коррелятивных связей были по-

ложительными (95,3%). Считается, что наличие отрицательных связей свидетельствует о большей метаболической гибкости [2].

Таким образом, при рассмотрении взаимосвязей между изучаемыми параметрами обращает на себя внимание большое количество связей и то, что среди всех значимых взаимосвязей большая их часть – положительные, то есть связанные параметры возрастают или уменьшаются однонаправленно. В соответствии с существующим подходом к интерпретации корреляционных взаимоотношений это обстоятельство может свидетельствовать о неблагоприятных условиях функционирования клетки как единой системы, не имеющей возможности выбора вариантов работы своих подсистем [1,4].

Наиболее активно в образцах синовиальной оболочки больных с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии экспрессируются следующие гены: FGFR1, PDGFA, NAA20, PDGFB, Dio1, ESR1, ESR2. Средний уровень экспрессии отмечен для CALCR, Dio2, AANAT, PTH2R, NAT2. Значительно меньше транскриптов в синовиальной ткани содержалось для генов FGFR3, Dio3, NAT1, PTH1R, GDF5.

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о тесной взаимосвязанности метаболических путей, в которых участвуют выбранные для исследования гены-кандидаты. Выявленная напряженность сетевых

взаимодействий свидетельствует о снижении метаболической «гибкости» процессов, протекающих в синовиальной ткани в условиях патологии.

Изучение экспрессии генов-кандидатов, принимающих участие в метаболизме тканевых структур, формирующих патологический очаг, выявление их взаимосвязей и взаимообусловленности, может выявить потенциально критические моменты, связанные с формированием осложнений.

Выявление и анализ профилей экспрессии генов по содержанию транскриптов в интраоперационных образцах синовиальной ткани пациентов с коксартрозом может дать ценную информацию для анализа молекулярных механизмов патогенеза.

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 принимали участие в разработке концепции и дизайне исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 22.07.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев В.А. Корреляционная связь ферментов лейкоцитов в норме и при действии токсических факторов // Лабораторное дело. 1984. №8. С.465-468.
2. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. Новосибирск, 1999. 346 с.3. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э. и др. Патогистологические особенности синовиальной оболочки пациентов с гонартрозом поздних стадий // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т. V. №3. С.15-18.
4. Соколов В.В., Нарциссов Р.П., Иванова Л.А. Цитохимия ферментов в профпатологии. М., 1975. 244 с.
5. Capellino S., Straub R.H., Cutolo M. Aromatase and regulation of the estrogen-to-androgen ratio in synovial tissue inflammation: common pathway in both sexes // Ann. N.-Y. Acad. Sci. 2014. Vol. 1317. P.24-31. DOI: 10.1111/nyas.12398.
6. Lugo L., Villalvilla A., Gómez R., et al. Effects of PTH [1-34] on synoviothy in an experimental model of osteoarthritis preceded by osteoporosis // Osteoarthritis Cartilage. 2012. Vol. 20. №12. P.1619-1630. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.010.
7. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6. P.625-635.

REFERENCES

1. Aliyev V.A. Correlation between leukocyte enzymes in normal conditions and under toxicological effect // Laboratornoe delo. 1984. №8. P.465-468. (in Russian)
2. Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Andreychikov A.V. Metabolic basis of immune response regulation. Novosibirsk, 1999. 346 p. (in Russian)3. Korochina K.V., Chernysheva T.V., Korochina I.E., et al. Pathological peculiarities of synovial membrane in patients with gonarthrosis at advanced stages // Orenburgskiy meditsinskiy vestnik. 2017. Vol. 5. №3. P.15-18. (in Russian)
4. Sokolov V.V., Nartsissov R.P., Ivanova L.A. Cytochemistry of enzymes in occupational pathology. Moscow, 1975. 244 p. (in Russian)
5. Capellino S., Straub R.H., Cutolo M. Aromatase and regulation of the estrogen-to-androgen ratio in synovial tissue inflammation: common pathway in both sexes // Ann. N.-Y. Acad. Sci. 2014. Vol. 1317. P.24-31. DOI: 10.1111/nyas.12398.
6. Lugo L., Villalvilla A., Gómez R., et al. Effects of PTH [1-34] on synoviothy in an experimental model of osteoarthritis preceded by osteoporosis // Osteoarthritis Cartilage. 2012. Vol. 20. №12. P.1619-1630. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.010.
7. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6. P.625-635.

Информация об авторах:

Родионова Любовь Викторовна – к.б.н., заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 64/1, каб. 205; e-mail: greidmacho@yandex.ru); Леонова Светлана Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru; тел. (3952) 290-350); Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 64/1, каб. 219; e-mail: popovalg@mail.ru); Небезина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 64/1, каб. 219; e-mail: manulus_vius@mail.ru).

Information About the Authors

Rodionova Lyubov V. – Cand. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of the Scientific Laboratory Department of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Teaching Assistant at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 64/1, room 205; e-mail: greidmacho@yandex.ru); Leonova Svetlana N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Leading Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: svetlana.leonova.1963@mail.ru; tel. (3952) 290-350); Samoylova Liliya G. – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of the Scientific Laboratory Department of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 64/1, room 219; e-mail: popovalg@mail.ru); Nevezhina Anna V. – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry of the Scientific Laboratory Department of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 64/1, room 219; e-mail: manulus_vius@mail.ru).

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© КЛЕУСОВА Н.А., ЛАРИНА Н.П., ПОЛЕТАЕВА Т.Г., ЧИСТЯКОВА Н.С. - 2018
УДК: 595.132.8

ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТОКСОКАРОЗУ НА ТЕРРИТОРИИ Г. ЧИТЫ

Клеусова Н.А., Ларина Н.П., Поletaева Т.Г., Чистякова Н.С.
(Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия)

Резюме. Изучена загрязненность г. Читы яйцами токсокар. Яйца токсокар обнаружены в сточных водах, поступающих на очистные сооружения города, на приусадебных городских участках, а также детских игровых площадках. Проведена оценка обсемененности, созревания и жизнеспособности яиц токсокар на протяжении трех лет. Установлено, что в активном иле из 74,9 экз/л 63% яиц сохраняли жизнеспособность. После третьего года подсушивания на иловых полях количество яиц снижалось до 30 экз/л и все они оказались не жизнеспособными. На детских игровых площадках индекс встречаемости составил 23,7±3,8, а индекс обилия 0,75±0,07. Показано, что собаки на территории города Читы инвазированы токсокарами.

Ключевые слова: токсокары; токсокароз; яйца; собаки; фекалии собак; индекс встречаемости; индекс обилия.

EPISOOTOLOGIC SITUATION IN TOXOCAROSIS IN CHITA TERRITORY

Kleusova N.A., Larina N.P., Poletaeva T.G., Chistyakova N.S.
(Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. We assessed *Toxocara* eggs contamination of Chita urban territory. *Toxocara* eggs were found in sewage, which enter the wastewater treatment facilities of the city, on household plots and children's playgrounds. The contamination, maturation and viability of *Toxocara* eggs were evaluated for three years. 74,9 ind/l were revealed in active wastewater sludge, the percentage of viable was 63%. After the third year of drying, the number of eggs reduced to 30 ind/kg, but they were not viable. The index of occurrence on children's playgrounds was 23.7±3.8, the index of abundance was 0.75±0.07. Stray dogs in Chita suffer from toxocarosis.

Key words: *Toxocara*, toxocarosis, eggs, dogs, feces of dogs, occurrence index, abundance index.

Токсокароз для человека – зооантропонозная инвазия. Человек является слепой ветвью в цикле развития *Toxocaracanis*, потому что в его организме развитие токсокары останавливается на личиночной стадии. [1]. Возбудители токсокароза домашних животных (собак и кошек), способные в миграционной (ларвальной) стадии паразитировать у человека, вызывают заболевание, получившее название синдрома «larva-migrans», которое характеризуется длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями аллергической природы и сопровождается соответствующим симптомокомплексом, в зависимости от локализации личинки [9,10].

За 2015 год на территории Российской Федерации было зарегистрировано 26 828 случаев геогельминтозов. В структуре геогельминтозов на территории нашего государства токсокароз находится на втором месте, после аскаридоза. На его долю приходится почти 9%. Ежегодно выявляется до 5 тыс. случаев данного заболевания. Таким образом, токсокароз является широко распространенным геогельминтозом – зоонозом и представляет актуальную проблему не только в ветеринарии, но и медицине [5]. К большому сожалению, проблема токсокарозной инвазии находится вне поля зрения многих практических врачей (терапевтов, педиатров, офтальмологов, гематологов, гастроэнтерологов, неврологов, дерматовенерологов), ученых, работников ветеринарной медицины и санитарно-эпидемиологического надзора [2]. Вместе с тем токсокароз вызывает воспаление вокруг личинки и обусловленную этим клиническую симптоматику [6].

Источником загрязнения окружающей среды яйцами токсокар, являются как бродячие, так и домашние собаки. Переселение из частных домовладений в городские квартиры сопровождается отказом брать собой кошек и собак, и они переходят в разряд бродячих. Инвазионные яйца токсокар, попадая из внешней среды в организм человека, превращаются в личинок, которые кровотоком разносятся по организму, оседают

в различных органах и тканях, чаще в печени и лёгких, окружаясь плотной капсулой, формируя гранулёмы. Благодаря капсуле паразит сохраняет жизнеспособность многие годы, что и обуславливает рецидивы болезни даже после полного курса лечения [4]. Яйца токсокар могут попадать в организм человека при употреблении свежих овощей, фруктов и зелени, с загрязненной водой. Но, основную и ведущую роль в заражении человека играет почва [3,4]. По данным федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» в 2012 году зарегистрирован случай токсокароза у ребенка 11 лет, проживающего в г. Чите, в 2014 г. – 1 случай, 2016 г. – 1 случай токсокароза у взрослого (0,09 на 100 тыс. населения). Общее количество людей, инвазированных токсокарами, является лишь предположительным в связи с тем, что данный паразитоз относится к группе ларвальных гельминтозов и не всегда регистрируется. Как правило, случаи заболевания регистрируются при организации и проведении Управлением серологического обследования детей в рамках эпидемиологического мониторинга за паразитарными заболеваниями [8].

Цель исследования: оценить загрязненность урбанизированной территории г. Читы яйцами токсокары, определить их основные морфологические и морфометрические показатели.

Материалы и методы

Объектами исследования были:

1. Сточные воды, поступающие на очистные сооружения и иловые площадки очистных сооружений г. Читы (исследованы 122 пробы, изготовлено и посчитано 2256 препаратов). Отбор проб сточных вод проводили по методу Н.А. Романенко, исследование осадков сточных вод по методу И.К. Падченко [6].

2. Приусадебные участки, расположенные на высокой пойме правого берега протоки р. Читы, занимают большой массив (включают более 30 усадеб).

3. Детские игровые площадки. Располагались в различных микрорайонах города. Всего исследована почва на 35 площадках, в том числе 32 – детские игровые площадки коммунальных домовладений, 2 детские игровые площадки дошкольных учреждений и 1 площадка, расположенная на территории детской больницы.

4. Фекалии собак, собранные в разных районах города. Зараженность собак проверяли путем исследования фекалий методом флотации по Фюллеборну.

За период с 2012-2017 года исследовано 621 проба почвы, 105 проб фекалий собак, изготовлено 3050 препаратов. Отбор проб почв и анализ ее на загрязненность яйцами токсокар проводили по методу Н.А. Романенко [6]. Жизнеспособность определяли по внешнему виду яиц, окраске живых тканей метиленовым синим и путем культивирования их в оптимальных условиях. Для количественной характеристики загрязненности окружающей среды яйцами гельминтов использовались следующие показатели: встречаемость, средняя ошибка встречаемости, индекс обилия, среднее квадратическое отклонение, коэффициент вариации. Расчетное время для развития яиц токсокар в условиях г. Читы рассчитывалось по формуле Боденгеймера.

Результаты и обсуждение

Яйца токсокар обнаружены в сточных водах, которые поступают на очистные сооружения г. Читы 85 экз/л, из них жизнеспособных 73,3%. В активном иле

Обсемененность сточных вод и илового осадка очистных сооружений г. Читы

Объект	Всего проб	Положительных проб	Индекс встречаемости	Индекс обилия	% жизнеспособных яиц
Сточные воды	12	9	75±12,5	85 экз/л	73,3%
Активный ил	20	8	40±10,9	66,4 экз/кг	63%
Иловый осадок после первого подсушивания	20	6	30±10,2	66,4 экз/кг	56,7%
Иловый осадок после второго года подсушивания	20	4	20±8,9	49,9 экз/г	35%
Иловый осадок после третьего года подсушивания	20	1	5±2,2	30 экз/кг	0%

сточных вод 74,9 экз/л, число жизнеспособных 63%. После первого года подсушивания на полях очистки ила количество яиц снижается до 66,4 экз/кг, жизнеспособных 56,7% после двух лет подсушивания количество яиц снижается до 49,9 экз/л, жизнеспособных 35%. После третьего года подсушивания количество яиц снижается до 30 экз/кг, но все они оказались не жизнеспособными. Подсушивание осадка сточных вод на иловых площадках в течение трех лет способствует постепенной самоочистке его от яиц токсокар (табл. 1).

На приусадебных участках индекс встречаемости составил $8,0 \pm 1,8$, индекс обилия $0,16 \pm 0,03$. На территории усадеб находятся дворные туалеты. В каждом дворе имеются собаки, которые беспрепятственно перемещаются по территории разных усадеб. В почве около дворных туалетов яйца токсокар не обнаружены. В г. Чите яйца токсокар, кроме индивидуальных усадеб, обнаружены в пробах почвы с детских игровых площадок коммунальных домовладений. Из 35-ти обследованных в девяти были обнаружены яйца токсокар, что составляет 25%. Они были выявлены на детских площадках коммунальных домовладений. Обследованные детские площадки находились в различных административных районах города, располагались на открытом месте

между домами, поэтому были доступны для бродячих собак, а также здесь выгуливают своих собак жители благоустроенных домов. На детских игровых площадках, расположенных на территории детских садов и на территории больницы, яйца не обнаружены. Это, по-видимому, связано с тем, что детские игровые площадки коммунальных домовладений доступны для бродячих собак, а детские игровые площадки дошкольных учреждений имеют ограждения и не доступны для собак. Из 160 исследованных проб 38 содержали яйца токсокар. Индекс встречаемости составил $23,7 \pm 3,8$, индекс обилия $0,75 \pm 0,07$. Среди всех обнаруженных яиц были целые содержащие личинку, а также деформированные и разрушенные.

Основные показатели размеров яиц токсокар собак из объектов внешней среды г. Читы соответствуют размерам стандартных яиц. В целом они характеризуются средними размерами по длине и невысоким варьированием признака и незначительным среднее квадратическим отклонением (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика яиц токсокар из окружающей среды г. Читы

Название гельминтов	Стандартные размеры яиц	Показатели яиц из окружающей среды.			
		Средняя арифметическая (M)	Ошибка среднеарифметической $\pm m$	Среднее квадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации CV в %
<i>Toxocaracanis</i>	66-85	72,4	72,4± 0,54	6,8	9,3

Общее количество яиц на 1кг почвы составило 6, число жизнеспособных яиц (в среднем на 1 кг почвы составил 2), степень обсемененности слабая.

Особое место в эпизоотологии токсокароза принадлежит бродячим собакам, которые не регистрируются и обследование которых практически исключено. Численность этих животных высока, и они свободно передвигаются на большие расстояния, что приводит к значительному загрязнению окружающей среды яйцами токсокар, и повышению риска заражения людей. Данные наблюдений показывают, что бродячие собаки чаще всего появляются около мусорных баков, теплых подъездов, в местах общепита, в районах дошкольных образовательных учреждений, т.е. они обитают там, где есть кормовая база.

Здесь они находят себе пристанище и одновременно загрязняют территории жилых массивов, и особенно детских площадок экскрементами, которые довольно часто представляет потенциальный риск заражения детей данной инвазией [1]. В результате наших исследований установлено, что собаки в пределах г. Читы заражены токсокарами. Фекалии собак, собранные в районе рекреационной зоны спортивного комплекса Сибирского военного округа (СибВО), содержали яйца токсокар.

Индекс встречаемости $50 \pm 3,3$, индекс обилия 50, процент жизнеспособных $45 \pm 7,6$. После культивирования яиц *Toxocaracanis* в течение 14 дней при температуре +20°С и влажности 84%, процент с живыми подвижными личинками составил $40 \pm 6,8$ (рис. 1).



Рис. 1. Личинка токсокары (ув. 20 х 10).

Яйца токсокар, попавшие в окружающую среду, могут получить дальнейшее развитие и стать инвазионными. Используя формулу Боденгеймера можно подсчитать число дней, необходимых для развития яиц токсокар. В г.Чите в течение трех летних месяцев среднемноголетняя температура на поверхности почвы колеблется в пределах 20-23°C, а на глубине 20 см от 18,2°C до 19,09°C. Для развития яиц токсокар требуется температура воздуха от 12 до 37°C, влажность от 80% и выше. Сроки развития яиц находятся в прямой зависимости от температуры почвы и колеблются в пределах от 5 дней при температуре 37°C и до 44 дней при температуре 17°C. В г. Чите для развития яиц токсокар благоприятное сочетание температуры почвы и влажности воздуха приходится на июль и август месяц, когда средняя температура на поверхности почвы составляет соответственно 20°C-23°C, наибольшая влажность воздуха может достигать 81-84%. При температуре 20°C они разовьются за 23 дня, а при температуре 23°C – за более короткие сроки.

Степень обсеменения характеризует напряженность эпидемического процесса. По критериям районирования территорий по токсокарозу г. Чита входит в эпидемиологическую зону со средним риском заражения. По заболеваемости на 100 тыс. населения с низким риском заражения. При слабой загрязненности почвы инвазионными яйцами, пораженность токсокарами может достигать до 10%. Поэтому следует обязательно проводить профилактические мероприятия: это экологическое просвещение и воспитание, организация специальных

площадок для выгула собак, ограждение детских и рекреационных зон, контроль численности бродячих собак.

Таким образом, территория г. Читы загрязнена яйцами токсокар. Химическая и биологическая очистка сточных вод на иловых полях очистных сооружений не обеспечивает полное обеззараживание от яиц токсокар. Несмотря на то, что численность их в стоках снижается очистные сооружения вносят определенный вклад в загрязнение окружающей среды. Бродячие собаки заражены токсокарами. Детские игровые площадки коммунальных домовладений загрязнены яйцами токсокар. Яйца токсокар даже при низких температурах в условиях Забайкалья сохраняют жизнеспособность и с наступлением теплых дней продолжают свое развитие, что создает угрозу для заражения животных и населения города.

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: 26.01.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева М.И., Лысенко А.Я., Гораш В.Р. Токсокароз: Учебное пособие. М., 1987. 20 с.
2. Бодня Е.И. Проблема профилактики паразитозов в современных условиях // Новости медицины и фармации. 2005. №20-22. С.9.
3. Захарчук А.И. Эпидемиологические, возрастные и гендерные аспекты серопораженности токсокарозом у детей // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы II Международной научной конференции (г. Москва, декабрь 2013 г.) М.: Буки-Веди, 2013. С.57-62. URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/118/4623/> (дата обращения: 18.01.2018).
4. Захарова И.Н., Хинтинская М.С., Катаева Л.А., и др. Токсокароз у детей // Российский педиатрический журнал. 2001. №6. С.48-50.
5. Ерофеева В.В., Доронина Г.Н. Угроза распространения яиц гельминтов в почвах городских территорий // Молодой ученый. 2017. №22. С.222-225. URL <https://moluch.ru/archive/156/44045/> (дата обращения: 18.01.2018).
6. Майборода А.А., Куприянова Н.Ю., Семинский И.Ж. Морфология воспалительной реакции в паренхиматозных органах мышей, инвазированных токсокарами // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1991. №4. С.47-49.
7. Романенко Н.А., Падченко И.К., Чебышев Н.В. Санитарная паразитология. М.: Медицина, 2000. 319 с.
8. Юхименко Г.Г., Майданник В.Г. Токсокароз у детей // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2012. Т. 2. №1. С.124-134.
9. Cianferoni A., Schneider L., Santz P.M., et al. Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: clinical evolution in an adolescent patient // Pediatrics. 2006. Vol. 177. №2. P.336-339.
10. Schantz P.M. Toxocara larva migrans now // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999. №4. P.21-34.

REFERENCES

1. Alekseeva M.I., Lysenko A.Ya., Gorash V.R. Toksokaroz: Tutorial. Moscow, 1987. 20 p. (in Russian)
2. Bodnya E.I. The problem of prevention of parasitic diseases in modern conditions // Novostimeditsiny i farmatsii. 2005. №20-22. P.9. (in Russian)
3. Zakharchuk A.I. Epidemiological, age and gender aspects of seroprotection of toxocarosis in children // Medicine: Today's Challenges: Proceedings of the II International Scientific Conference (Moscow, December 2013). Moscow: Buki-Vedi, 2013. P.57-62. URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/118/4623/> (access date: 01.18.2018). (in Russian)
4. Zakharova I.N., Khintinskaya M.S., Kataeva L.A., et al. Toxocarosis in children // Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2001. №6. P.48-50. (in Russian)
5. Erofeeva V.V., Doronina G.N. The threat of the spread of helminth eggs in the soils of urban areas // Molodoyucheny. 2017. №22. P.222-225. URL <https://moluch.ru/archive/156/44045/> (access date: 01.18.2018). (in Russian)
6. Mayboroda A.A., Kupriyanov N.Yu., Seminsky I.Zh. Morphology of the inflammatory reaction in parenchymal organs of mice invasive with toxocars // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 1991. №4. P.47-49. (in Russian)
7. Romanenko N.A., Padchenko I.K., Chebyshev N.V. Sanitary parasitology. Moscow: Medicine, 2000. 319 p. (in Russian)
8. Yuhimenko G.G., Maydannik V.G. Toxocarosis in children // Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii. 2012. Vol. 2. №1. P.124-134. (in Russian)
9. Cianferoni A., Schneider L., Santz P.M., et al. Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: clinical evolution in an adolescent patient // Pediatrics. 2006. Vol. 177. №2. P.336-339.
10. Schantz P.M. Toxocara larva migrans now // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999. №4. P.21-34.

Информация об авторах:

Клеусова Надежда Александровна – к.б.н., ассистент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090г. Чита, ул. Горького, д. 39 а, e-mail: kleusova.nadezhda@yandex.ru); Ларина Наталья Петровна – к.б.н., заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090 г. Чита, ул. Горького, д. 39 а, e-mail: nata_75_1975@mail.ru); Полетаева Татьяна Григорьевна – к.б.н., старший преподаватель кафедры биологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090 г. Чита, ул. Горького, д. 39 а, e-mail: kleusova.nadezhda@yandex.ru); Чистякова Наталья Сергеевна – к.б.н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090 г. Чита, ул. Горького, д. 39 а, e-mail: chistyacovans@mail.ru)

Information About the Authors:

Kleusova Nadezhda Aleksandrovna – PhD (Biology), Assistant of the Department of Biology of the Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (672090, Chita, Gorkogo St., 39a, e-mail: kleusova.nadezhda@yandex.ru); Larina Natalya Petrovna – PhD (Biology), Head of the Department of Biology of the Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (672090, Chita, Gorky St., 39a, e-mail: nata_75_1975@mail.ru); Poletaeva Tatyana Grigorievna – PhD (Biology), Senior Lecturer, Department of Biology, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (672090 Chita, Gorkogost., 39a, e-mail: kleusova.nadezhda@yandex.ru); Chistyakova Natalya Sergeevna – PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Biology of the Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (672090, Chita, Gorky St., 39a, e-mail: chistyacovans@mail.ru)

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© МИХАЙЛОВ И.Н., ПУСЕВА М.Э., БАЛЬЖИНИМАЕВ Д.Б. – 2018
УДК 616.728-089.819:616.75

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АРТРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ

Михайлов И.Н.¹, Пусева М.Э.^{1,2}, Бальжинимаяев Д.Б.¹

(¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия; ²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

Резюме. Проведённый нами анализ лечения пациентов с повреждением ПКС, которым была выполнена артроскопическая реконструкция передней крестообразной связки, показал хорошие исходы лечения. Были оценены результаты лечения 65 пациентов, которым была выполнена пластика передней крестообразной связки в период с 2016 по 2017 гг. Обследование проводилось через 6 месяцев после оперативного вмешательства. Хорошие и отличные результаты (по рейтинговой шкале Lysholm) были получены у 90,2% пациентов. Средний результат по шкале составил 91 балл (диапазон 85-100 баллов). Однако по результатам оценки теста «переднего выдвигающего ящика» (ПВЯ) и теста Лахмана у 8 пациентов отмечается передняя нестабильность коленного сустава (++). У 19 пациентов был положительный «pivot-shift» тест. Возможно, причиной большого количества положительных результатов теста «pivot-shift» является вертикальное расположение бедренного канала, которое хорошо компенсирует переднезаднее смещение голени, однако не полностью компенсирует ротационный момент стабильности коленного сустава. Поэтому при восстановлении ПКС важно учитывать анатомические особенности. Большинство пациентов вернулись на прежний уровень физической активности с полной социальной интеграцией. В нашем исследовании мы определили, что немаловажную роль в реабилитации данной группы пациентов играет лечебная физкультура и дисциплинированность самого пациента.

Ключевые слова: передняя крестообразная связка; коленный сустав; артроскопическая пластика; allinside; hamstring.

THE RESULTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS AFTER ARTHROSCOPIC RESTORATION OF ANTERIORCRUCIAL LIGAMENT

Mikhaylov I.N.¹, Puseva M.E.^{1,2}, Balzhinimayev D.B.¹

(¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia)

Summary. We analyzed the results of the treatment of patients after arthroscopic restoration of anterior cruciate ligament injuries. The analysis showed good outcome of the treatment. We assessed the results of the treatment of 65 patients after arthroplasty of anterior cruciate ligament in 2016-2017. The study was conducted in 6 months after the surgery. Good and excellent results (Lysholmscale) were obtained in 90,2% of patients. Mean Lysholm scale result was 91 point (from 85 to 100 points). The results of anterior drawer test and Lachman test showed anterior instability of knee joint in 8 patients (++). 19 patients had positive “pivot-shift” test. Vertical position of femoral canal that compensates antero-posterior shift in misalignment but not entirely compensates rotation in knee joint stability is the possible reason for large amount of positive “pivot-shift” test results. That’s why it is important to take into account anatomic features while restoration of anterior cruciate ligament. Most of the patients restored their former level of physical activity with full social integration. Our research showed that exercise therapy and discipline of a patient have a huge significance in the rehabilitation of patients with this pathology.

Key words: anterior cruciate ligament; knee joint; arthroplasty of anterior cruciate ligament; all inside; hamstring.

Передняя крестообразная связка (ПКС) является одной из самых важных структур коленного сустава, которая участвует в статической и динамической стабилизации коленного сустава. Повреждение ее, по данным разных авторов, является самой распространенной травмой коленного сустава, после повреждений менисков [1,7] и составляет от 30 до 80 случаев на 100000 человек ежегодно [2,4]. Встречается у лиц молодого, трудоспособного возраста (от 25 до 50 лет), ведущие активный образ жизни, в том числе и спортсмены, занимающиеся такими видами спорта как футбол, баскетбол, горнолыжный спорт. Из жалоб превалирует болевой синдром в травмированном

коленном суставе, снижение функциональных возможностей [6], чувство нестабильности коленного сустава. Разрыв ПКС приводит к хронической нестабильности коленного сустава, что подвергает риску дополнительного повреждения менисков, суставного хряща [6,7,8,10].

Благодаря совершенствованию оборудования и технологий восстановления ПКС, артроскопический способ используется повсеместно и стал стандартом в лечении пациентов с повреждением ПКС [1,4]. В настоящее время предложено множество различных материалов для восстановления целостности передней крестообразной связки, но единого мнения об оптимальном варианте нет

[3]. Например, несмотря на благоприятный исход лечения при использовании аутоотрансплантата из средней порции связки надколенника, остаются проблемы в травматичности забора аутоотрансплантата и длительно сохраняющейся боли в месте его забора, что сказывается на функции коленного сустава в течение нескольких лет после операции. Поэтому использование аутотендопротеза из сухожилий полусухожильной и тонкой мышц значительно возросло, так как отличается малой травматичностью и обладает лучшими механическими свойствами, выдерживая высокие нагрузки [2,3,10].

Оптимизация техники забора аутоотрансплантата, его подготовка и установка с необходимым натяжением и фиксацией, а так же активная послеоперационная реабилитация привели к значительному улучшению результатов лечения пациентов с полным разрывом ПКС [7,8].

В настоящее время в литературе недостаточно представлено клинических результатов лечения и реабилитации пациентов после восстановления ПКС.

Цель исследования – оценить результаты аутотендопластики ПКС в клинической практике при лечении больных с повреждениями ПКС коленного сустава.

Материалы и методы

Исследование состояло из оценки результатов лечения пациентов, которым была выполнена артроскопическая пластика передней крестообразной связки аутотендоэнодопротезом из сухожилия полусухожильной мышцы по методике «allinside» на сроке 6 месяцев после операции.

Всего за период 2016–2017 гг. в нашей клинике ФГБНУ ИНЦХТ было прооперировано 329 пациентов, которым выполнена артроскопическая пластика передней крестообразной связки аутотендоэнодопротезом из сухожилия полусухожильной мышцы по методике «allinside». 85 пациентов прошли контрольный осмотр в рамках нашего исследования, большинство пациентов были удовлетворены результатом лечения и лишь 70 пациентов согласились на условия нашего исследования.

В критерий включения входили пациенты с полным первичным изолированным повреждением ПКС, с гонартрозом I стадии и без, возраст от 18 до 55 лет, ожирением I степени и без.

Критерии исключения: ревизионная пластика ПКС, гонартрозом II стадии и выше, возраст младше 18 лет и старше 55 лет, ожирением II степени и выше, асептические, специфические синовиты и другие проявления воспаления сустава. Пациенты с системными заболеваниями.

После проведённого обследования 65 пациентов соответствовали критериям включения и были отобраны и госпитализированы на обследование и курс консервативной терапии.

Курацию проводил один врач. Осмотр заключался в измерении окружности бедра на 3 уровнях (проксимальной, средней и дистальной трети), тест Лахмана, тест переднего выдвигающего ящика, тест ротационной стабильности коленного сустава, амплитуда движений, дополнительные лабораторные (клинические анализы) и инструментальные методы исследования (стимуляционная миография, остеоденситометрия и МРТ коленного сустава). Лечение всем пациентам было назначено стандартно (нестероидные противовоспалительные средства в течение 5 дней, амплипульс-терапия мышц оперированного бедра в течение 10 дней).

В исследовании участвовало 65 пациентов, 42 из них мужчины и 23 женщины. Все участники исследования дали добровольное и информированное согласие на участие в нём. Протокол

исследования был одобрен этическим комитетом учреждения.

Медиана возраста составила 33,0 (27,0–37,0) года. Из них 22 (34%) пациентам операция выполнена на правом коленном суставе и 43 (66%)

пациентам на левом. Медиана срока между травмой и выполнено операции у пациентов данной группы была 20,0 (12,0–36,0) месяцев (табл. 1).

По виду травмы, пациенты распределились на три группы: у 42 (65%) пациентов разрыв ПКС происходил при спортивных травмах, у 16 (24%) – бытовая травма и у 7 (11%) – случай дорожно-транспортного происшествия. Из всех 42 случаев спортивных травм – 24 случая отводятся на травму во время игры в футбол, 10 случаев во время занятия боевыми искусствами, а остальные 8 связаны с другими видами спорта.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью программы StatSoft10 и Excel. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q_1 - Q_3). При соответствии данных законам нормального распределения данные представлялись в виде средних (M) и стандартного отклонения (SD). Для оценки различий применяли критерий Wilcoxon'a. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведённый нами ретроспективный анализ истории болезни пациентов с повреждением ПКС, за период 2016–2017 гг., которым была выполнена артроскопическая реконструкция передней крестообразной связки по указанной методике, показал, что до выполнения оперативного лечения в 56% случаев пациенты предъявляли жалобу на боль в поврежденном коленном суставе и в 44% случаев на дискомфорт. У 16% пациентов наблюдали выпот в коленном суставе. Чувство нестабильности коленного сустава предъявляли все пациенты без исключения. У всех был стандартный комплекс лечения в стационаре, который заключился в артроскопической пластике передней крестообразной связки аутотендопротезом.

После операции нижняя конечность фиксировалась регулируемым ортезом в положении полной экстензии коленного сустава.

Профилактика инфекционных осложнений: антибиотик широкого спектра действия однократно во время анестезии и в течение 2-5 дней после операции;

Профилактика тромбоэмболических осложнений: ривароксабан 20 мг в день в течение 30 дней; либо дабигатранаэтексилат 110 мг по 1 капсуле 2 раза в день № 30; либо аписабан 5 мг 1 таблетка 2 раза в день № 30; а так же ношение медицинского компрессионного трикотажа (гольфы) 2 класса компрессии, соответствующий международному стандарту RAL GZ 387, постоянно в дневное время до 4-6 недель после операции до полного восстановления функции конечности, при длительных поездках на автомобиле и авиAPERелетах.

Нестероидные противовоспалительные препараты внутрь в средних терапевтических дозах (парацетамол, кетопрофен и др.) в течение 7-14 дней.

Создание условий для неосложнённого заживления ран:

- дренирование сустава послеоперационной раны в течение 12-14 часов;

- туалет и перевязки ран с растворами антисептиков; пункция сустава и эвакуация внутри суставного экссудата при массивном скоплении крови в полости сустава (гемартрозе);

- местная криотерапия: прикладывание к переднему отделу коленного сустава пакета со льдом или замороженным гелем (завёрнутым в полотенце) на 20 минут каждые 2 часа;

- давящая повязка: эластический бинт (или компрессионный чулок) – от переднего отдела стопы до средней трети бедра;

- возвышенное положение конечности: в постели нога должна лежать выше уровня сердца на подушке, помещённой под голенью и стопой.

Ходьба с помощью костылей и с обозначением опоры на оперированную ногу (ставить стопу на пол). Длительность – по 5-15 минут 4-5 раз в день. В течение первых 2-3 дней после операции ходить только по необходимости (в туалет и обратно). Затем ходьба без костылей.

Опорная нагрузка: опираться на выпрямленную ногу

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту, полу, Me (Q_1 - Q_3)

Количество пациентов	65
Мужчины / Женщины	42 / 23
Возраст (лет)	33,0 27,0 - 37,0
Срок после травмы (мес.)	20,0 12,0 - 36,0

с нагрузкой равной весу конечности (опора на пятку, а не на носок).

Физические упражнения на период нахождения в стационаре 1 неделя после операции:

- активные разгибательно-сгибательные движения стопами (носки на себя – носки от себя) по 30 раз каждые 2 часа в течение дня;
- произвольные напряжения передней и задней группы мышц бедра в течение 5 с по 10-15 раз каждые 2 часа в течение дня.

Пациентам рекомендовалось после выписки применять регулярную программу реабилитации [5].

Наблюдение в стационаре через 6 месяцев после операции

Оценка результатов оперативного лечения пациентов, участвующих в дальнейшем исследовании, оценивалась через 6 месяцев после операции, к указанному сроку все пациенты пользовались конечностью без фиксирующего устройства (ортеза).

При первичном осмотре болевой синдром в коленном суставе сохранялся у 10 (15%) пациентов, у 2 (3%) пациентов были трудности с приседанием, 10 (15%) пациентов предъявляли жалобы на ограничение движений в коленном суставе. Все пациенты, имеющие такие жалобы, самостоятельно проходили курс реабилитации и не обращались в специализированные учреждения для проведения реабилитации. Жалоб на боль в месте забора аутотрансплантата пациенты не предъявляли (табл. 2). Из 65 обследуемых

При исследовании результатов тестирования по шкале Lysholm, с применением U-критерия Манна-Уитни, по сравнению с показателями до операции в послеоперационном периоде результаты были значительно лучше ($p < 0,001$).

Таблица 4
Результаты оценки функционального состояния коленного сустава и качества жизни пациентов

Шкалы		Результаты	P
Перед операцией	Lysholm	72,6 ± 16,4	
	SF-36	50,3 ± 9,5	
После операции	Lysholm	90,4 ± 8,1	0,579
	SF-36	52,0 ± 10,6	0,209

Для оценки качества жизни всем пациентам предоставлялся опросник SF-36, и так же по сравнению с показателями до операции в послеоперационном периоде результаты были лучше ($p < 0,001$), результаты отражены в таблице 4.

Целью артроскопического восстановления поврежденной передней крестообразной связки является восстановление полной функции коленного сустава, возвращение к прежнему уровню физической активности пациентов. Проведенное нами исследование показало, в большей степени, отличные и хорошие результаты, но все же остаётся процент неудовлетворительных результатов. Неоспоримым преимуществом методики «allinside» является то, что в качестве трансплантата используется только одно сухожилие полусухожильной мышцы. При этом всегда получается трансплантат большего диаметра. Длина трансплантата в среднем составляла в большинстве случаев не менее 6 см, такой длины достаточно, чтобы стабильно зафиксировать концы трансплантата в костных каналах. При заборе сухожилия полусухожильной мышцы в своей практике мы всегда получали трансплантат диаметром 6,5 мм и более, такого диаметра достаточно, чтобы стабилизировать сустав требуемой плоскости.

Болевой синдром через 6 месяцев после операции сохраняется у пациентов, которые не активно занимались реабилитацией, по каким-либо причинам не восстановили свою физическую активность, как правило, эта же группа пациентов предъявляли жалобы на ограничение движений в коленном суставе. По данным литературы послеоперационные боли варьируются в пределах от 0% до 34%, ограничение движений от 1% до 13%. Наиболее распространённые причины таких проблем – это методика реконструкции ПКС, навыки и опыт хирурга, реабилитация пациентов, а также немаловажное значение имеет артрофиброз, который недостаточно изучен в настоящее время, и к которому как правило приводит длительная иммобилизация сустава.

Наше исследование показало, что максимальная гипотрофия отмечалась в средней трети бедра, что вероятнее всего связано с длительной иммобилизацией и недостаточной активностью пациентов. Хотя при исследовании мы не ставили перед собой цель изменения указанных параметров, но даже непродолжительный курс терапии дал положительные результаты.

При исследовании функциональных тестов на стабильность коленного сустава остаётся процент остаточной нестабильности коленного сустава разной выраженности. Большое количество положительных результатов теста «pivot-shift» может иметь причинно-вертикальное расположение бедренного канала, которое хорошо компенсирует переднезаднее смещение голени, однако не полностью компенсирует ротационный момент стабильности коленного сустава, данная проблема может быть оценена нами после оценки МРТ коленных суставов после операции.

По результатам оценки функционального состояния коленного сустава с использованием шкалы Lysholm и качества жизни по опроснику SF-36 отмечается значительное улучшение показателей, даже при коротком сроке вос-

Таблица 2
Результаты оценки амплитуды движений, Me (Q₁-Q₃)

		На первом осмотре	После курса лечения	Статистическая значимость различий по критерию Wilcoxon	
Методика «allinside»	Амплитуда движений	сгибание	110,0 90,0 - 115,0	115,0 100,0 - 125,0	$p < 0,001$
		разгибание	0,0 0,0 - 0,0	0,0 0,0 - 0,0	
	Гипотрофия бедра до лечения (см)	в/3	2,0 1,0 - 3,0	1,7 0,5 - 2,6	$p < 0,001$
		с/3	3,0 1,0 - 4,0	2,5 0,8 - 3,7	$p < 0,001$
		н/3	1,0 0,7 - 1,7	0,8 0,5 - 1,6	$p < 0,001$

дуемых пациентов 53 (82%) смогли вернуться на прежний уровень физической активности.

При оценке теста переднего выдвигающего ящика и теста Лахмана у 8 (12,4%) пациентов тесты были положительными (++) . Субъективно положительный тест Лахмана и переднего выдвигающего ящика не соответствовал ощущениям в виде «нестабильного коленного сустава». Уровень двигательной активности удовлетворял пациентов даже с положительным тестом.

У 19 (29%) пациентов был положительный «Pivot-shift» тест (табл. 3).

Таблица 3
Результаты функциональных тестов стабильности коленного сустава в послеоперационном периоде

Исследуемые тесты	Положительный тест, чел. (%)
Тест «переднего выдвигающего ящика»	8 (12,4 %)
«Lachman» тест	8 (12,4 %)
«Pivot-shift» тест	19 (29 %)

Самая большая гипотрофия окружности бедра в сравнении с контралатеральным бедром отмечалась в средней трети бедра и составила 3,0 (1,0–4,0) см. После проведенного курса стимуляции мышц, отмечается значительная положительная динамика, после лечения этот показатель составил 2,5 (0,8–3,7) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Оценка функционального состояния поврежденного коленного сустава проводилась с использованием шкалы Lysholm, учитывающей восемь функциональных характеристик коленного сустава: хромота, блокады, боль, подъем по лестнице, использование внешней опоры, нестабильность, отёк и приседание. При этом тщательно тестировались психометрические свойства шкалы Lysholm.

становительного лечения ($p < 0,001$).

Таким образом, после проведенного анализа можно утверждать, что важное значение после реконструкции ПКС тем или иным методом имеет реабилитационный период, проводимый инструкторами ЛФК, врачами-реабилитологами в специализированных отделениях и заинтересованность самого пациента в физическом восстановлении. Несмотря на то, что большинство пациентов через 6 месяцев после операции вернулись к прежнему уровню физической активности, остаётся определённый процент остаточной нестабильности коленного сустава, что побуждает нас к исследованию и разработке новых тактических и стратегических путей для решения данной

проблемы.

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: 12.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королев А.В., Голубев В.В., Голубев В.Г. и др. Смещение аутотрансплантата из сухожилия полусухожильной мышцы в канале бедренной кости при пластике передней крестообразной связки // Сборник материалов Зимнего Всероссийского симпозиума «Коленный и плечевой суставы – XXI век». М., 2000. С. 206–207.
2. Красноперов С.Н., Головаха М.Л., Шаломеев В.А. Механические характеристики кортикальных фиксаторов для реконструкции передней крестообразной связки // Ортопедия, травматология и протезирование. 2017. №1. С. 39–45.
3. Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Тишков Н.В. и др. Современные способы тендопластики передней крестообразной связки (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2. №6. С.64–68.
4. Рикун О.В., Хоминец В.В., Федотов А.О. Современные тенденции в хирургическом лечении пациентов с разрывами передней крестообразной связки (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. №4. С.134–145.
5. Тихилов Р.М., Трачук А.П., Богопольский О.Е., Серебряк Т.В. Восстановительное лечение после реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава (руководство для пациента). СПб., 2009. 48 с.
6. Arnold J.A., Coker T.P., Heaton L.M., et al. Natural history of anterior cruciate tears // Am. J. Sports Med. 1979. Vol. 7. №6. P.305–313.
7. Fu F.H., Bennett C.H., Ma C.B., et al. Current trends in anterior cruciate ligament reconstruction. Part II. Operative procedures and clinical correlations // Am. J. Sports Med. 2000. Vol. 28. №1. P.124–130.
8. Harilainen A., Sandelin J. A prospective comparison of 3 hamstring ACL fixation devices – Rigidfix, BioScrew, and Intrafix-randomized into 4 groups with 2 years of follow-up // Am. J. Sports Med. 2009. Vol. 37. №4. P.699–706.
9. Liden M., Ejerhed L., Sernert N., et al. Patellar tendon or semitendinosus tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized study with a 7-year follow-up // Am. J. Sports Med. 2007. Vol. 35. №5. P.740–748.
10. Voigt C., Schönaich M., Lill H. Anterior cruciate ligament reconstruction: state of the art // Eur. J. Trauma. 2006. Vol. 32. №4. P.332–339.

REFERENCES

1. Korolev A.V., Golubev V.V., Golubev V.G., et al. Misalignment of autograft from semitendinosus muscle tendon in femoral canal while arthroplasty of anterior cruciate ligament // Sbornik materialov Zimnego Vserossiyskogo simpoziuma «Kolennyi i plechevoy sustavy – XXI vek». Moscow, 2000. P.206–207. (in Russian)
2. Krasnoperov S.N., Golovakha M.L., Shalomeev V.A. Mechanical features of cortical fixators for the reconstruction of anterior cruciate ligament // Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 2017. №1. P.39–45. (in Russian)
3. Mikhaylov I.N., Puseva M.E., Tishkov N.V., et al. Modern methods of tendoplasty of anterior cruciate ligament (review of literature) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Vol. 2. №6. P.64–68. (in Russian)
4. Rikun O.V., Khominets V.V., Fedotov A.O. Modern tendencies in surgical treatment of anterior cruciate ligament ruptures (review of literature) // Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2017. Vol. 23. №4. P.134–145. (in Russian)
5. Tikhilov R.S., Trachuk A.P., Bogopolskiy O.E., Serebryak T.V. Restorative treatment after the reconstruction of anterior cruciate ligament (manual for the patients). St. Petersburg, 2009. 48 p. (in Russian)
6. Arnold J.A., Coker T.P., Heaton L.M., et al. Natural history of anterior cruciate tears // Am. J. Sports Med. 1979. Vol. 7. №6. P.305–313.
7. Fu F.H., Bennett C.H., Ma C.B., et al. Current trends in anterior cruciate ligament reconstruction. Part II. Operative procedures and clinical correlations // Am. J. Sports Med. 2000. Vol. 28. №1. P.124–130.
8. Harilainen A., Sandelin J. A prospective comparison of 3 hamstring ACL fixation devices – Rigidfix, BioScrew, and Intrafix-randomized into 4 groups with 2 years of follow-up // Am. J. Sports Med. 2009. Vol. 37. №4. P.699–706.
9. Liden M., Ejerhed L., Sernert N., et al. Patellar tendon or semitendinosus tendon autografts for anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized study with a 7-year follow-up // Am. J. Sports Med. 2007. Vol. 35. №5. P.740–748.
10. Voigt C., Schönaich M., Lill H. Anterior cruciate ligament reconstruction: state of the art // Eur. J. Trauma. 2006. Vol. 32. №4. P.332–339.

Информация об авторах:

Михайлов Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-57; e-mail: auto_mih@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>;
Пусева Марина Эдуардовна – к.м.н., доцент, заведующая травматолого-ортопедическим отделением ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-65; e-mail: puseva@rambler.ru) <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>; Балжинимаев Доржи Баирович – аспирант ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-57; e-mail: dorji45@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>.

Information About the Authors:

Mikhaylov Ivan Nikolaevich – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Officer at the Scientific Clinical Department of Traumatology, Physician at the Unit of Traumatology and Orthopedics of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsiistr., 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: auto_mih@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>;
Puseva Marina Eduardovna – Cand. Sci. (Medicine), Docent, Head of the Unit of Traumatology and Orthopedics of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsiistr., 1; tel. (3952) 29-03-65; e-mail: puseva@rambler.ru) <https://orcid.org/0000-0002-9136-3354>; Balzhinimaev Dorzhi Bairovich – postgraduate student at Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsiistr., 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: dorji45@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0002-3486-0688>

КОМБИНИРОВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СУХОЖИЛИЯ РОТАТОРНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА И СУХОЖИЛИЯ ДЛИННОЙ ГОЛОВКИ ДВУГЛАВОЙ МЫШЦЫ ПЛЕЧАМонастырев В.В.¹, Михайлов И.Н.¹, Меньшова Д.В.²

(1Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия; 2Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

Резюме. В статье представлен редкий случай комбинированного повреждения сухожилий ротаторной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. Цель публикации – описать особенности клиники, диагностики, хирургической коррекции при комбинированном повреждении сухожилий ротаторной манжеты плеча и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча и оценить функциональный результат хирургического лечения. В качестве диагностики обычного рентгеновского снимка недостаточно, повреждения можно подтвердить с помощью Магнитно-резонансной томографии (МРТ). Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими травматическими повреждениями, сопровождающимися нарушением функции верхней конечности, такими как вывих сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча, изолированное повреждение сухожилий ротаторной манжеты плеча. Пациентов необходимо в ранние сроки после травмы направлять в специализированное лечебное учреждение, с целью хирургического лечения. Консервативное лечение пациентов не дает положительного эффекта. В случае затянувшегося консервативного лечения неизбежно приводит к жировой дегенерации мышц ротаторной манжеты плеча, что в последующем будет невозможным его реинсерции. В данной статье мы представили наше мнение относительно метода лечения пациентов с комбинированным повреждением сухожилий ротаторной манжеты и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча.

Ключевые слова: сухожилия ротаторной манжеты плеча; сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча; хирургическое лечение.

COMBINED DAMAGE TO THE TENDON OF THE ROTATOR CUFF AND THE TENDON OF THE LONG HEAD OF THE BICEPS OF THE SHOULDERMonastyr V.V.¹, Mikhailov I.N.¹, Menshova D.V.²

(1Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia; 2Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia)

Summary. The presented article presents a rare case of combined damage to the tendons of the rotator cuff and the long head of the biceps muscle of the shoulder. The purpose of the publication is to describe the features of the clinic, diagnosis, surgical correction for combined damage to the rotator cuff tendons and the tendon of the long head of the biceps of the shoulder, and to evaluate the functional result of the surgical treatment. As a diagnostic, a conventional X-ray is not enough, the damage can be confirmed by an MRI scan. Differential diagnosis should be carried out with other traumatic injuries, accompanied by dysfunction of the upper limb, such as dislocation of the tendon length of the head of the biceps of the shoulder, isolated damage to the rotator cuff tendons. Patients need to be sent to a specialized hospital in the early stages after injury, with the aim of surgical treatment. Conservative treatment of patients does not give a positive effect. In the case of prolonged conservative treatment inevitably leads to fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff of the shoulder, which later will be impossible to reinsert. In this article, we presented our opinion on the method of treating patients with combined damage to the rotator cuff tendons and the tendons of the long head of the biceps of the shoulder.

Key words: rotator cuff tendon; long biceps head tendon; surgical treatment.

Среди всех повреждений крупных суставов – повреждения плечевого сустава составляют до 55% [1]. По частоте повреждений ротаторной манжеты занимает третье место (16%) после заболеваний позвоночника (23%) и коленного сустава (19%) [3]. Частота разрывов варьирует от 5 до 37% (у А. DePalma), из них около 15-20% – 60-летних, 26-30% – 70-летних, 36-80% – 80-летних [12]. Изолированные разрывы сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча встречаются от 1,2 до 2,5 случаев на 100 000 населения в год [3]. Так, согласно данным авторов, в 96% случаев встречаются разрывы длинной головки двуглавой мышцы плеча, в 3% – дистального сухожилия и в 1% – сухожилия короткой головки [2]. Данные повреждения, как правило, наблюдаются у пациентов мужского пола в возрасте от 30 до 60 лет на доминантной конечности [4]. К факторам риска относят курение и применение анаболических стероидов.

Самая частая причина обращения пациентов с повреждением ротаторной манжеты плеча за медицинской помощью – это болевой синдром и ограничение движений в области плечевого сустава. Причинами повреждений характерно длительная чрезмерная физическая нагрузка на верхнюю конечность и, в конечном итоге, стартовым механизмом боли является минимальная травма, как в виде резкого толчка или броска верхней конечностью. Кроме этого, по данным современных авторов, предрасполагающим фактором повреждения является форма акромиального отростка лопатки. При крючковидной форме лопатки встречаемость повреждений сухожилий ротаторной манжеты плеча до 95% [5].

Причина обращения пациентов с разрывом сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча является шаро-

видное образование в области мышечного брюшка плеча и болевой синдром. Наиболее распространенный механизм разрыва сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча – эксцентрическое действие силы натяжения при согнутом до 90 градусов в локтевом суставе, испытывающем разгибательное воздействие. При этом если повреждения длинной головки возникают в основном в результате действия непрямого травмы (87,3%), то разрывы дистального сухожилия довольно часто встречаются при прямом воздействии травмирующего фактора (34,8%) [2].

Одним из первых способов диагностики является выполнение рентгенограмм соответствующей области, позволяющие исключить костную патологию и выявить патогномичные признаки повреждения вращательной манжеты плеча, такие как сужение субакромиального пространства менее 7 мм, подвывих головки плечевой кости, склероз точки крепления к большому бугорку.

Основным диагностическим критерием является МРТ-диагностика повреждения. При использовании данного метода исследования возможно выявление как прямых признаков повреждения вращательной манжеты, так и не прямых, таких как появление жидкости в подакромиально-поддельтовидной сумке и полости плечевого сустава и исчезновение жира в подакромиальном пространстве, выявляемое при МРТ как отсутствие гиперинтенсивного сигнала [10].

При поиске литературы мы столкнулись с проблемой, что комбинированное повреждение сухожилий ротаторной манжеты плеча и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы недостаточно описана.

Цель настоящей публикации – описать особенности

клиники, диагностики, хирургической коррекции при комбинированном повреждении сухожилий ротаторной манжеты плеча и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча и оценить функциональный результат хирургического лечения.

Клиническое наблюдение

Пациент П., 58 лет, обратился в клинику ФГБНУ «ИНЦХТ» с жалобами на боль в области плечевого сустава справа, усиливающаяся при движении, ограничение движений в плечевом суставе, невозможность полноценно пользоваться правой верхней конечностью. Из анамнеза – бытовая травма 28 августа 2018 г., со слов пациента после 7-и дневной рабочей смены, в период отдыха, при резком поднятии тяжести почувствовал резкую боль в плечевом суставе. Обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, выполнена рентгенография плечевого сустава, костных повреждений не обнаружено, рекомендо-

вали консервативное лечение. Спустя 7 дней положительной динамики пациент не отмечал, обратился в поликлинику ФГБНУ ИНЦХТ, рекомендовано МРТ плечевого сустава. По данным МРТ плечевого сустава (рис.1 а, б, в, г). Полный разрыв сухожилия надостной мышцы и полный разрыв сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча. Рекомендовано оперативное лечение. Госпитализирован в травматолого-ортопедическое отделение.

При поступлении пациент активен, передвигается самостоятельно, правая верхняя конечность участвует в локомоторном акте ходьбы. При внешнем осмотре – кожный покров чистый, обычной окраски. Имеет место гипотрофия *m. biceps* – 2 см на границе верхней трети – средней трети плеча. При активном сгибании правой руки в локтевом суставе и супинированном предплечье в области брюшка двуглавой мышцы появляется шарообразное вздутие, формируется дефект мягких тканей; пальпатор-

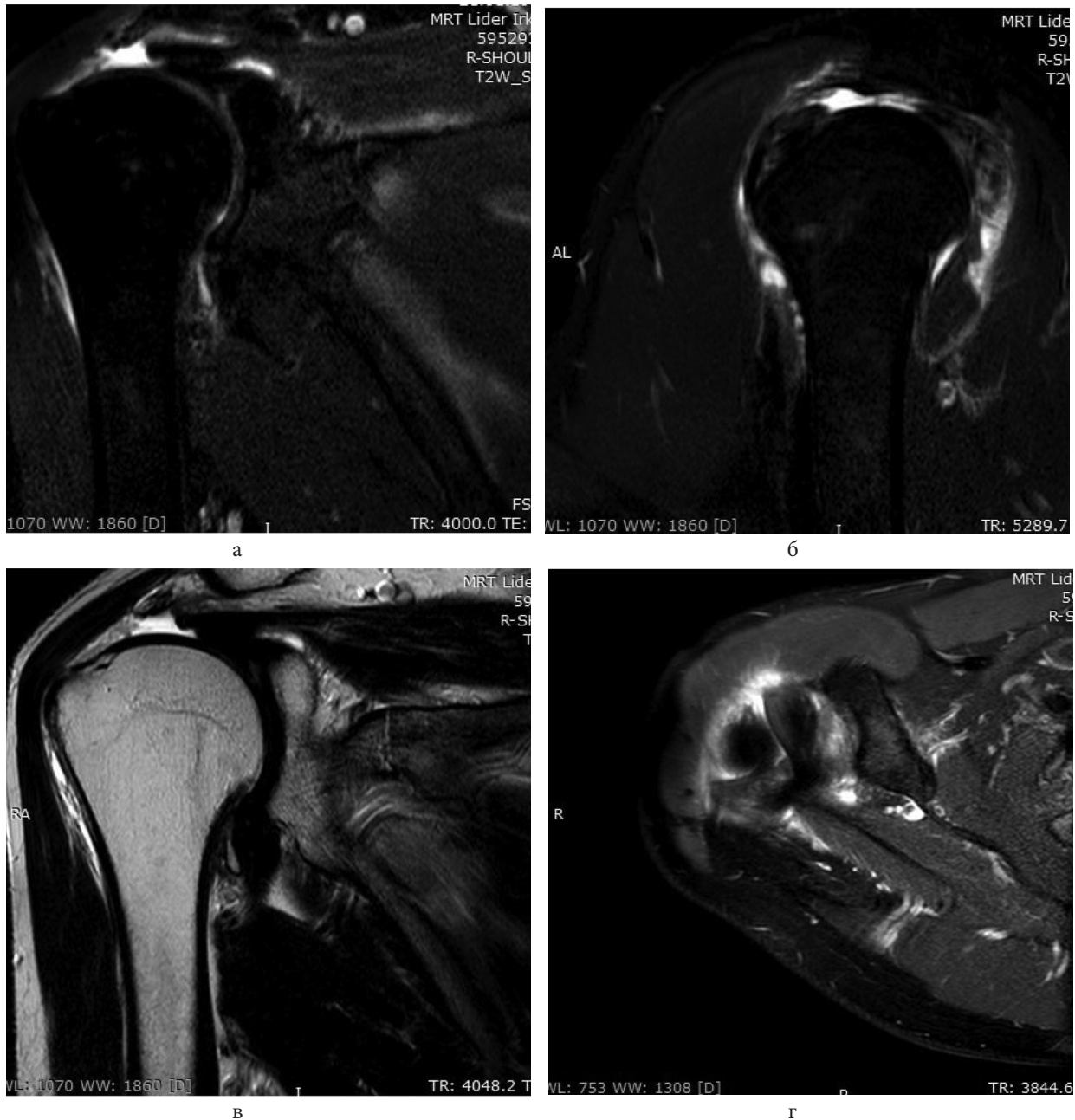


Рис. 1. МРТ плечевого сустава пациента П. до операции: а – фокальный линейный полный разрыв надостной мышцы ротаторной манжеты плеча на кософронтальном МРТ с подавлением сигнала от жировой ткани (FST2-ВИ); б – полный разрыв сухожилия надостной мышцы ротаторной манжеты плеча на кососагитальном МРТ с подавлением сигнала от жировой ткани (FS T2-ВИ) с ретракцией концов, оказавшихся за пределами поля зрения; в – высокое стояние головки плеча вследствие полного разрыва сухожилия надостной мышцы ротаторной манжеты плеча с ретракцией концов на кософронтальном; г – дефект-диастаз полного разрыва надостной мышцы ротаторной манжеты плеча и большего бугорка плечевой кости на аксиальном МРТ с подавлением сигнала от жировой ткани (FS T2-ВИ).

но не определяется проксимальное сухожилие двуглавой мышцы. При пальпации болезненность в проекции большого бугорка правой плечевой кости. Активные движения в правом плечевом суставе ограничены: без участия ло-

борозде, выполнен сухожильный шов с использованием двойной нити полиэстера #6,00; проведен через костный канал и адаптирован к сухожилию. Движения в локтевом суставе в полном объеме, натяжением достаточное.



Рис. 2. Рентгенограммы плечевого сустава в 2-х проекциях (прямая и аксиальная) пациента П. до операции: а – прямая проекция; б – аксиальная проекция.

патки сгибание 20/0/20, отведение 30, наружная/внутренняя ротация 5/0/5, болезненны в крайних положениях. Положительный симптом средней болезненной дуги отрицательный, сохранена циркудукция верхней конечности. Положительный симптомы Леклерка, Хокинса, Йокума, Джоуба, симптом падающей руки. В локтевом суставе в полном объеме. Осевая нагрузка безболезненна. Длинная ось правой верхней конечности правильная, укорочения нет. Мышечная сила в полном объеме. Сосудистых нарушений дистальнее правого локтевого сустава, на момент осмотра, нет. Функциональное состояние качества жизни пациента на момент предоперационного осмотра соответствовало 87 баллов по шкале DASH [7,8], 5 баллам по шкале UCLA [6,11,13].

Пациент в клинике обследован. На рентгенограммах плечевого сустава в 2-х проекциях – Остеоартроз правого ключично-акромиального сочленения, плечевого сустава II стадии. Комбинированная контрактура правого плечевого сустава. Болевой синдром. Остеопороз. Принято решение о хирургическом лечении.

Пациенту в клинике выполнено оперативное вмешательство: «тенodes сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча справа, ревизия субакромиального пространства справа, реинсерция поврежденной части сухожилий надостной мышцы плеча, субакромиальная декомпрессия».

Нижние конечности забинтованы эластичными бинтами с целью профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии. В асептических условиях, лежа на спине в положении «шезлонга», под проводниковой анестезией, стандартным передним проекционным доступом, длиной до 10 см, выполнен доступ к разрыву сухожилия длинной головки *m. biceps* справа. Выявлено полное повреждение проксимальной части длинной головки сухожилия, с дегенеративным разрыхлением концов в месте крепления сухожильной части к краю суставной поверхности лопатки. Выполнено освежение краев, по стандартной методике выполнены формирование 2-а канала сверлом 4,5 мм, с промежутком до 4,0 см. в межбугорковой

Подакромиальная сумка дегенеративно изменена, иссечена. Обнаружен дефект большого бугорка плечевой кости, с обнажением кости 4,0[4,0 см, отрыв сухожилия надостной мышцы ротаторной манжеты (III степени по S.Burkhart). Выполнена подготовка материнского ложа до кровотокащей расы, сформированы 4 канала от костно-хрящевого дефекта до основания большого бугорка. В каналы проведены нити, фиксирующие сухожилия надостной мышцы, выполнена реинсерция в зону дефекта, адаптация удовлетворительная. Дополнительно выполнен 2-й ряд швов рассасывающими нитями #1-00. Выполнена с помощью фрезы субакромиальная декомпрессия. Выполнена ручная реддрессация в правом плечевом суставе, достигнут полный объем движений: сгибание/разгибание 65/0/35, Отведение/приведение 90/0/10, наружная/внутренняя



Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки с захватом плечевых суставов пациента П. после операции.

ротация 55/0/90 Дельтовидная мышца ушита рассасывающими нитями #2-00. Гемостаз по ходу операции, туалет раны, послыбно швы. Ас. повязка. Правая верхняя конечность фиксирована отводящей шиной. На контрольных рентгенограммах после операции (рис. 3) дополнительных костных изменений не обнаружено.

После операции проводилась иммобилизация верхней конечности отводящей шиной (отведение 40 градусов, передняя девиация 30 градусов) в течение 6 недель, со 2-х суток начато восстановление пассивных и активных движений в суставе, силы мышц и координации движений. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 14 сутки после операции.

При контрольном осмотре пациентки через 3 месяца после выполнения операции жалобы отсутствовали, полная амплитуда движений в плечевом суставе (9 баллов по шкале DASH, 35 баллов по шкале UCLA). Результаты контрольного МРТ-исследования плечевого сустава через 3 месяца после выполнения оперативного вмешательства показало полное сращение сухожилия надостной мышцы и плеча и состоявшийся тенodes сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча.

В представленной статье представлен не частый случай комбинированного повреждения сухожилий ротаторной манжеты и длинной головки двуглавой мышцы плеча. В качестве диагностики обычного рентгеновского снимка недостаточно, повреждения можно подтвердить с помощью Магнитно-резонансной томографии (МРТ) исследованию. Дифференциальный диагноз необходимо

проводить с другими травматическими повреждениями, сопровождающиеся нарушением функции верхней конечности, такими как вывих сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча, изолированное повреждение сухожилий ротаторной манжеты плеча. Пациентов необходимо в ранние сроки после травмы направлять в специализированное лечебное учреждение, с целью хирургического лечения. Консервативное лечение пациентов не дает положительного эффекта. В случае затянутающегося консервативного лечения неизбежно приводит к жировой дегенерации мышц ротаторной манжеты плеча, что в последующем будет невозможным его реинсерции.

В данной статье мы представили наше мнение относительно метода лечения пациентов с комбинированным повреждением сухожилий ротаторной манжеты и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча.

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: 23.09.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов С.В., Кавалерский Г.М. Плечо. Современные хирургические технологии: Атлас. М.: Медицина, 2009. С.32-33.
2. Медведчиков А.Е., Жиленко В.Ю., Свешников П.Г. и др. Повреждение дистального сухожилия двуглавой мышцы плеча: этиология, анатомические изменения, клиническая картина // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. С.62.
3. Монастырев В.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Наш опыт хирургического лечения пациентов с тотальным застарелым повреждением сухожилий ротаторной манжеты плеча // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. №1. С.59-63.
4. Монастырев В.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Хирургическое лечение тотального повреждения ротаторной манжеты плеча // Актуальные вопросы современной медицины. Иркутск, 2014. С.118-126.
5. Штробель М. Руководство по артроскопической хирургии. Т. 1. Пер. с англ. М., 2012.
6. Amstutz H.C., Sew Hoy A.L., Clarke I.C. UCLA anatomic total shoulder arthroplasty // ClinOrthopRelat Res. 1981. Vol. 155. P.7-20.
7. Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure – DASH. URL: <http://www.xn----etboabbakenyxcauj7a0r.xn--p1ai/vopros-vracu/dash>.
8. Hudak P, Amadio P.C., Bombardier C., and the Upper Extremity Collaborative Group. Development of an Upper Extremity Outcome Measure: The DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand) // American Journal of Industrial Medicine. 1996. Vol. 29. P.602-608.
9. Kelly M.P., Perkinson S.G., Ablove R.H., Tueting J.L. Distal biceps tendon ruptures: an epidemiological analysis using a large population database // Am J Sports Med. 2015. Vol. 43. №8. P.2012-2017.
10. Lo I.K., Denkers M.R., More K.D., et al. Partial-thickness rotator cuff tears: clinical and imaging outcomes and prognostic factors of successful nonoperative treatment // Open Access J Sports Med. 2018. Vol. 9. P.191-197. DOI <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S153236>
11. Nutton R.W., McBirnie J.M., Phillips C. Treatment of chronic rotator-cuff impingement by arthroscopic subacromial decompression // J Bone Joint Surg Br. 1997. Vol. 79. №1. P.73-76.
12. Rashid M.S., Cooper C., Cook J., et al. Increasing age and tear size reduce rotator cuff repair healing rate at 1 year // ActaOrthopaedica. 2017. Vol. 88. №6. P.606-611.
13. UCLA Shoulder rating scale. URL: http://www.orthopaedicscore.com/scorepages/ucla_shoulder_score.html.

REFERENCES

1. Arkhipov S.V., Kavalersky G.M. Leverage. Modern surgical technologies. Atlas. Moscow: Meditsina, 2009. P.32-33. (in Russian)
2. Medvedchikov A.E., Zhilenko V.Yu., Sveshnikov P.G. et al. Damage to the distal tendon of the biceps muscle of the shoulder: etiology, anatomical changes, clinical picture // Modern problems of science and education. 2016. №5. P.62. (in Russian)
3. Monastyrev V.V., Vasiliev V.Yu., Puseva M.E., Tishkov N.V. Our experience in the surgical treatment of patients with total chronic damage to the tendons of the rotator cuff // ActaBiomedicaScientifica. 2013. №1. P.59-63. (in Russian)
4. Monastyrev V.V., Vasiliev V.Yu., Puseva M.E., Tishkov N.V. Surgical treatment of total damage to the rotator cuff // Actual issues of modern medicine. Irkutsk, 2014. P.118-126. (in Russian)
5. Strobel M. Arthroscopic Surgery Manual Vol. 1. Translated from English Moscow, 2012. (in Russian)
6. Amstutz H.C., Sew Hoy A.L., Clarke I.C. UCLA anatomic total shoulder arthroplasty // ClinOrthopRelat Res. 1981. Vol. 155. P.7-20.
7. Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure – DASH. URL: <http://www.xn----etboabbakenyxcauj7a0r.xn--p1ai/vopros-vracu/dash>.
8. Hudak P, Amadio P.C., Bombardier C., and the Upper Extremity Collaborative Group. Development of an Upper Extremity Outcome Measure: The DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand) // American Journal of Industrial Medicine. 1996. Vol. 29. P.602-608.
9. Kelly M.P., Perkinson S.G., Ablove R.H., Tueting J.L. Distal biceps tendon ruptures: an epidemiological analysis using a large population database // Am J Sports Med. 2015. Vol. 43. №8. P.2012-2017.
10. Lo I.K., Denkers M.R., More K.D., et al. Partial-thickness rotator cuff tears: clinical and imaging outcomes and prognostic factors of successful nonoperative treatment // Open Access J Sports Med. 2018. Vol. 9. P.191-197. DOI <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S153236>
11. Nutton R.W., McBirnie J.M., Phillips C. Treatment of chronic rotator-cuff impingement by arthroscopic subacromial decompression // J Bone Joint Surg Br. 1997. Vol. 79. №1. P.73-76.
12. Rashid M.S., Cooper C., Cook J., et al. Increasing age and tear size reduce rotator cuff repair healing rate at 1 year // ActaOrthopaedica. 2017. Vol. 88. №6. P.606-611.
13. UCLA Shoulder rating scale. URL: http://www.orthopaedicscore.com/scorepages/ucla_shoulder_score.html.

Информация об авторах:

Монастырев Василий Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинический отдел травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения травматолого-ортопедического отделения ФГБНУ «ИНЦХТ», (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-57) <https://orcid.org/0000-0003-4711-9490>; Михайлов Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник научно-клинический отдел травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения травматолого-ортопедического отделения ФГБНУ «ИНЦХТ», (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: auto_mih@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>;

Меньшова Дарья Васильевна – ординатор Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Information About the Authors:

Monastyrnev Vasylyi V. – MD, PhD (Medicine), Senior Research Officer and the Scientific Clinical Department of Traumatology, Orthopedic Surgeon at the Unit of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; tel. (3952) 29-03-57; [vasilyiy.monastyrnev@gmail.com](mailto:vasyliy.monastyrnev@gmail.com)) <http://orcid.org/0000-0003-4711-9490>; Mikhailov Ivan N. – MD, PhD (Medicine), Senior Research Officer and the Scientific Clinical Department of Traumatology, Orthopedic Surgeon at the Unit of Traumatology and Orthopedics, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; tel. (3952) 29-03-57; e-mail: auto_mih@mail.ru) <https://orcid.org/0000-0003-3215-4736>; Menshova Daria V. – Resident, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education.

©ИСАЕВ Ю.С., ПУЗОВА А.И., ПРУГЛО О.А., КОРНЕЕВ А.А., МАЛЕВАННАЯ О.В. – 2018

УДК: 616-007.274:611.712

ТЕРМИЧЕСКАЯ ТРАВМА КАК ОБЪЕКТ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Исаев Ю.С.¹, Пузова А.И.², Пругло О.А.², Корнеев А.А.², Малеванная О.В.²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;

²Иркутское областное Бюро судебно-медицинской экспертизы, Иркутск, Россия)

Резюме. Одним из наиболее важных вопросов, подлежащих для разрешения при проведении судебно-медицинской экспертизы, является установление степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека. В нашей работе мы попытались отразить некоторые аспекты, с которыми может сталкиваться в своей практической деятельности врач судебно-медицинский эксперт при производстве судебно-медицинских экспертиз у живых лиц, с термической травмой на примере случая из практики.

Ключевые слова: термическая травма; степень тяжести; судебно-медицинская экспертиза.

THERMAL INJURY – AS AN OBJECT OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

Isaev Y.S.¹, Puzova A.I.², Pruglo O.A.², Korneev A.A.², Malevannaya O.V.²

(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk Regional Bureau of forensic medical examination, Irkutsk, Russia)

Summary. One of the most important issues to be resolved during a forensic medical examination is the determination of the severity of harm to human health. In our work we tried to reflect some aspects that a medical examiner may encounter in his practical work in the production of forensic medical examinations alive persons with a thermal injury on the example of a case study.

Key words: thermal injury; level of severity; forensic medicine.

Судебно-медицинская оценка характера и степени тяжести термической травмы является одним из видов экспертных исследований. Однако, данная деятельность судебно-медицинского эксперта, обладает определенной специфичностью, так как возникает необходимость обоснования в категоричной форме экспертного вывода о степени причиненного вреда здоровью, находящегося в прямой связи с термической травмой. Любой вариант экспертного вывода, обоснованный в вероятностной форме, что вообще допускается правовой наукой, в данном случае является недопустимым. Это связано с наличием официально утвержденных нормативно-правовых актов. В частности, постановления правительства Российской Федерации от 17.08.2007 г. №522 «Об утверждении правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» [2], согласно которому вред, причиненный здоровью человека, определяется в зависимости от степени его тяжести (тяжкий, средний, легкий вред) на основании квалифицирующих признаков, предусмотренных п.4 настоящих правил и в соответствии с медицинскими критериями определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, утверждаемыми Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Согласно п.5 правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, достаточно наличия одного из квалифицирующих признаков. При наличии нескольких квалифицирующих признаков, тяжесть вреда, причиненного здоровью человека, определяется по тому признаку, который соответствует большей

степени тяжести вреда. Приказ Минздрава России 194н от 24.04.2008 г. «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека» [3]. Согласно п.6.1.28 к тяжким по опасности для жизни относятся термические или химические, или электрические, или лучевые ожоги 3-4 степени, превышающие 10% поверхности тела; ожоги 3 степени, превышающие 15% площади тела; ожоги 2 степени, превышающие 20% поверхности тела; ожоги меньшей площади, сопровождающиеся развитием ожоговой болезни; ожоги дыхательных путей с явлениями отека и сужением голо-совой щели. Согласно п.6.1.29 к тяжким по опасности для жизни относятся отморожения 3-4 степени с площадью поражения, превышающей 10% поверхности тела; отморожения 3 степени с площадью поражения, превышающей 15% поверхности тела; отморожения 2 степени с площадью поражения, превышающей 20% поверхности тела.

Степень тяжести термической травмы при проведении судебно-медицинских экспертиз у живых лиц может определяться помимо критерия опасности для жизни, по длительности расстройства здоровья, определения стойкой утраты общей и (или) профессиональной трудоспособности, а также неизгладимости рубцов, образовавшихся на месте ожогов и обморожений в области лица.

Площадь поражения имеет большое значение для установления тяжести ожоговой травмы и прогноза ее исхода. Методы для ее определения различные. Одни из них основаны на измерении площади отдельных анатомических областей (Berkow, 1924), в других учитывают абсолютную

площадь ожога и определяют ее соотношение с общей площадью поверхности тела. При методе Постникова поверхность ожога обводят на полиэтиленовой пленке, после чего высчитывают площадь на специальной миллиметровой бумаге. Рост человека находится в постоянной зависимости от площади кожного покрова, а количественный показатель роста, в среднем 150-180 см, в соотношении 1:100 совпадает с показателем площади кожного покрова, варьирующей от 15 000 до 18 000 см². В связи с этим Н.Н. Блохин (1953) предложил считать показатель роста за 1% поверхности кожного покрова человека. Для определения относительной площади ожога по этому способу необходимо измерить поверхность ожога в квадратных сантиметрах и полученную цифру разделить на показатель роста больного в сантиметрах.

Г.Д. Вилявин (1956) предложил способ графической регистрации площади ожога на специальном бланке с силуэтом тела человека. Размер двух силуэтов (передняя и задняя поверхности) 17 000 мм², что равно количеству квадратных сантиметров поверхности кожи человека ростом 170 см. Сумма заштрихованных квадратов силуэта определяет общую площадь ожоговой раны в квадратных сантиметрах. Схема Г.Д. Вилявина предназначена как для документации, так и для подсчета площади ожога и представляет собой контур передней и задней поверхности тела, при этом различные по глубине ожоги обозначаются разными цветами (I степень – желтым, II – красным, III А – синими полосками, III Б – сплошным синим, IV – черным).

Для измерения площади ожогов у детей разработаны таблицы (Lung C., Browder C., 1944; Блохин Н.Н., 1953), отражающие соотношение частей тела с учетом возрастных особенностей. На этом же принципе основано измерение площади ожога по «правилу девяток», предложенному А. Wallace (1951). В соответствии с этим правилом величина площади каждой анатомической области (в процентах) у взрослых – это число, кратное девяти: голова и шея – 9%, передняя и задняя поверхности туловища – по 18%, каждая рука – по 9%, каждая нижняя конечность – по 18%, промежность и половые органы – 1%.

Как предложено В. А. Долининым (1960), каждый сегмент составляет 1% поверхности тела. Площадь ожога можно определить, используя специальный штамп или изготовленные типографским способом скитцы, на которых изображены контуры человека (передний и задний), разделенные на сегменты. Для определения площади ожога в процентах к общей поверхности тела может быть использовано «правило ладони», данный метод был предложен в 1953 г. врачом военной медицины И.И. Глумовым и может применяться как при ограниченных, так и субтотальных ожогах. Размер ладони составляет около 1% поверхности тела человека в любом возрасте. Чаще всего данный метод применяется у детей.

В настоящее время часто пользуются формулой обозначения ожогов по Ю.Ю. Джанелидзе: в числителе дроби указывают площадь поражения в процентах (при этом в скобках – процент глубоких ожогов), а в знаменателе – степень ожога. Кроме того, перед дробью указывают этиологический фактор, а после нее – зоны поражения.

Из-за сложности контуров человеческого тела и индивидуальных особенностей человека (возраст, рост, телосложение, упитанность, короткие или длинные конечности, гипертрофия молочных желез и др.), ни один из методов измерения площади ожогов не может гарантировать стопроцентную точность [1,4,5]. Иногда целесообразно определять площадь пораженных поверхностей при комбинации методов (например, сочетание правила девяток и правило ладони).

Судебные медики, как правило, используют результаты клиницистов, которые указывают площадь ожоговых поверхностей в медицинских документах. Поэтому желательно для объективности измерять площадь ладони потерпевшего и площадь ожогов. И тогда этот метод позволит более точно определять процент поражения по сравнению с медиками, что имеет большое значение в уголовном и гражданском праве.

Исходя из сказанного выше, хотелось бы привести пример термической травмы из практической деятельности.

Предварительным следствием было установлено, что

22.01.2018 г. в дневное время около 14.30, при производстве работ на тепловом пункте проводились работы по отогреву теплотрассы, в ходе которой произошел разрыв трубопровода, и г-н Б. получил телесные повреждения в виде термического ожога кипятком обеих кистей, лица, туловища 2 и 3 степени. На экспертизу была представлена медицинская карта стационарного больного, согласно которой г-н Б. находился на лечении с 22.01.2018 по 31.01.2018 г. с диагнозом: «Термический ожог (паром, кипятком) лица, шеи, обеих предплечий, кистей 1-2-3 степени, площадью 15% от площади тела». На момент поступления в 15.40 алкоголь в крови не обнаружен. Жалобы на боли, наличие ожоговых ран на лице, красной кайме губ, шеи, обеих предплечий с переходом на кисти, боли, ощущение песка в глазах, болезненность при взгляде на свет. Из анамнеза: травма производственная за 1 ч до поступления, ожог кипятком и паром при аварии (разрыв трубы с горячей водой). В момент взрыва упал с высоты порядка 4 м. Доставлен бригадой скорой помощи, госпитализирован.

При поступлении общее состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное, контакту доступен, неповрежденные кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности, чистые. Температура тела не указана. Дыхание через нос свободное, грудная клетка симметрична, экскурсия не нарушена, тип дыхания брюшной. Голосовое дрожание нормальное. Перкуторный звук чистый, легочный. При аускультации дыхание проводится во все отделы, везикулярное, ЧДД 19/мин., побочных дыхательных шумов нет. При осмотре области сердца, периферических сосудов не изменена. Пульс 92/мин., ритм правильный. АД 120/75 мм рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот симметричный, не вздут, мягкий, при пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Мочиспускание самостоятельно, свободное, безболезненное. Локальный статус: на лице, красной кайме губ, шеи, обеих предплечьях с переходом на кисти расположены ожоговые поверхности, представленные очагами ярко-красной гиперемии и ранами, лишенными эпидермиса, бледно-розового цвета с фрагментами вскрытого эпидермального пузыря по краям. Умеренная перифокальная гиперемия. Умеренный отек. Отделяемое обильное, серозное. Площадь ожога 15% от площади тела. Склеры несколько инъекцированы, болезненность при взгляде на свет. При поступлении был выставлен диагноз: «Термический ожог (кипятком, паром) лица, красной каймы губ, шеи, обеих предплечий, обеих кистей 1-2-3 ст., площадью 15% от площади тела. Ожог верхних дыхательных путей? Ожоговый шок». Выполнена обработка ожоговых поверхностей растворами перекиси водорода 3%, фрагментов отслоенного эпидермиса, повязка с раствором Бетадина.

При осмотре 23.01.2018г. общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Жалобы на умеренные боли, дискомфорт в области ожоговых ран. Поврежденные кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные, чистые. Температура тела норма. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, ЧДД 19/мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Шумов нет. ЧСС 85/мин., АД 120/80 мм рт.ст. Живот симметричный, не вздут, мягкий, при пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Стул и мочеиспускание не нарушены. Диурез достаточный. Локально: повязки незначительно пропитаны серозным отделяемым, лежат хорошо. Согласно дневниковым записям температура тела была норма.

При осмотре 31.01.2018 г. общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Жалобы на дискомфорт в области ожоговых ран. Поврежденные кожные покровы физиологической окраски, умеренно влажные, чистые. Температура тела норма, в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, ЧДД 20/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, ЧСС 80/мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот симметричный, не вздут, мягкий, при пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Стул и мочеиспускание не нарушены. Диурез достаточный. На повязке остаточные раны эпителизировались. Отек мягких тканей купирован. Отделяемого нет. Выписывается под наблюдение хирурга

в поликлинике по месту жительства. Согласно анализу медицинской карты стационарного больного объективных данных, подтверждающих ожоговую болезнь (ожоговый шок), а также ожог дыхательных путей не было. Был сделан запрос следователю о необходимости предоставления медицинских документов с данными о дальнейшем лечении у хирурга после выписки из стационара. Несмотря на сделанный запрос, на 05.04.2018 г. медицинские документы с данными дальнейшего обследования и лечения у хирурга следователем на экспертизу представлены не были, поэтому возникли трудности в определении степени тяжести причиненного вреда здоровью, так как был не ясен исход данной травмы. В выводах заключения была сделана запись о том, что, высказаться о степени тяжести причиненного вреда здоровью, возможно, будет после предоставления медицинских документов с данными о дальнейшем обследовании и лечении у хирурга и предоставлении потерпевшего для осмотра в ИОБСМЭ для определения площади рубцов, образовавшихся на месте ожоговых поверхностей, и решения вопроса об изгладимости рубцов (если они имелись) на лице.

Так как степень тяжести при проведении первичной экспертизы у г-н Б. не была установлена, то в июле 2018 г. следователем было вынесено постановление о назначении дополнительной судебно-медицинской экспертизы и была представлена медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Согласно анализу которой, г-н Б. находился на лечении у хирурга с 01.02.2018 г. Обратился с жалобами на ноющие боли в левой кисти. Объективно: кожные покровы чистые, органы движения без особенностей, суставы не изменены, язык влажный, живот мягкий, при пальпации безболезненный. На правом предплечье рана диаметром 5 см с подсохшей коркой, на левой кисти диаметром 5 см, гранулирует. Диагноз: «Термический ожог лица, шеи, обоих предплечий, кистей 1-2-3 степени площадью 15% от площади тела». При осмотре хирургом 02.02.2018 г. жалобы на боли в области раны. Объективно: общее состояние удовлетворительное, живот мягкий, безболезненный. Локально: на правом предплечье повязка прилипла, рана диаметром 5 см, скудное серозно-геморрагическое отделяемое. Движения в предплечье, кисти болезненные. Диагноз: «Инфицированный термический ожог лица, шеи, обеих предплечий, кистей 1-2-3 степени площадью 15% от площади тела». Регулярно наблюдался у врача-хирурга. При осмотре 09.02.2018 г. по ране динамика положительная, уменьшается, диаметром 4 см, грануляции, отека предплечья нет. При осмотре хирургом 12.02.2018 г. жалобы на тянущие боли в правой кисти. Кожные покровы чистые, верхние конечности и нижние конечности без особенностей, суставы не изменены, язык чистый, влажный, живот мягкий, при пальпации безболезненный. Локально: рана на правом лучезапястном суставе 3 см, уменьшилась, гранулирующая. Рекомендовано продолжить лечение. На лечении находился по 16.02.2018 г. Осмотрен хирургом. Жалоб нет. Кожные покровы чистые, лимфатические узлы не увеличены, верхние и нижние конечности без особенностей, суставы не изменены, язык влажный, живот мягкий, при пальпации безболезненный. Эпителизация ран лица, шеи, левой кисти. Диагноз: «Термический ожог лица, шеи, предплечий, кистей 1-3 степени». Выписан к труду с 17.02.2018 г. Другие медицинские документы на экспертизу не представлены.

Г-н Б. был вызван для осмотра в ИОБСМЭ. 07.08.2018г. г-н Б. был осмотрен в ИОБСМЭ. На момент осмотра жалоб не предъявляет. Объективно: в области нижнего века правого глаза имеется участок пигментации кожных покровов неопределенной формы, светло-коричневого цвета, размером 2х1 см. В левой скуловой области имеется подобный же участок пигментации кожных покровов на участке 1,5х1 см. Рубцовых изменений на лице и шее нет. На передней поверхности левого лучезапястного сустава имеется рубец неопределенной формы, бледно-розового цвета, размером 5х1 см, не спаянный с окружающими тканями, мягкий при пальпации. На задней поверхности правого предплечья в верхней трети имеется участок пигментации кожных покровов неопределенной формы, размером 2х2,5 см, светло-коричневого цвета. Площадь ожогов опре-

делялась с помощью метода ладони, для удобства измерения был вырезан из плотной бумаги шаблон ладони потерпевшего (в общей сложности площадь рубцов, образовавшихся на месте ожоговых поверхностей, составила менее 2-х процентов от общей площади тела). Окончательные выводы были сделаны на основании анализа медицинских документов и данных осмотра в ИОБСМЭ. У г-н Б. имелось повреждение в виде термического ожога лица, шеи, предплечий, кистей рук 1-2-3 степени, общей площадью 15% от площади тела, которое было оценено, как причинившее СРЕДНЕЙ тяжести вред здоровью по признаку длительного расстройства здоровья сроком свыше 3-х недель. Диагноз: «Ожоговый шок. Ожог верхних дыхательных путей» объективными данными в мед. документах не подтверждался, а поэтому судебно-медицинской оценке не подлежал, как необоснованный, кроме того рубцовых изменений в области лица у потерпевшего не было.

Так же, нами был проведен анализ термической травмы по архивным материалам отдела судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц ИОБСМЭ.

За период времени с 2012 по 2016 г. в отделе судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц ИОБСМЭ всего было выполнено 48470 экспертиз. Данные приводятся в таблице 1.

Таблица 1

Год	Количество экспертиз	Количество экспертиз по поводу термической травмы	Процентное соотношение
2012	11110	25	0,2%
2013	10453	32	0,3%
2014	10175	41	0,4%
2015	8321	33	0,4%
2016	8411	24	0,3%

Чаще всего степень тяжести причиненного вреда здоровью определялась по двум критериям: длительность расстройства здоровья и опасность для жизни.

Основные трудности, с которыми сталкивались врачи судебно-медицинские эксперты при определении степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека это:

- неполное описание изменений кожных покровов и мягких тканей в мед. документах. Например, был выставлен диагноз: «Термический ожог 1,2,3 степени лица площадью 15% от всей поверхности тела» без четкого разграничения, какую конкретно площадь и локализацию занимает ожоговая поверхность 1, 2 и 3 степени;

- непредоставление сотрудниками правоохранительных органов медицинских документов в полном объеме, когда граждане были выписаны из стационаров на стадии неполного заживления и отсутствовали сведения об исходе, формальный подход сотрудников правоохранительных органов к производству судебно-медицинской экспертизы – указание в постановлении или определении о назначении судебно-медицинской экспертизы на необходимость проведения экспертизы по представленным мед. документам, что не позволяет определить степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, по признаку длительности расстройства здоровья при отсутствии признаков опасности для жизни. Также не предоставление потерпевших для осмотра в отдел судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц, что не позволяло установить степень тяжести по исходу, а именно определить стойкую утрату общей (или) профессиональной трудоспособности по площади рубцов, образовавшихся на месте термических ожогов и обморожений, наличие контрактур, изгладимости рубцов на лице.

Сопоставляя полученные результаты с данными, указанными в представленных медицинских документах, также иногда выявлялись расхождения в количественных показателях, что имеет существенное значение для объективного обоснования экспертного вывода о степени причиненного вреда здоровью человека при термической травме.

Анализ архивного материала по поводу обоснования конкретных выводов о степени причиненного вреда здоровью при термической травме показал, что в абсолютном большинстве случаев выводы экспертиз полностью удо-

ветворяли требованиям правоохранительных органов. Лишь в единичных случаях возникала необходимость проведения повторных судебно-медицинских экспертиз по постановлению органов следствия и суда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную от-

ветственность 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: 20.09.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матышев А.А. Судебная медицина. СПб., 1998. 184 с.
2. Постановление правительства Российской Федерации от 17.08.2007 г. №522 «Об утверждении правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».
3. Приказ 194н от 24.04.2008 г. «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека».
4. Хохлов В.В., Кузнецов Л.Е. Судебная медицина: руководство. Смоленск, 1998. 345 с.
5. Шапошников Ю.Г. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1997. Т. 1. С.316-319.

REFERENCES

1. Matyshev A.A. Forensic Medicine. St. Petersburg, 1998. 184 p. (in Russian)
2. Decree of the Government of the Russian Federation of August 17, 2007, No. 522 "On approval of the rules for determining the degree of severity of harm caused to human health". (in Russian)
3. Order 194n of April 24, 2008 «On the approval of medical criteria for determining the severity of harm caused to human health». (in Russian)
4. Khokhlov V.V., Kuznetsov L.E. Forensic medicine: a guide. Smolensk, 1998. 345 p. (in Russian)
5. Shaposhnikov Yu.G. Traumatology and orthopedics: A guide for doctors. Moscow: Medicine, 1997. Vol. 1. P.316-319. (in Russian)

Информация об авторах:

Исаев Юрий Сергеевич – профессор кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д.3; Пругло Ольга Анатольевна – заведующая отделом судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц ГБУЗ ИОБСМЭ, 664004 г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 16, e-mail: olamail@list.ru; Пузова Анна Ивановна – врач судебно-медицинский эксперт отдела судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц ГБУЗ ИОБСМЭ, 664004 г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 16; Корнеев Александр Андреевич – врач судебно-медицинский эксперт отдела судебно-медицинской экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц ГБУЗ ИОБСМЭ, 664004 г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 16, e-mail: alexandercorneew@yandex.ru; Малеванная Ольга Владимировна – врач судебно-медицинский эксперт Черемховского судебно-медицинского отделения, 665401, г. Черемхово, ул. Цесовская, 19, e-mail: olga_malevannaya2010@mail.ru.

Information About the Authors:

Isaev Yury S. – Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1; Pruglo Olga A. – Manager of the Department of Forensic Medical Examination of Victims, Accused and Other Persons State Budget Institution of Health Irkutsk Regional Bureau of forensic medical examination, 664004 Irkutsk, Suhe-Bator, st., 16, e-mail: olamail@list.ru; Puzova Anna I. – forensic expert of the department of forensic examination of victims, defendants and other persons State Budget Institution of Health Irkutsk Regional Bureau of forensic medical examination, 664004 Irkutsk, Suhe-Bator, st., 16; Korneev Alexander A. – forensic expert of the department of forensic examination of victims, defendants and other persons State Budget Institution of Health Irkutsk Regional Bureau of forensic medical examination, 664004 Irkutsk, Suhe-Bator, st., 16, e-mail: alexandercorneew@yandex.ru; Malevannaya Olga V. – forensic expert of the forensic medical department Cheremkho city, 665401, Cheremkhovo, Tsesovskaya, st., 19, e-mail: olga_malevannaya2010@mail.ru.

© ИМАМВЕРДИЕВ С.Б., ТАЛЫБОВ Т.А. – 2018
УДК 616.613-089.8-005.4

АНТИИШЕМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ПРИ ОТКРЫТЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ КОРАЛЛОВИДНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Имамвердиев С.Б., Талыбов Т.А.

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. Цель работы: изучение результатов открытых операций у больных с коралловидным нефролитиазом (КН), проводимых с пережатием почечной артерии на фоне антиишемической защиты почки. **Методы.** В период с 2005 по 2017 г. нами прооперированы 2050 больных с камнями почек. Из них 730 (35,6%) были с КН 480 (65,7%) больных были с односторонним, 250(34,2%) – с двусторонними коралловидными камнями. Больные КН были в возрасте от 4 до 76 лет (средний возраст 49 лет). Всего мужчин было 351 (48,0%), женщин – 379 (51,9%). Для удаления камней широко применяли как пиелотомию, так и нефротомические разрезы. Одним из основных моментов является обеспечение минимальной потери крови. Для предохранения почки от ишемического повреждения, при интраоперационном пережатии почечной артерии, мы успешно применяем фуросемид и верапамил в дозах 3 мг/кг и 0,2 мг/кг и эмоксипин (1 мг/кг) соответственно вводятся за 15 минут до пережатия *a. renalis* и сразу же после восстановления почечного кровотока. Также эти препараты в тех же дозах вводятся больному в течение 5 послеоперационных дней, для создания улучшения функции почки. **Результаты.** У 730 больных КН проведены 1065 операций (справа 564, слева 501). 184 (25,2%) больным операция выполнялась с пережатием почечной операции. Почечная артерия пережималась справа у 80 (10,9%), слева – у 104 (14,2%) больных. Характер операций были такие: субкортикальная задняя пиелолитотомия выполнена справа у 35 (4,7%), слева – у 60 (8,2%). Нефролитотомия выполнена справа у 45 (6,1%), слева – у 60 (8,2%) больных. Медиана времени пережатия *a. renalis* определена в 16,5 (5-50) мин. Медианы продолжительности операции составляла 2,6 (1,5-6) ч, потери крови – 110 (50-300) мл. **Вывод.** Открытое хирургическое лечение с соблюдением антиишемической защиты при КН создает условия для безопасной и тщательной ревизии почки для удаления камней.

Ключевые слова: коралловидный нефролитиаз; задняя субкортикальная пиелолитотомия; нефролитотомия; пережатия почечной артерии.

ANTI-ISCHEMIC PROTECTION IN OPEN OPERATIONS FOR CORAL-LIKE AND MULTIPLE NEPHROLITHIASIS

Imamverdiyev S. B., Talybov T. A.
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. Objective: to study the results of open surgery in patients with coral nephrolithiasis (CN) carried out by clamping the renal artery on the background of anti-ischemic protection of the kidneys. **Methods.** In the period from 2005 to 2017 2050 patients with kidney stones were operated. Of these, 730 (35,6%) were with CN 480 (65,7%) patients with unilateral, 250 (34,2%) patients with bilateral coral stones. Patients with CN were aged from 4 to 76 years (average age 49 years). In total, there were 351 men (48,0%), 379 women (51,9%). To remove stones we widely used both pelotonia and nephrotomix cuts. One of the main points is to be ensure in minimum blood loss. For protection of kidney from ischemic injury, in intraoperative clamping of the renal artery, we have successfully used furosemide and verapamil in doses of 3 mg/kg and 0,2 mg/kg and emoxipin (1 mg/kg), respectively, are introduced 15 minutes prior to cross-clamping *a. renalis* immediately after recovery of renal blood flow. Also, these drugs in the same doses are administered to the patient within 5 postoperative days, to create an improvement in kidney function. **Results.** In 730 KN patients 1065 operations were conducted (564 on the right, 501 on the left). In 184 (25,2%) patients the operation was performed by clamping the renal operation. Renal artery was squeezed on the right in 80 (10,9%), on the left – in 104 (14,2%) patients. The nature of the operations was: subcortical rear pyelolithotomy done on the right in 35 (4,7%) and, on the left – in 60 (8,2%). Nephrolithotomy was performed on the right in 45 (6,1 percent), on the left – in 60 (8,2%) of patients. The time of renal artery compression was on average 16,5 (5-50) minutes. The average duration of surgery was 2,6 (1,5-6) hours, blood loss 110 (50-300) ml. **Conclusion.** Open surgical treatment in compliance with the anti-ischemic protection in CN creates conditions for safe and thorough revision of the kidney to remove stones.

Key words: coral nephrolithiasis; staghorn nephrolithiasis; rear subcortical pyelolithotomy; nephrolithotomy; clamping the renal artery.

Коралловидный нефролитиаз (КН) является тяжелой формой мочекаменной болезни (МКБ). В структуре МКБ частота встречаемости КН составляет 3-30%, а в структуре всех урологических заболеваний – 6-7% [6,8]. Появление новых методов лечения МКБ внесли определенные изменения в этот процесс и в последнее десятилетие все больше и больше сторонников малоинвазивных способов лечения [7,9]. Однако, когда большие коралловидные камни (КК) заполняют лоханку, все группы чашечек и в тоже время, имея узкую шейку сообщения с лоханкой, достигают в чашечках сравнительно больших размеров, несомненно, открытое вмешательство имеет свои преимущества. При КК III-степени опорожнение чашечек существенно нарушается, содержимое их нагнаивается. В практике многократно мы убеждались в том, что после извлечения КК из чашечек выделяется густой гной [4]. Перкутанная нефролитолапаксия (ПKNЛЛ) просто невозможна, ибо ликвидация гнойно-воспалительных изменений без извлечения КК просто невозможна или же риск ПKNЛЛ может осложниться сепсисом.

Цель работы. Изучение результатов открытых операций у больных с КН, проводимых с пережатием почечной артерии на фоне антиишемической защиты почки.

Материалы и методы

В период с 2005 по 2017 г. нами оперированы 2050 больных с камнями почек. Из них 730 (35,6%) были с КН, (480 (65,7%) больных были с односторонним, 250 (34,2%) – с двусторонними коралловидными камнями. Больные КН были в возрасте от 4 до 76 лет (медиана возраста 49 лет). Всего мужчин было 351 (48,0%), женщин – 379 (51,9%). Из наблюдаемых у 440 (60,2%) из 730 больных КК сочетались с множественными камнями, а у остальных 290 (39,8%) больных были только КК.

Обследование больных проводилось по общепринятой тактике и включало общий анализ крови и мочи, ультразвуковое и рентгенологическое исследование, а для определения стадии ХПН выполняли пробу Реберга-Тареева. В тех случаях, когда имеются противопоказания экскреторная урография (ЭУ), спиральная КТ является методом выбора для диагностики. До операции всем больным было проведено интенсивное консервативное лечение.

Для удаления камней мы широко применяли как пелотомию, так и нефротомические разрезы. Здесь, одним из основных моментов является обеспечение минимальной потери крови. Поэтому во время операции, временная ишемия почки в связи с пережатием ее сосудов и ее противоишемическая защита имеет важное значение. Перекрытие почечного кровотока на период вмешательства устраняет угрозу кровотечения, хотя и сопряжено с ишемией почки. Ишемическое повреждение органа представляет собой каскадный процесс, глубоко затрагивающий все структуры клетки. Существующие способы борьбы с ишемическим стрессом позволяют лишь частично обезопасить почку от изменений, происходящих в ней во

время ишемии и в период ее реперфузии. Однако, предотвратить последствия основных этапов ишемического повреждения органа является доступной реальностью. В практической оперативной урологии для решения этой проблемы нашли свое применение два способа: локальная гипотермия почки и ее фармакологическая защита. Не секрет, что при использовании метода локальной гипотермии, одним из главных условий успеха является предварительное введение маннитола (12,5-25 г), который снижает степень внутриклеточной кристаллизации во время гипотермии и предотвращает внутриклеточный отек. Таким образом, этот способ, кроме громоздкости и технической сложности, нуждается еще в дополнительном введении препарата (маннитол), обладающего антиишемическими свойствами [5,10].

Фармакологический же способ, благодаря своей простоте, доступности и эффективности, не требующий проведения технически сложных манипуляций, более привлекателен в целях защиты почки от ишемии.

Уже более 25 лет при оперативных вмешательствах на почке, проходящих с перекрытием почечного кровотока, в этом качестве мы успешно применяем фуросемид [1]. Действуя со стороны просвета канальца, он селективно подавляет систему сочетанного транспорта натрия в клетках канальцевого эпителия. Это ведет к уменьшению количества потребляемой энергии и накоплению АТФ в клетках, в результате чего возрастает резистентность почечной ткани к гипоксии. Фуросемид также увеличивает почечный кровоток, вызывает перераспределение крови в корковом слое почки, способствует гипокоагуляции.

Вместе с тем, принимая во внимание существенную роль «кальциевого парадокса» и феномена «no-reflow» в развитии выраженных постишемических расстройств, мы уже более 25 лет, в комплексе с фуросемидом, используем блокатор кальциевых каналов – верапамил. Блокаторы кальциевых каналов, в частности верапамил, стабилизируя мембраны, защищают клетку от аккумуляции кальция, предотвращают развитие постишемического артериального спазма. Проводимые в последние годы многочисленные исследования показали, что в ишемическом повреждении органа, наряду с нарушением ионного баланса клетки, большую роль играет процесс активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Значимо доказано резкое повышение содержания продуктов ПОЛ в реперфузионном периоде в крови ишемизированного органа. Активизация ПОЛ приводит к тяжелому повреждению мембран и энергетики клетки с нарушением ее жизнедеятельности. Руководствуясь вышеизложенным, мы экспериментально исследовали и внедрили в клиническую практику препарат антиоксидантного действия для комплексного введения с фуросемидом и верапамилом в борьбе с ишемическим и операционным стрессом почки. В этом качестве лишь пригоден препарат, который можно было бы вводить непосредственно в кровяное русло как на операционном столе, так и в ближайшем послеоперационном периоде. Несомненно, наряду с антиоксидант-

ным эффектом, он должен обладать и другими свойствами, полезными в борьбе с ишемическим повреждением почки. Этим препаратом стал эмоксипин [3,4]. Для предохранения почки от ишемического повреждения, при интраоперационном пережатии почечной артерии, фуросемид и верапамил в дозах 3 мг/кг и 0,2 мг/кг и эмоксипин

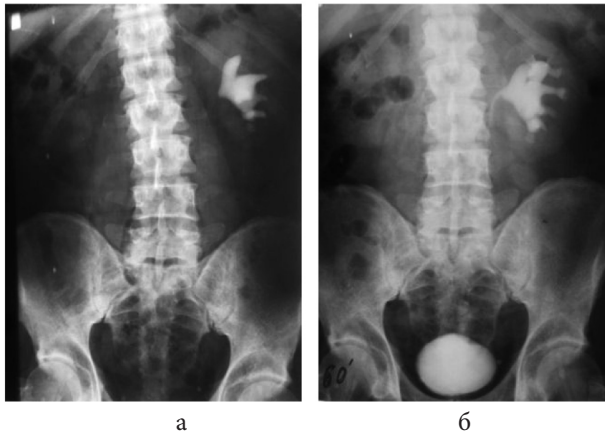


Рис. 1. Больной С.С. а – обзорная урограмма, б – экскреторная урограмма на 60 минуте.

(1 мг/кг) соответственно вводятся за 15 минут до пережатия *a. renalis* и сразу же после восстановления почечного кровотока. Также эти препараты в тех же дозах вводятся больному в течение 5 послеоперационных дней для создания улучшенной функции почки. В последние годы для антиишемической защиты почки мы экспериментально исследовали эффективность и клиническое применение перфторана [2].

Приводим наблюдение успешного вмешательства у больного с КН.

Больной С.С., мужчина 57 лет, поступил в клинику 05.12.2012 г. с болями в области поясницы и общую слабость. Клинический диагноз: «Мочекаменная болезнь: коралловидный камень левой почки. Гидронефроз слева. Хроническая почечная недостаточность (в стадии компенсации)».

Лабораторные исследования. Общий анализ крови: Hb 106 г/л, Эр. $3,6 \times 10^{12}/л$, лейкоц. $9,5 \times 10^9/л$, СОЭ 25 мм/ч. Общий анализ мочи: реакция кислая, относительная плотность 1006, белок 0,5 г/л, лейкоциты сплошь покрывают поле зрения. Проба Зимницкого дает относительную плотность мочи 1010-1015. Биохимический анализ крови: остаточный азот 20 ммоль/л, мочевина 8,1 ммоль/л, креатинин 180 мкмоль/л.

УЗИ. Размеры правой почки 11,8x5,9 см, толщина паренхимы 1,5 см. Размеры левой почки 12,8 x 6,1 см, толщина паренхимы 1,4 см, выявляется коралловидный камень размерами 3,5x3,2x1,2x1 см.

На обзорной урограмме в проекции левой почки на уровне позвонков L_{1-III} определяется тень коралловидного камня (рис. 1а). На экскреторной урограмме на 60-й минуте функция обеих почек удовлетворительная, коралловидный камень целиком заполняет ЧЛС левой почки.

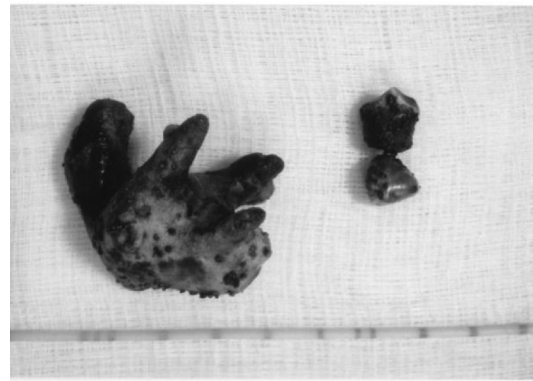


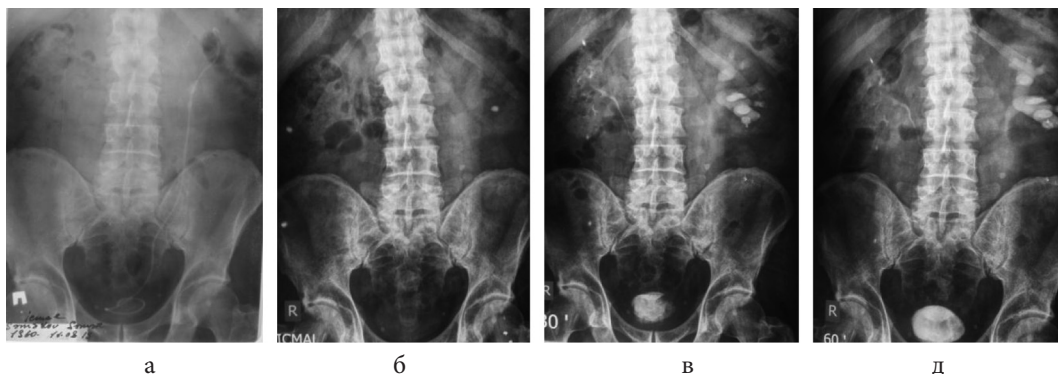
Рис. 2. Удаленные камни.

06.12.2012 г. больному под интубационной анестезией была выполнена операция «Задняя субкортикальная пиелолитотомия слева. Внутреннее стентирование почки». Во время операции установлено. Что имеются выраженные рубцовые изменения: почка на всем протяжении сращена с рубцовоизмененной паранефральной клетчаткой в результате чего лоханка приняла внутрпочечное положение. Почка была очень напряжена. В основном острым путем почка мобилизована, выделена почечная артерия. Задняя стенка лоханки выше ЛМС субкортикально мобилизована на протяжении 3 см в длину и в 2,5 см в ширину. Косоперечным разрезом на 2 см выше лоханка вскрыта.

Здесь обнаружилось, что конец камня вколочен в сегмент. Для удаления камня, дабы не повредить сегмент сначала пережать почечную артерию. Напряженность почки значительно уменьшилась. Конец камня был вколочен и ЛМС. Для исключения повреждения сегмента КК прижат по возможности внутрь почки, что позволило вывести конец камня в рану. После этого удален основной большой КК (рис. 2). Удаленный камень: КК имеет 4 ветви, темного цвета, размерами 6,0x4,0 см. Далее из почки были удалены еще два мелких камня размерами по 1,0x0,8 см.

Время пережатия почечной артерии составило 11 минут. Разрез лоханки был ушит кетгутум 3/0 на атрауматической игле. Ни во время, ни после операции не наблюдалось кровотечения. В течение 5 послеоперационных дней мы проводили антиишемическую защиту почки по описанному выше способу. Больной на 12-е сутки был выписан из стационара в хорошем состоянии. Больному после удаления стента произведена ЭУ (рис. 3). Через 8 месяцев после операции. На УЗИ и на обзорном снимке камней не было. Экскреторная функция почки была адекватной, слева по сравнению с правой стороной отмечалось незначительное расширение ЧЛС.

У 730 больных КН проведены 1065 операций (справа – 564, слева – 501). 184 (25,2%) больным операция выполнялась с пережатием почечной операции. Почечная артерия пережималась справа у 80 (10,9%), слева – у 104 (14,2%) больных. Характер операций был такой: субкортикальная задняя пиелолитотомия выполнена справа у 35 (4,7%), слева – у 60 (8,2%). Нефролитотомия выполнена справа у 45 (6,1%), слева – у 60 (8,2%) больных. Время пережатия по-



Примечания: а, б – обзорная урограмма; в, д – экскреторная урограмма на 30 и 60-й минуте.

Рис. 3. Экскреторная урография больного С.С. через 8 месяцев после операции.

чечной артерии было в среднем 16,5 (5-50) минут. Средняя продолжительность операции составляла 2,6 (1,5-6) часов, потеря крови – 110 (50-300) мл.

Операции завершились наложением нефростомы справа у 116 (15,8%), слева у 93 (12,7%), пиелостомы справа у 46 (6,3%), слева у 31 (4,2%) больных, внутри почечным стентированием справа у 181 (24,7%), слева у 167 (22,8%) больных, внутри почечным стентированием и нефростомы справа у 29 (3,9%), слева у 6 (0,8%) больных. У 210 (28,7%) больных в конце операции произведена нефропексия. Из них у 78 (10,6%) по поводу сопутствовавшего нефроптоза, у 132 (18,0%) по поводу вынужденной мобилизации почки во время операции.

У 40 (5,4%) больных проведена нефрэктомия. 14 (1,9%) больным до операции было перелито 500 мл крови в связи с анемией (Hb – 75 г/л). В 40 (5,4%) случаях наблюдалось обострение хронического пиелонефрита, в 25 (3,4%) – хронической почечной недостаточности, в 25 (3,4%) – нагноение раны.

При повторном рентгенологическом и ультразвуковом исследовании перед выпиской из стационара у 175 (23,9%) больных выявлены резидуальные камни. Наблюдения в течение 1-10 лет оперированных больных у 238 (32,6%) выявили рецидивный камень. В этих случаях для лечения мелких камней в основном применяли ДУВЛ. Из них у 100 (13,6%) больных произведена повторная операция.

В последние годы наблюдается тенденция предпочтения какому-либо виду-способу лечения при КН без объективных причин. Принципы современного лечения КН требуют от урологов проведения малотравматичной, органосохраняющей, операции с минимальной кровопотерей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Имамвердиев С.Б. Оперативное лечение кораллоидного и множественного нефролитиаза. Баку, 1993. 107 с.
2. Имамвердиев С.Б., Годжаев М.А., Талыбов Т.А., др. Перфторан как метод выбора антиишемической защиты почки. Экспериментальное исследование // Здоровье мужчины. 2011. №4. С.148-150.
3. Имамвердиев С.Б., Мамедов Р.Н. Эмоксипин в комплексной фармакологической защите почки от ишемического и операционного стресса // Урология. 2003. №5. С.40-42.
4. Имамвердиев С.Б., Талыбов Т.А. Место открытых операций в лечении кораллоидного и множественного нефролитиаза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. №12. С.51-61.
5. Кирпатовский В.И., Надточий О.Н., Сыромятникова Е.В. Возможности prolongации допустимых сроков ишемии почки при использовании разных вариантов противоишемической защиты // Урология. 2003. №3. С.7-10.
6. Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. М., 2009. 636 с.
7. Насиров Ф.Р., Мирхамидов Д.Х., Гиясов Ш.И. и др. Оценка эффективности применения стандартной перкутанной нефролитотрипсии при кораллоидном множественном нефролитиазе // Урология. 2015. №1. С.66-69.
8. Оношко В.Ф., Зеленкова С.В., Сысин С.А., Шаров В.Н. К вопросу о кораллоидном нефролитиазе // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 116. №1. С.9-12.
9. de la Rosette J., Assimos D., Desai M., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients // J. Endourol. 2011. Vol. 25. №1. P.11-17.
10. Glaumann B. Effect of mannitol, dextran (macrodex), allopurinol, and methylprednisolone on the morphology of the proximal tubule of the rat kidney made ischemic in vivo // Virchows Arch B Cell Pathol. 1977. Vol. 23. №4. P.297-323.

После хирургического лечения КН могут наблюдаться различные осложнения в виде хронического пиелонефрита, тотальной гематурии, образования рецидивных камней. Несмотря на эти осложнения, открытое хирургическое лечение с соблюдением антиишемической защиты при КН создает условия для безопасной и тщательной ревизии почки для удаления камней.

Оснащение операционной аппаратурой по контролю удаляемых камней может свести количество резидуальных камней до минимума. Таким образом, правильная клиническая оценка, предоперационная подготовка, выбор рациональной хирургической тактики, высокий профессиональный уровень уролога позволяет оптимистично рассматривать роль открытых операций при КН.

Таким образом, открытое хирургическое лечение с соблюдением антиишемической защиты при КН создает условия для безопасной и тщательной ревизии почки для удаления камней.

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: 24.09.2018 г.

REFERENCES

1. Imamverdiev S.B. Surgical treatment of coral and multiple nephrolithiasis. Baku, 1993. 107 p. (in Russian)
2. Imamverdiev S.B., Godzhaev M.A., Talybov T.A., et al. Perfloran as a method for choosing anti-ischemic kidney protection. Experimental study // Zdorovye muzhchiny. 2011. №4. P.148-150. (in Russian)
3. Imamverdiev S.B., Mamedov R.N. Emoxipin in complex pharmacological protection of ischemic and operational stress // Urologija. 2003. №5. P.40-42. (in Russian)
4. Imamverdiev S.B., Talybov T.A. Place of open surgery in the treatment of coral and multiple nephrolithiasis // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovani. 2012. №12. P.51-61. (in Russian)
5. Kirpatovskij V.I., Nadtochij O.N., Syromyatnikova E.V. Possibilities of prolongation of the admissible terms of kidney ischemia with the use of different variants of anti-ischemic protection // Urologija. 2003. №3. P.7-10. (in Russian)
6. Lopatkin N.A. Urologija. Nacional'noe rukovodstvo. Moscow, 2009. 636 p. (in Russian)
7. Nasirov F.R., Mirhamidov D.H., Gijasov Sh.I., et al. Evaluation of the effectiveness of the use of standard percutaneous nephrolithotripsy in coral-shaped multiple nephrolithiasis // Urologija. 2015. №1. P.66-69. (in Russian)
8. Onopko V.F., Zelenkova S.V., Sysin S.A., Sharov V.N. To the problem of coral nephrolithiasis // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). 2013. Vol. 116. №1. P.9-12. (in Russian)
9. de la Rosette J., Assimos D., Desai M., et al. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients // J. Endourol. 2011. Vol. 25. №1. P.11-17.
10. Glaumann B. Effect of mannitol, dextran (macrodex), allopurinol, and methylprednisolone on the morphology of the proximal tubule of the rat kidney made ischemic in vivo // Virchows Arch B Cell Pathol. 1977. Vol. 23. №4. P.297-323.

Информация об авторах:

Имамвердиев Судеиф Башироглы – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан, e-mail: lyuba.nauchnaya@yandex.ru; Талыбов Талыб Атлы оглы – сотрудник, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан, e-mail: lyuba.nauchnaya@yandex.ru.

Information About the Authors:

Imamverdiyev Sudeif Bashiroglu – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, e-mail: lyuba.nauchnaya@yandex.ru; Talibov Talib Ataly oglu – employee, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, e-mail: lyuba.nauchnaya@yandex.ru.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВА О.А., ВАСИЛЬЕВА Л.С., ИВАНОВА Л.А., КРАЙНОВА Л.А., КОЛЕСНИКОВА О.В. – 2018
УДК: 611.018: 378.661(571.53) (091)

100 ЛЕТ КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЭМБРИОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК)

Изатулин В.Г., Макарова О.А., Васильева Л.С., Иванова Л.А., Крайнова Л.А., Колесникова О.В.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В статье кратко, на основании исторических материалов, изложены этапы организации, становления и деятельность кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии Иркутского государственного медицинского университета. Особое внимание уделено важнейшим вехам развития кафедры и персоналиям, принимавшим участие в организации и развитии образовательного процесса на кафедре.

Ключевые слова: кафедра гистологии; медицинский университет; Иркутск.

100 YEARS OF THE DEPARTMENT OF HISTOLOGY, EMBRYOLOGY, CYTOLOGY OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (HISTORICAL SKETCH)

Izatulyn V.G., Makarova O.A., Vasilyeva L.S., Ivanova L.A., Kraynova L.A., Kolesnikova O.V.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The article describes briefly on the basis of historical materials the stages of organization, formation and activity of the Histology Department of Irkutsk State Medical University. Particular attention is paid to the most important milestones of the development of the department and the personalities who participated in the organization and development of the educational process at the Histology Department.

Key words: Histology Department; Irkutsk State Medical University; Irkutsk.

Кафедра гистологии и эмбриологии человека была организована 1 июля 1919 года в составе физико-математического факультета открывающегося Иркутского университета. Организация её началась с приездом в г. Иркутск Сергея Игнатьевича Тимофеева, который и стал первым её руководителем (рис. 1).

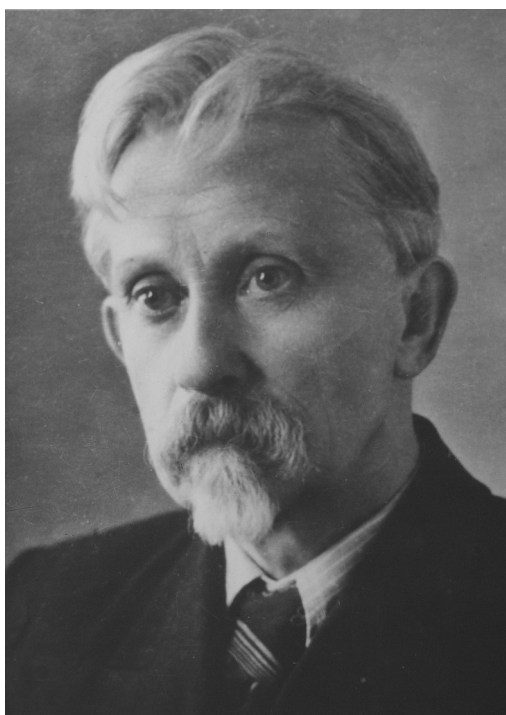


Рис. 1. Первый руководитель кафедры гистологии С.И. Тимофеев.

Как и все подразделения университета, в период своей организации, кафедра испытывала большие материальные и кадровые трудности. Оказать посильную помощь в решении этих вопросов откликнулись местные организации и городское Общество Врачей в лице заведующего химико-бактериологической лаборатории доктора О.И. Бронштейна. Лаборатория предоставила кафедре рабочий стол, часть комнаты и выделила из своего штата врача А.М. Ушакову и одного из опытных лаборантов М.И. Гамова.

Организация кафедры, как и всего университета, совпала с тяжелым и сложным периодом истории нашей страны – гражданской войной. Власть в Иркутске периодически переходит из рук в руки. В городе царит разруха, голод, тяжелое материальное положение. И, тем не менее, в этой сложной обстановке профессор С.И. Тимофеев приступает к подготовке учебного курса гистологии и эмбриологии.

Особые трудности возникли при изготовлении микропрепаратов и таблиц для учебного процесса. Не хватало гистологического оборудования, отсутствовали красители. Реактивы для изготовления учебных микропрепаратов собирали из лабораторий города, аптечных складов и больниц. Ещё сложнее ситуация сложилась с обеспечением кафедры микроскопами. Их собирали со всего города. Часть из них была приобретена у частных лиц, различных организаций, военных ведомств или была передана ими кафедре во временное пользование (рис. 2). Но, несмотря на все организационные трудности, крайний дефицит отведённого на это времени, и благодаря энергичной работе небольшого коллектива был выполнен необходимый объем работ, и с октября 1919 года кафедра приступила к учебному процессу.

В первые годы работы кафедры чрезвычайно остро стоял вопрос с обеспечением студентов учебной литературой. Учебников по гистологии было крайне мало, да и не всегда они соответствовали необходимым требованиям. В преодолении этих трудностей неоценимую

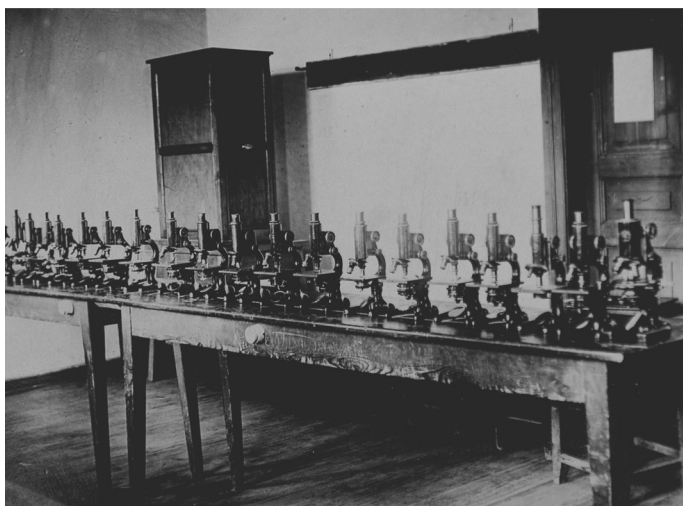


Рис. 2. Первые микроскопы кафедры.

помощь оказывали студенты, которые активно включились в работу и поиск всего необходимого для обеспечения учебного процесса на кафедре и изготовление учебных таблиц.

К 1922-1923 годам кафедра организационно окрепла, учебный процесс был запущен в полном объеме, что позволило сотрудникам кафедры приступить к выполнению научных исследований.

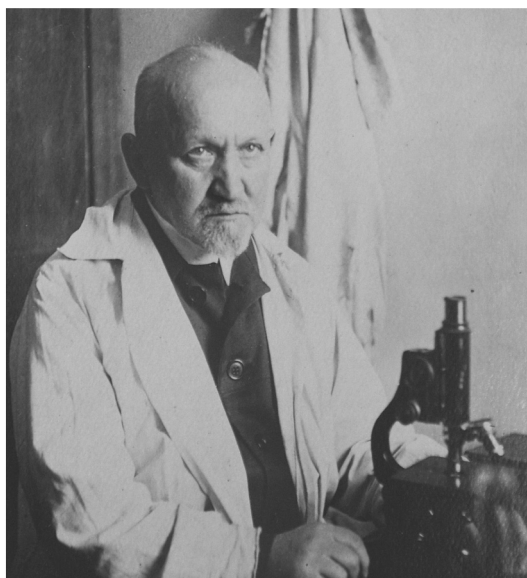


Рис. 3. Профессор З.Г. Франк-Каменецкий.

Изначально в штате кафедры были два преподавателя: профессор С.И. Тимофеев и ассистент А.М. Ушакова. В начале 1921 года на должность второго ассистента приходит В. Буров, а с 1922 года в число сотрудников кафедры вошел, тогда еще малоизвестный в медицинских кругах, З.Г. Франк-Каменецкий, первоначально в качестве сверхштатного, а с ноября 1923 года штатного ассистента.

В 1929 году должность ассистента заняла Н.Н. Синакевич, которая проработала на кафедре непродолжительное время – до марта 1931 года. С 1 апреля 1931 года профессор С.И. Тимофеев переходит на заведование кафедрой общей биологии, а заведование кафедрой гистологии было поручено З.Г. Франк-Каменецкому. С 1 июня 1933 года должность ассистента на кафедре занимает Х.И. Наринская (рис. 3, рис. 4).

С 10 апреля 1935 года, в связи с переходом З.Г. Франк-Каменецкого на другую работу, заведование кафедрой принимает доцент В.С. Буров, которой и

руководит до своего ареста – 1938 года. В связи с этим кафедру снова принимает С.И. Тимофеев, которую и возглавляет до 1941 года. В предвоенный период на кафедре помимо учебно-воспитательной работы проводятся успешно научные исследования, в которых принимают активное участие как сотрудники кафедры, так и студенты кружковцы. В



Рис. 4. Ассистент Х.И. Наринская.

эти годы на кафедре прошли аспирантуру М. Тейман, З. Сулковская, Н.И. Мартынюк. Большая помощь в морфологических исследованиях была оказана и многим практическим врачам. Научные изыскания были направлены на изучение беспозвоночных, морфологии и физиологии комплекса Гольджи. По результатам глубокого исследования кровеносной системы кольчатых червей в 1936 году С.И. Тимофеевым в Москве была защищена докторская диссертация.

В предвоенные годы по инициативе и активном участии профессора С.И. Тимофеева и доцента В.С. Бурова открывается Биолого-географический научно-исследовательский институт и Байкальская биологическая станция в п. Большие Коты.

За время своего существования кафедра сменила несколько помещений. В первый год кафедра располагала всего одной комнатой в 20-25 м², а к 1937 году рабочие площади её увеличились до 275 м². Изначально, в 1921-22 годах кафедра размещалась в здании бывшего



Рис. 5. Здание Анатомического Института в 1931-1932 гг.

Института благородных девиц, а 1931-32 году была переведена в Анатомический Институт и размещена в трех комнатах (рис. 5).

И только в 1937 году, после надстройки третьего этажа анатомического корпуса, кафедра получила собственное помещение, где и располагается по настоящее время.

В начале 1941 года кафедру принимает, направленный из г. Ташкента профессор Станчо Миленкович Миленков, болгарин по национальности, известный ученый и человек с необычной судьбой, который заведовал до 1945 года. Накануне первой мировой войны Станчо Миленкович, будучи двенадцатилетним подростком, с братом покидает Болгарию и добирается в поисках работы и пропитания до Средней Азии. В годы гражданской войны сражается в отряде ЧОН, а после неё как активный боец за советскую власть был откомандирован учиться на рабфак, после которого окончил медицинский факультет Средне-Азиатского университета и занялся научно-педагогической деятельностью. В 1937 году защитил докторскую диссертацию, а в 1941 году ВАК СССР присуждает ему звание профессора.

В годы Великой Отечественной войны существенно изменилось научное направление кафедры. На первый план вышли исследования алиментарной дистрофии, изучение структуры костей реампутированных конечностей.

С 1945 года заведование снова возложили на профессора С.И. Тимофеева, который руководил кафедрой до 1949 года.

С 1949 до 1974 года кафедру возглавляла Нина Ильинична Мартынюк, выпускница Иркутского медицинского института, выросшая в нем от аспиранта до профессора. В этот период на кафедре сложился дружный и профессионально подготовленный коллектив. В эти годы на кафедре работали: профессор Н.И. Мартынюк, доценты Г.Н. Петухова и М.К. Васильцов, ассистенты: В.Ф. Гнездина, Ю.А. Козьмина, Э.М. Барамович, А.С. Сергеева, Н.С. Приказов, А.И. Трунова, В.С. Стрижков, Э.В. Шинкарёва, В.В. Гаврилов. На кафедре проводятся научные исследования по изучению костной ткани, роли коры и подкорковых образований. При активном участии доцента М.К. Васильцова организуется гистохимическая лаборатория (рис. 6).



Рис. 6. Профессор М.К. Васильцов за работой.



Рис. 7. Коллектив кафедры в 1970-1980 г.г.

С сентября 1974 года, после защиты докторской диссертации, кафедру возглавил доктор медицинских наук, профессор Васильцов Михаил Константинович, один из учеников и продолжателей Московской и



Рис. 8. Коллектив кафедры – 2009 год.

Новосибирской гистологических школ. С приходом нового заведующего существенно обновляется коллектив кафедры (рис. 7). На кафедру приходят в разные годы молодые специалисты: Л.Г. Гарстукова, В.Г. Изатулин, Л. Сухова, Т.П. Морозова, Л.А. Иванова, С.П. Федосеева, Е. Бекишева, Т.В. Крупская, Л.А. Украинская, Л.К. Писляр, О.В. Колесникова, О.Н. Шашкова. Сотрудниками выполняется целая серия научных исследований по нейроэндокринной регуляции восстановительных процессов, которые завершаются защитами диссертаций, докладами и различными сообщениями на многочисленных съездах морфологов, всесоюзных и региональных конференциях. Улучшилось и качество учебно-методической работы. Написаны и изданы типографским способом целая серия учебно-методических пособий для всех факультетов института по гистологии, цитологии и эмбриологии, обновлена и расширена коллекция учебных микропрепаратов.

С уходом на заслуженный отдых профессора М.К. Васильцова с сентября 1996 года кафедру принимает доктор биологических наук, профессор Людмила Сергеевна Васильева. Кафедра, как и прежде, продолжает научные исследования нейроэндокринных механизмов регуляции и взаимосвязей защитных реакций организма и путей их коррекции. Научные исследования выполняются в комплексе с клиническими кафедрами (кафе-

дра терапевтической, хирургической и ортопедической стоматологии, урологии, туберкулеза, анестезиологии и реаниматологии и др.). Более двух десятков преподавателей Вуза и практических врачей выполнили докторские и кандидатские диссертации за эти годы на кафедре под руководством профессоров Л.С. Васильевой и В.Г. Изатулина. Обновился и коллектив кафедры. Ушли на заслуженный отдых, проработавшие по четыре десятка лет на кафедре, доценты Н.С. Приказов и А.И. Трунова, перешел на клиническую работу ассистент В.А. Гаврилов, оставив у сотрудников института и студентов самые добрые воспоминания. Многие преподаватели кафедры обязаны им своим профессиональным становлением. В коллектив кафедры влились молодые сотрудники: ассистенты Е.В. Рахвалова, О.А. Макарова, О.В. Гаврилова, И.С. Выборова (рис. 8).

В канун 100-летнего юбилея Иркутского медицинского университета коллектив кафедры гистологии, эм-

бриологии, цитологии находится на творческом подъеме, прилагает много сил и энергии для выполнения задачи по подготовке высококвалифицированных врачей для здравоохранения.

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: 26.09.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов Н.С. Летопись города Иркутска за 1902-1924 гг. Иркутск: Вост.-Сиб. кн. изд-во, 1994. 554 с.
2. Иркутский государственный медицинский университет (1919-1999) / Под ред. А.Г. Шантурова, Г.М. Гайдарова. Иркутск, 2009. 373 с.

REFERENCES

1. Romanov N.S. The Irkutsk city chronicle during 1902-1924 years. Irkutsk: East.-Sib. Book publishing house, 1994. 554 p. (in Russian)
2. Irkutsk State Medical University (1919-1999) / Ed. A.G. Shanturov, G.M. Gaydarov. Irkutsk, 2009. 373 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Макарова Ольга Александровна – ассистент, к.б.н.; Васильева Людмила Сергеевна – профессор, д.б.н., e-mail: lsvirk@mail.ru; Иванова Любовь Алексеевна – доцент, к.б.н.; Крайнова Людмила Анатольевна – доцент, к.б.н.; Колесникова Оксана Владимировна – ассистент, к.б.н.

Information About the Authors:

Izatuln Vladimir Grigoryevich – Professor, doctor of med. science, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Makarova Olga Alexandrovna – assistant, candidate of biol. science; Vasilyeva Lyudmila Sergeevna – Professor, doctor of biol. science, e-mail: lsvirk@mail.ru; Ivanova Lyubov Alekseevna – Professor associate, candidate of biol. science; Kraynova Lyudmila Anatolyevna – Professor associate, candidate of biol.science; Kolesnikova Oksana Vladimirovna – assistant, candidate of biol. science.

ЛЕКЦИИ

© КЕРИМБЕКОВА Г.Н. – 2018
УДК 616.993.161/.162:616.5

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА

Керимбекова Г.Н.

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. В статье представлены литературные данные по лейшманиозу. Описаны основные формы лейшманиоза, его клинические симптомы, отражены сложности диагностики, даны современные методы лечения. Клинически лейшманиоз может проявляться в виде субклинических (с незначительными проявлениями), локализованных (кожных поражений) и диссеминированных (кожных, кожно-слизистых и висцеральных) форм заболевания. Установлено наличие двух клинических разновидностей кожного лейшманиоза: остронекротизирующийся (сельский, или зоонозный тип) и поздноизъязвляющийся (городской антропонозный тип). Возбудителем первой разновидности является *L. major*, второй — *L. tropica*. Зоонозный кожный лейшманиоз распространен в сельских оазисах пустынных и полупустынных районов Ближнего Востока, Средней Азии, Индии, Африки. Антропонозный кожный лейшманиоз преимущественно распространен в Средиземноморье, на Ближнем и Среднем Востоке, в западной части полуострова Индостан. Для диагностики применяются: дерматоскопия, микроскопия биопсийного материала, мазков – отпечатков, кожных соскобов; посев на 3N среду, ПЦР, серологическая диагностика. В современной химиотерапии данной инфекции значительное место занимают антибиотики, сульфаниламидные, аминохинолиновые и противогрибковые препараты, препараты сурьмы, ароматические ретиноиды. Одними из наиболее широко применяемых лекарственных средств являются: фуадин (стибофен), стибенил, глюкантим, пентостам. Профилактика предусматривает проведение комплекса дератизационных работ, применение индивидуальных средств защиты от москитов.

Ключевые слова: лейшманиоз; кожный лейшманиоз; диагностика; дифференциальный диагноз; прогноз; течение; лечение.

MODERN ASPECTS OF CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS

Kerimbekova G.N.

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. The article presents the literature data on leishmaniasis. The main forms of leishmaniasis, its clinical symptoms are described, difficulties of diagnostics are described, modern methods of treatment are given. Clinically, leishmaniasis can be manifested in the form of subclinical (with minor manifestations), localized (skin lesions) and disseminated (skin, skin-mucous and visceral) forms of the disease. The presence of two clinical varieties of cutaneous leishmaniasis: ostonecrosis (rural, or zoonotic type) and postsozialismus (city anthroponomy type). The causative agent of the first variety is the major, the second is the tropica. Zoonotic skin leishmaniasis is common in rural oases of desert and semi-desert areas of the Middle East, Central Asia, India and Africa. Anthroponotic skin leishmaniasis is mainly common in the Mediterranean, the middle East, the Western part of the Indian subcontinent. For diagnosis are used: dermatoscopy, microscopy of biopsy material, smears, prints, skin scrapings; sowing on 3n medium, PCR, serological diagnosis. In the modern chemotherapy of this infection antibiotics, sulfonamides, antifungal and aminohinoline preparations, preparations of antimony, aromatic retinoids are widely used. One of the most widely used drugs are: Fadin (stibophen), stibines, glucantim, pentostam. Prevention provides for a complex of deratization works, the use of personal protective equipment against mosquitoes.

Key words: Leishmania; skin leishmaniasis; diagnosis; differential diagnosis; prognosis; course; treatment.

Кожный лейшманиоз (годовик, пендинская язва, кожный лейшманиоз Старого Света, кожный лейшманиоз Нового Света, шанкр Сахары, бутон Бискры, восточная язва, углевик, сартская болезнь, ашхабадская язва) – эндемичная трансмиссивная болезнь тропического и субтропического климата, характеризующаяся ограниченными поражениями кожи с последующим изъязвлением и рубцеванием. Болезнь вызывается простейшими рода *Leishmania*. Возбудители заболевания попадают в организм человека при укусах его переносчиками — кровососущими москитами *Phlebotomus papatasi*, *sergenti*. Заболевание имеет сезонный характер. Чаще всего больные регистрируются с мая по октябрь, затем идёт снижение уровня заболеваемости, и в зимнее время отмечаются единичные случаи [3,4].

Клиника

Клинически лейшманиоз может проявляться в виде субклинических (с незначительными проявлениями), локализованных (кожных поражений) и диссеминированных (кожных, кожно-слизистых и висцеральных) форм заболевания [10,11,14]. Кожный лейшманиоз является благоприятной формой и составляет 50-75% всех случаев заболевания [9,16,22]. В различных географиче-

ских зонах разные серотипы лейшманий вызывают поражение кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. В очагах этой болезни нередко возникают крупные вспышки с поражением 60-90% не иммунизированных людей [25].

Клиническая форма заболевания определяется видом возбудителя. Установлено наличие двух клинических разновидностей кожного лейшманиоза: остронекротизирующийся (сельский, или зоонозный тип) и поздноизъязвляющийся (городской антропонозный тип) [9]. Возбудителем первой разновидности является *Leishmania major*, второй — *Leishmania tropica*. Оба возбудителя отличаются по биологическим особенностям и эпидемиологии процесса. Так, *L. major*, вызывающая остронекротизирующий (сельский) тип заболевания, обитает и паразитирует на грызунах (суслики, песчанки, ежи, крысы), а также собаках. *L. tropica* паразитирует только на человеке. Заражение человека происходит во время его пребывания в местности с природными лейшманиозными очагами [8]. Источником заражения кожным лейшманиозом городского типа является больной человек [6].

Инкубационный период заболевания составляет 10-

20 дней. В области внедрения возбудителя формируется первичная лейшманиома, первоначально имеющая вид розовой гладкой папулы около 2-3 см в диаметре, прогрессирующая в безболезненный или малоболезненный при надавливании фурункул. Спустя 1-2 недели в лейшманиоме формируется некротический очаг – безболезненное изъязвление с подрытыми краями, окруженное валиком инфильтрированной кожи, с обильным отделяемым серозно-гнойным или геморрагического характера. Вокруг первичной лейшманиомы развиваются вторичные «бугорки обсеменения», из которых в дальнейшем формируются новые язвы, сливающиеся в единое изъязвленное поле. Лейшманиомы появляются на открытых участках кожных покровов от единичной до нескольких десятков [7,13,16]. Нередко лейшманиомы сопровождаются увеличением регионарных лимфоузлов и лимфангитом (обычно безболезненным). Спустя 2-6 месяцев язвы заживают, оставляя рубцы. Обычно продолжительность заболевания составляет около года (острая форма кожного лейшманиоза), реже — более года (хроническая форма). Процесс может осложниться гнойной инфекцией с развитием флегмоны, рожистого воспаления. При посеве гнойного отделяемого из язв получен рост *St. aureus*, *St. hemolyticus*, *St. epidermitis*, *Prot. auroginosa*, *Micrococcus* [10].

Зоонозный кожный лейшманиоз распространен в сельских оазисах пустынных и полупустынных районов Ближнего Востока, Средней Азии, Индии, Африки [14,17,20]. Высыпания чаще располагаются на открытых участках кожи: лицо, шея, руки, ноги. В области укуса москита через 2-4 недели появляется фурункулообразный инфильтрат, изъязвляющийся через 1-2 недели. Образуется глубокая болезненная язва с гнойным отделяемым. Через 2-3 месяца она начинает очищаться от некротических масс. При разрешении также формируется глубокий рубец. Заболевание осложняется лимфангитом и лимфаденитом [9,10].

Антропонозный кожный лейшманиоз преимущественно распространен в Средиземноморье, на Ближнем и Среднем Востоке, в западной части полуострова Индостан [24]. Инкубационный период антропонозного лейшманиоза кожи продолжается в среднем 2-8 месяцев. Первичная лейшманиома в виде гладкого медленно увеличивающегося буровато-красного бугорка через 6 месяцев достигает 1-2 см в диаметре. Затем его поверхность начинает шелушиться и через 5-10 месяцев изъязвляется. Язвы имеют округлую или овальную форму. Размер поражений колеблется от 1 до 10 см. Их поверхность, в некоторых случаях, покрывается плотно сидящей коркой. В большинстве же случаев язвы открытые, с умеренным, а в осложненных случаях – обильным гнойным отделяемым. Язвы несколько возвышаются над уровнем кожи и имеют уплотненный, достаточно четко выраженный инфильтративный валик по периферии. Разрешившийся инфильтрат оставляет после себя выраженный рубец. Заболевание длится около года [9,10]. К антропонозной форме также относится редкая клиническая форма лейшманиоза кожи — люпоидная, или туберкулоидный кожный лейшманиоз. Эту форму трудно отличить от обыкновенной волчанки ввиду появления бугорков на рубцах, образовавшихся после регресса лейшманиом или по периферии. Туберкулоидный лейшманиоз чаще всего локализуется на коже лица и наблюдается в детском и юношеском возрасте [21].

Диагностика

Диагноз кожного лейшманиоза в эндемичных районах не представляет трудности и, в большинстве случаев, основывается на анамнестических данных больного. В районах, свободных от лейшманиоза, существует проблема для установления диагноза, и только тщательно собранный эпидемиологический анамнез вместе с клинико-лабораторными данными дает возможность заподозрить лейшманиоз и поставить правильный диагноз [2,7,13].

Паразитологическая диагностика является стандартом при установлении диагноза кожного лейшманиоза благодаря ее высокой специфичности. Однако чувствительность метода варьирует в широком диапазоне в зависимости от места заражения, вида лейшманий и стадии развития поражения [15]. Поэтому для каждого больного следует проводить многократные паразитологические диагностические тесты. Для подтверждения диагноза кожного лейшманиоза берутся мазки-отпечатки или кожный соскоб с краев язвы. При окраске исследуемого материала по Романовскому-Гимзе обнаруживают внеклеточные и внутриклеточные *L. tropica* (тельца Боровского), локализуящиеся в большом количестве, преимущественно в макрофагах [15]. Для диагностики заболевания может применяться кожный тест с лейшманином (тест Монтенегро), полимеразная цепная реакция, посев на среде 3N-агар. Методы серологической диагностики при кожном лейшманиозе ненадежны [4].

Дифференциальная диагностика осуществляется с туберкулезной волчанкой, сифилидами вторичного и третичного периода, хронической язвенной пиодермией, злокачественными новообразованиями, саркоидозом, стрептококковым импетиго, атипичным микобактериозом, кератоакантомой. Бугорковый лейшманиоз кожи необходимо отличать от туберкулезной волчанки, бугоркового сифилида, мелкоузелкового саркоидоза, туберкулезного типа лепры [9,10,14].

Лечение

Лечение лейшманиоза задача довольно сложная. Ни один метод не дает 100% результата, данные об эффективности тех или иных препаратов противоречивы. В современной химиотерапии данной инфекции значительное место занимают антибиотики (мономицин, доксоциклин, метациклин и др.), сульфаниламидные, аминохинолиновые и противогрибковые препараты, препараты сурьмы, ароматические ретиноиды [11,12,23]. Одними из наиболее широко применяемых лекарственных средств во многих странах мира являются соединения 3- и 5-валентных антимоноатов в соединении с карбогидратом: фуадин (стибофен), стибенил, глюкантим, пентостам. Пентостам и глюкантим – два терапевтически эквивалентных препарата, чаще всего применяются в лечении больных кожным лейшманиозом [1]. В последние годы для терапии кожного лейшманиоза, особенно в ранней стадии, успешно применяются препараты группы триазолов (итраконазол, кетоконазол, флуконазол), обычно назначаемых для лечения микозов [25].

Физиотерапия включает применение криотерапии, кюретажа, радиочастотной терапии, CO₂-лазера [16]. Различные исследования зафиксировали чувствительность лейшманий к изменениям температуры. Механизм действия гипертермии до конца не изучен, но отмечается её влияние на размножение амастиготов в макрофагах. Повышение температуры выше 42°C блокирует образование ДНК и РНК; ингибируется клеточное дыхание и гликолиз; развивается гипоксия и повышается устойчивость плазматической мембраны. Понижение температуры ниже 0°C также является губительным для лейшманий [18].

В иммунотерапии заболевания используется введение БЦЖ в смеси с убитыми промастиготами, вакцинация рекомбинантной БЦЖ, экспрессирующей поверхностный антиген лейшманий [19].

Существуют различные методики местной терапии кожного лейшманиоза. В местной терапии применяют крио-, лазерную, ультразвуковую терапию, хирургическое иссечение, электрокоагуляцию, примочки с дезинфицирующими растворами, анилиновые красители, антисептические мази, содержащие кортикостероиды, а также препараты, ускоряющие эпителизацию и рубцевание язв [16].

На сегодняшний день медикаментозная профилактика лейшманиоза не разработана. Одной из важных

проблем в дерматологии является поиск эффективных, малотоксичных средств и методов терапии кожного лейшманиоза, так как используемые препараты обладают кардио-, гепато- и нефротоксичностью. По свидетельству ВОЗ, из-за относительной токсичности и необходимости длительного назначения ни один из применяющихся для лечения кожного лейшманиоза препаратов не удовлетворяет практическое здравоохранение [5].

Профилактика предусматривает проведение комплекса дератизационных работ и затравку мест выплода москитов в местах природной очаговости. Однако, существующие методы борьбы с кожным лейшманиозом, направленные на истребление резервуаров возбудителя и переносчиков, трудоемки, требуют значительных материальных затрат и не всегда дают желаемый эффект [8].

Большое значение имеют своевременное выявление и лечение больных, применение индивидуальных средств защиты от москитов [7,8,14]. В последние годы участились случаи атипичных и осложненных форм кожного лейшманиоза, трудно поддающихся существующим методам лечения. Поэтому разработка и внедрение новых эффективных методов терапии будет способствовать предупреждению возникновения осложненных его форм и улучшит качество жизни больных [4].

Таким образом, данные литературы указывают на то, что, несмотря на очевидные успехи в борьбе против кожного лейшманиоза, сохраняется высокая вероятность возникновения локальных вспышек этого заболевания.

Несмотря на проводимую комплексную работу, не всегда удаётся обеспечить раннюю диагностику и профилактику данного заболевания, и поэтому проблема лечения больных кожным лейшманиозом остаётся на сегодняшний день одной из актуальных в дерматологии.

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: 24.09.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидова З.М., Набиев Т.А., Извекова О.В. Результаты внедрения комплексного метода терапии кожного лейшманиоза // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2016. №2. С.63-67.
2. Агакишев Д.Д. Эволюция клинических проявлений кожного лейшманиоза, приводящая к диагностическим ошибкам // Вестник дерматологии. 2005. №3. С.64-65.
3. Алексева Л.Ж., Амиев С., Сергеев В.П. Актуальные проблемы паразитозов для общественного здоровья населения и разработка эффективных мер предупреждения // Журнал инфектологии. 2017. №1. С.26-27.
4. Беляева Н.М., Трякина И.П., Синикин В.А. Современные аспекты лейшманиоза // Медицинский алфавит. 2017. №18. С.24-31.
5. Борьба с лейшманиозом. Доклад на заседании комитета экспертов ВОЗ по борьбе с лейшманиозом. Женева. 22-26 марта 2010, Серия технических докладов ВОЗ № 949. ВОЗ. 2011. С.243.
6. Вашура Л.В., Савенкова М.С., Самсонович И.Р., Самитова Э.Р. Случай лейшманиоза в стационаре, сложности клинической диагностики // Детские инфекции. 2013. №3. С.65-68.
7. Дядькин В.Ю., Бердникова Э.Р. Случай поздней диагностики лейшманиоза кожи // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013. №3. С.61-62.
8. Жахониров Ш.М., Суванкулов У.Т. Фауна и эпидемиологическое значение москитов в очагах антропонозного кожного лейшманиоза // Журнал инфектологии. 2017. №1. С.63-64.
9. Заславский Д.В., Андриенко Е.М., Александрова И.Ю., Матвеева Е.Л. Верификация лейшманиоза кожи // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. №5. С.91-95.
10. Звонарева Е.В. Кожный лейшманиоз // Здравоохранение Дальнего Востока. 2017. №2. С.55-57.
11. Исаева М.С., Саудинова Т.О. Современные аспекты кожного лейшманиоза // Вестник Авиценны. 2016. №1. С.116-122.
12. Кузнецова Ю.В. Сравнительные данные против лейшманиальной активности антибактериальных препаратов отечественного производства, полученные в экспериментальных исследованиях *in vitro* // Здоровье населения и среда обитания. 2017. №1. С.50-51.
13. Мельниченко Н.Е., Платонов А.В., Базанов Е.К. Случай лейшманиоза в клинической практике врача-дерматовенеролога // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2015. №2. С.70-73.
14. Рахматов А.Б., Абидова З.М. Актуальные проблемы кожного лейшманиоза // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2014. №3. С.63-69.
15. Суколин Г.И., Ли В.А. Некоторые паразитарные дерматозы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18. №2. С.63-64.
16. Тихоновская И.В., Адаскевич В.П., Мяделец В.О. Кожный лейшманиоз: этиология, клиника, диагностика, лечение // Вестник ВГМУ. 2016. №3. С.69-77.
17. Bahrami F, Spdth G.F, Rafati S. Old world cutaneous leishmaniasis challenges in Morocco, Algeria, Tunisia and Iran (Mati): a collaborative attempt to combat the disease // Expert Review of Vaccines. 2017. Vol. 16. №5. P.415-417.
18. Dobrev H.P. Cutaneous leishmaniasis – dermoscopic findings and cryotherapy // Folia Medica. 2015. Vol. 57. №1. P.65-68.
19. Ghorbani M., Farhoudi R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? // Drug Des Devel Ther. 2018. №12. P.25-40.
20. Gitari J.W., Nzou S.M. Leishmaniasis recidivans by *Leishmania tropica* in Central Rift Valley Region in Kenya // International Journal of Infectious Diseases. 2018. Vol. 74. P.109-116.
21. Handler M. Z. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management // J. Am. Acad. Dermatol. 2015. Vol. 73. №6. P.911-926.
22. Placinta Ch., Pantea V., Cebotarescu V. Cutaneous leishmaniasis // The Moldovan Medical Journal. 2018. Vol. 61. №2. P.38-42.
23. Salah A.B. Topical Paramomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis // N Engl J Med. 2013. Vol. 368. P.524-532.
24. Salloum T., Tokajian S., Khalifeh I. Detection, molecular typing and phylogenetic analysis of leishmania isolated from cases of leishmaniasis among syrian refugees in Lebanon // Parasite Epidemiology and Control. 2016. Vol. 1. №2. P.159-168.
25. Vries H. J. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management // Am. J. Clin. Dermatol. 2015. Vol. 16. №2. P.99-109.

REFERENCES

1. Abidova Z.M., Nabiev T.A., Izvekova V.O. The results of the implementation of the complex method of treatment of cutaneous leishmaniasis // Dermatovenerologiya i estheticskaya meditsina. 2016. №2. P.63-67. (in Russian)

2. *Agakishiev D.D.* Evolution of clinical manifestations of cutaneous leishmaniasis, leading to diagnostic errors // *Vestnik dermatologii*. 2005. №3. P.64-65. (in Russian)
3. *Alekshcheva L.J., Amireev S., Sergiev V.P.* Actual problems of parasitoses for public health and the development of effective prevention // *Zhurnal infektologii*. 2017. №1. P.26-27. (in Russian)
4. *Belyaeva N.M., Tracina I.P., Sinicin V.A.* Modern aspects of leishmaniasis // *Meditinskiy alfavit*. 2017. №18. P.24-31. (in Russian)
5. The control of leishmaniasis. Report on the meeting of the who expert Committee on the control of leishmaniasis. Geneva. 22-26 March 2010, who technical report Series № 949. WHO. 2011. P.243. (in Russian)
6. *Valura L.V., Savenkova M.S., Samsonovich I.R., Samitova E.R.* Case of leishmaniasis in a hospital, complexity of clinical diagnosis // *Detskiye infektsii*. 2013. №3. P.65-68. (in Russian)
7. *Dyad'kin V., Berdnikova E.R.* Case of late diagnosis of leishmaniasis // *Zdorov'ye, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2013. №3. P.61-62. (in Russian)
8. *Jahangirov S.M., Suvankulov W.T.* The Fauna and epidemiological importance of mosquitoes in outbreaks of cutaneous leishmaniasis anthroponoses // *Zhurnal infektologii*. 2017. №1. P.63-64. (in Russian)
9. *Zaslavsky D.V., Andrienko E.M., Aleksandrova I.Yu., Matveeva E.L.* Verification of leishmaniasis of the skin // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014. №5. P.91-95. (in Russian)
10. *Zvonareva E.V.* Skin leishmaniasis // *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka*. 2017. №2. P.55-57. (in Russian)
11. *Isaeva M.S., Saidenov O.T.* Modern aspects of cutaneous leishmaniasis // *Vestnik Avitsenny*. 2016. №1. P.116-122. (in Russian)
12. *Kuznetsova V.* Comparative data of antimicrobial activity of antibacterial drugs of domestic production, obtained in experimental studies *in vitro* // *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2017. №1. P.50-51. (in Russian)
13. *Melnichenko N.E., Platonov A.V., Bazanov E.K.* The case of leishmaniasis in clinical practice of a dermatologist // *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2015. №2. P.70-73. (in Russian)
14. *Rakhmatov A.B.* The actual problems of leishmaniasis // *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*. 2014. №3. P.63-69. (in Russian)
15. *Sukolin G. I., Lee W.A.* Some parasitic dermatoses // *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2015. Vol. 18. №2. P.63-64. (in Russian)
16. *Tikhonovskaya I.V., Adaskevich V.P., Myadelets V.O.* Cutaneous leishmaniasis: etiology, clinic, diagnostics, treatment // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016. №3. P.69-77. (in Russian)
17. *Bahrami F., Spøth G.F., Rafati S.* Old world cutaneous leishmaniasis challenges in Morocco, Algeria, Tunisia and Iran (Mati): a collaborative attempt to combat the disease // *Expert Review of Vaccines*. 2017. Vol. 16. №5. P.415-417.
18. *Dobrev H.P.* Cutaneous leishmaniasis – dermoscopic findings and cryotherapy // *Folia Medica*. 2015. Vol. 57. №1. P.65-68.
19. *Ghorbani M., Farhoudi R.* Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? // *Drug Des Devel Ther*. 2018. №12. P.25-40.
20. *Gitari J.W., Nzou S.M.* Leishmaniasis recidivans by *Leishmania tropica* in Central Rift Valley Region in Kenya // *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 74. P.109-116.
21. *Handler M. Z.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2015. Vol. 73. №6. P.911-926.
22. *Placinta Ch., Pantea V., Cebotarescu V.* Cutaneous leishmaniasis // *The Moldovan Medical Journal*. 2018. Vol. 61. №2. P.38-42.
23. *Salah A.B.* Topical Paramomycin with or without Gentamicin for Cutaneous Leishmaniasis // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. P.524-532.
24. *Salloum T., Tokajian S., Khalifeh I.* Detection, molecular typing and phylogenetic analysis of leishmania isolated from cases of leishmaniasis among syrian refugees in Lebanon // *Parasite Epidemiology and Control*. 2016. Vol. 1. №2. P.159-168.
25. *Vries H. J.* Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2015. Vol. 16. №2. P.99-109.

Информация об авторе:

Керимбекова Гюльнара Назим кызы – сотрудник Азербайджанского медицинского университета.

Information About the Author:

Kerimbekova Gulnara Nazim Kyzy – employee of the Azerbaijan Medical University.

© ДВОРНИЧЕНКО В.В., ГАЛЧЕНКО Л.И. – 2018
УДК: 615.849.001.7

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Дворниченко В.В.^{1,2,3}, Галченко Л.И.^{1,2}

(¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; ²Иркутский областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия; ³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

Резюме. В статье освещены основные направления, новые тенденции развития и использования лучевой терапии в онкологии. Подчеркивается роль лучевой терапии в реализации органосохраняющего принципа лечения злокачественных новообразований. Обращается внимание на радионуклидную терапию в сочетании с динамической терапией, созданию новых радиофармпрепаратов избирательного направления (воздействия) на ткани. Подчеркнуто, что успехи лучевой терапии зависят от своевременной диагностики онкологического заболевания, создания новых источников излучения и аппаратов для лучевой терапии, возможности уменьшения частоты и степени лучевых осложнений, использования физических и химических радиомодификаторов, глубокого изучения проблем биологического действия различных видов излучения, чувствительности опухоли и толерантности нормальных тканей.

Ключевые слова: онкология; лучевая терапия; ядерная медицина; радиобиология; методы лучевого лечения; перспективы.

THE STATE AND PROSPECTS OF NUCLEAR MEDICINE AND RADIATION THERAPY DEVELOPMENT AT THE PRESENT STAGE

Dvornichenko V.V.^{1,2,3}, Galchenko L.I.^{1,2}

(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk Regional Cancer Center, Russia; ³Russian Medical Academy of

Summary. The article covers the main direction, new trends in the development and use of radiation therapy in oncology. The role of radiation therapy in the implementation of the organ-preserving principle of malignant tumour treatment is stressed. The attention is paid to radionuclide therapy in combination with dynamic therapy, creation of new radiopharmaceuticals of the selective direction (impact) on tissue. It is underlined that the radiation therapy success depends on timely diagnosis of cancer, creation of new radiation sources and devices for radiation therapy, the possibility of reducing the frequency and extent of radiation complications of the use of physical and chemical radiomodifiers, the study of problems of biological action of various types of radiation, the sensitivity of the tumour and the tolerance of normal tissues.

Key words: oncology; radiation therapy; nuclear medicine; radiobiology; radiation treatment methods; prospects.

Лучевая терапия получила широкое распространение и занимает ведущее место при лечении онкологических больных. Этому способствуют достижения в области физики и дозиметрии ионизирующих излучений, радиобиологии, онкологии, совершенствования оборудования. Онкологические учреждения оснащаются современными гамма-терапевтическими установками, линейными ускорителями электронов, генерирующими излучения высоких энергий. Используются для предлучевой подготовки современные компьютерные томографы, симуляторы, фиксирующие устройства, компьютерные системы дозиметрического планирования, дозиметрические комплексы. Успех лучевой терапии связан не только с развитием техники, появлением новых конструкций аппаратов, источников излучения, но и с многочисленными радиобиологическими исследованиями, раскрывающими механизм регрессии опухоли под влиянием облучения.

В мире прослеживается медленный, но неуклонный рост онкологических заболеваний. Среди современных технологий лечения опухолей лучевая терапия занимает одно из ведущих мест в онкологии. В лучевой терапии нуждается около 50-70% [9,18,25] больных злокачественными опухолями. Лучевая терапия (по отечественным и зарубежным данным) остается наиболее дешевым из основных методов лечения (хирургических, химиотерапевтических) онкологических больных. При условии ранней диагностики и доступности основных методов противоопухолевой терапии для многих больных злокачественными опухолями стандартное лечение эффективно. При несвоевременной диагностике части онкологическим больным будет необходима более эффективная терапия, в том числе лучевая.

Успехи использования лучевых методов лечения зависят не только от уровня технического оснащения онкологических учреждений, но и от возможности сохранить анатомическую и функциональную способность облученных нормальных тканей [20]. В уменьшении частоты степени лучевых осложнений большая роль принадлежит профилактическим и лечебным мероприятиям.

Усилия врачей-радиотерапевтов направлены на то, чтобы подвести максимально большую дозу к опухоли для ее уничтожения, но минимально повредить нормальные ткани. Перспективное направление развития лучевой терапии – использование физических и химических радиомодификаторов, позволяющих защищать нормальные ткани в процессе лучевой терапии.

Проблема биологического действия различных видов излучений остается еще недостаточно изученной. Действие ионизирующего излучения связано с образованием свободных радикалов в облучаемых тканях. Свободные радикалы и оксиданты взаимодействуют с молекулами ДНК, вызывая разнообразные нарушения ее структуры и функций клеток, приводящие к гибели. Установлено, что решающую роль в восстановлении свойств клеток после лучевого воздействия принадлежит работе мощным системам репарации повреждений ДНК [5,7,24].

Многие ведущие специалисты считают, что техника только на 50% определяет успех лучевого лечения. Остальные 50% зависят от индивидуальной чувствительности опухоли и толерантности нормальных тка-

ней. За последние десятилетия достигнут прогресс в техническом обеспечении лучевой терапии.

Применение достижений ядерной и радиационной физики в медицинских целях привело к созданию новых источников излучений и аппаратов для лучевой терапии. В перспективе современной терапевтической радиобиологии можно предвидеть, что роль лучевой терапии будет расти.

Для лучевой терапии применяются различные квантовые и корпускулярные излучения. Облучение осуществляется с помощью различной радиационной терапевтической техники. В каждом конкретном случае врач выбирает метод облучения и исполнительные устройства индивидуально для больного, которые по своим физическим свойствам будут оптимальными для получения нужного дозного поля. Врачу требуется высокая клиническая, онкологическая подготовка.

Проблемы радиорезистентности опухолей

Проблемным вопросом радиационной онкологии является радиорезистентность опухоли как начальной, так и приобретенной в процессе лучевой терапии. Особенно последнее имеет принципиальное значение, т.к. снижает эффективность лучевого лечения и может быть одной из причин возникновения рецидивов и метастазов. По мнению ведущих специалистов [7], имеется необходимость пересмотра некоторых взглядов радиационной онкологии на вопросы радиочувствительности организма и опухоли. Необходимо получение глубоких знаний в области радиобиологии, экспериментальной онкологии, изучения возможностей усиления цитотоксического действия облучения на злокачественные опухоли методами радиомодуляции для увеличения радиотерапевтического интервала – достигая максимальной деструкции опухоли с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. В дальнейшем успехи радиационной онкологии ученые связывают с исследованиями индивидуальной радиочувствительности не только опухоли, но и больного. Достижения онкорadiологии связаны с углублением знаний о биологии возникновения и развития злокачественных новообразований, об их клиническом течении, реакции организма и опухоли на различные виды лечебного воздействия, в частности, радиационного. На основе представлений об особенностях реакций опухоли и окружающих нормальных тканей большое внимание уделяется на повышение радиотерапевтического интервала. Перспектива в этом направлении связана с использованием достижений радиобиологии по управлению радиочувствительности опухолевых и нормальных тканей с помощью нетрадиционных курсов облучения и радиомодифицирующих агентов [2,7,24].

Особо значимой задачей остается поиск новых терапевтических решений при генерализованных формах рака, прогноз при которых остается неблагоприятным. Большое количество исследований свидетельствует об интересе ученых к возможным путям повышения эффективности иммунной терапии опухоли. Сочетание иммунотерапии и современных вариантов и режимов лучевой терапии возможно сможет расширить лечебный эффект у пациентов с метастатическими опухолями [25].

Усовершенствование лучевой терапии происходит в двух направлениях. Во-первых, уменьшение объемов

облучения. Необходимо получить возможность подведения высокой поглощенной дозы к опухоли, укрупнение фракционирования, и даже однократного облучения. Для этого необходимо внедрение современных методов диагностики распространенности опухолевого процесса, таких как УЗИ, МСКТ, МРТ, ПЭТ, что дает возможность определить границы новообразования и субклинического распространения.

В настоящее время оснащаются высокотехнологические радиологические центры (в частности и в Иркутском ООД) специализированными установками для оценки и разметки патологического очага с последующей передачей данных на планирующую систему. Наиболее оптимальное распространение дозы излучения достигается при объемном (трехмерном) планировании с использованием гистограмм типа «доза-объем». Такой метод позволяет облучить опухоль в наименьшем объеме, и, при необходимости, увеличить суммарную дозу в опухоли, сохранив объем облучения нормальных тканей. Использование алгоритмов компьютерной оптимизации для определения оптимальных параметров пучка излучения, позволяет максимально приблизить получаемое дозное распределение конкретному случаю облучения. В будущем с применением ПЭТ возможно более точно определить границы как самого образования, так и зоны субклинического распространения опухоли.

Однородное воздействие на патологический очаг обеспечивает модулированная по интенсивности лучевая терапия. На современных аппаратах с помощью систем портальной визуализации и лучевой томографии имеется возможность контролировать смещаемость облучаемых объектов. Появилась возможность четко контролировать процесс лучевого воздействия для уменьшения погрешности подведения дозы. Этот контроль может проводиться перед и во время сеанса облучения с помощью различных дозиметрических систем.

Вторым направлением совершенствования лучевого лечения является увеличение различия в повреждении опухолей и нормальных тканей, так называемым радиотерапевтическим интервалом. Это использование физических и химических радиомодификаторов, цитостатиков, биотерапевтических агентов и т.д. При лечении злокачественных новообразований, позволяющих защитить нормальные ткани. Учитывая биологические особенности опухолевых клеток, ученые предполагают целесообразность мультимодального подхода на самых ранних этапах роста опухоли.

В клинической практике используются различные источники ионизирующих излучений (ИИИ) и способы их применения.

Внедрение в клиническую практику источников высоких энергий, искусственных радионуклидов существенно расширило возможности лечения онкологических заболеваний.

Методы лучевой терапии делятся на две основные группы:

1. Наружного облучения – использование облучения внешними пучками, непосредственный контакт с радиоактивным веществом отсутствует;

2. Внутреннего облучения (брахитерапия) – радиоактивные источники вводятся в организм и находятся в непосредственном соприкосновении с тканями.

Облучение осуществляется с помощью различных технических устройств – радиационной терапевтической техники. В каждом случае врач выбирает метод облучения и исполнительные устройства, оптимальные для получения нужного дозного поля. Чтобы правильно пользоваться ионизирующим излучением, необходимы знания их свойств, умение выбрать физико-технические условия облучения, принципы планирования лучевой терапии, особенности ведения больных при лучевой терапии.

В онкологической практике лучевая терапия используется не только как самостоятельный метод, но и как

компонент комбинированного, комплексного лечения (хирургическим, химио-, иммунотерапией, гормональным лечением).

Радиационная терапевтическая техника

Лучевую терапию осуществляют с помощью технических устройств, которые генерируют и формируют лечебный пучок излучения или содержат радиоактивные препараты. Исполнительные устройства, приспособления для получения пучков излучения и их применения в лучевой терапии называют радиационной терапевтической техникой.

Большое количество технических средств и способов лучевого воздействия необходимы для индивидуализации лечения.

Современные отделения радиотерапии должны быть оснащены, кроме традиционных аппаратов для дистанционной и контактной лучевой терапии, ускорителями заряженных частиц с энергией фотонов 6-18 МэВ, оснащенными многолепестковым коллиматором и средствами визуализации точности укладки пациента. Должны использоваться стереотаксическая радиохирургия, брахитерапия с визуализацией, адронная терапия, средства дозиметрического планирования и контроля проведения лучевой терапии.

Рентген-терапевтические аппараты. До 1950 года рентген-терапия была практически единственным видом дистанционной лучевой терапии. Гамма-терапевтические установки, а затем и линейные ускорители привели к частичному откату от рентген-терапевтических аппаратов. Сегодня они находят применение в 80% случаев для лечения поверхностных поражений в частности рака кожи, т.к. максимум дозы находится на поверхности.

Гамма-терапевтические аппараты с кобальта-60 (Co^{60}) в России – это основные терапевтические установки в онкологических учреждениях, применяемые для лучевого лечения злокачественных опухолей. Они просты в управлении, надежны и имеют относительно низкую стоимость. Современные отечественные и зарубежные гамма-терапевтические аппараты управляются автоматически с помощью компьютера.

Система «гамма-нож» с источниками Co^{60} применяется при стереотаксической радиохирургии. Используется коллиматорный шлем для фокусирования пучков гамма-излучения в опухоли. При стереотаксической радиохирургии подводится однократно высокая доза ионизирующего излучения с очень точным облучением очагов поражения. «Гамма-нож» идеально подходит для лечения в основном небольших опухолей головного мозга и метастазов. Недостатком является то, что облучение должно проводиться на абсолютно неподвижном органе, для этого необходима жесткая фиксация пациента.

Для получения рентгеновского сверхжесткого тормозного излучения и электронных пучков применяются ускорители. Пучки тормозного рентгеновского излучения высокой энергии имеют особое дозное распределение. С ростом энергии квантов возрастает глубинная доза, зона максимума ионизации увеличивается, сдвигаясь вглубь, а доза на поверхности падает. Размеры зоны максимума ионизации находятся в прямой зависимости от величины энергии излучения. За пределами максимума довольно быстро происходит спад дозы.

В линейных ускорителях с помощью многолепесткового коллиматора происходит изменение формы пучка в зависимости параметров опухолевого очага, что обеспечивает конформное облучение (от английского «conformal» – соответствующий).

Линейный ускоритель может применяться при стандартной лучевой терапии, радиотерапии с модуляцией интенсивности, под визуальным контролем в режиме реального времени, для облучения экстра-краниальных опухолей.

Имеются ускорители небольших размеров с подвижной головкой, такие как система «Кибер-нож».

Применение системы «Кибер-нож», с помощью которой оперируют одним четким сфокусированным пучком гамма-квантов высокой энергии, установленной на роботизированной «руке» (из одного источника линейного ускорителя). Им можно облучать опухоли и метастазы по всему телу и даже в тех частях тела, которые движутся вместе с дыханием пациента [16].

В настоящее время оснащенность в РФ линейными ускорителями электронов (ЛУЭ) значительно ниже, чем в развитых странах. В ближайшие годы в России ожидается установка нескольких сотен ЛУЭ, для которых нужны специализированные, подготовленные к оборудованию помещения. В настоящее время в Иркутском областном онкологическом диспансере начинается строительство радиологического корпуса в комплексе с ПЭТ-центром, в котором будут использоваться линейные ускорители. В Ангарском филиале онкодиспансера уже несколько лет работает линейный ускоритель Varian. Радиотерапевты онкодиспансера усовершенствовали методику работы этого ускорителя, что его производитель планирует организовать там учебный центр для подготовки радиотерапевтов и медицинских физиков, как квалифицированных кадров для тесного профессионального сотрудничества.

Адронная терапия

Традиционные виды излучения хорошо изучены и давно применяются. У части онкологических больных по различным оценкам (от 10 до 30%) их использование неэффективно.

Адрон – частица атомных ядер. В клинической практике используют протоны, нейтроны и ионы. Пучки протонов и ионов углерода слабо рассеиваются в тканях, их линейная передача энергии достигает максимума на определенной глубине, образуя пик Брэгга, поэтому доза в опухоли может быть значительно больше чем на поверхности. Причем поглощенная доза за пиком Брэгга резко падает, что приводит к значительному уменьшению лучевой нагрузки на окружающих опухоль нормальных тканей. Для нейтронов и ионов углерода характерны радиобиологические особенности, связанные с высокими значениями линейных передач энергии, характеризующимися высокими значениями относительной биологической эффективности. Их плотнo-ионизирующее излучение вызывает преимущественно летальные повреждения клеток. Эффективность адронной терапии не зависит от степени оксигенации тканей и в меньшей степени зависит от фазы клеточного цикла. Использование адронов позволяет снизить риск лучевых осложнений по сравнению с традиционными методами лучевой терапии [18].

Все эти факторы имеют существенное преимущество по сравнению с традиционно используемыми видами излучения. По мнению ученых перспективные направления позволяют расширить показания к адронной лучевой терапии, снизив ее стоимость за счет сочетания адронов с традиционными видами излучения. Развитие адронной технологии позволит поставить лучевую терапию на новый качественный уровень.

Наибольшее внимание исследователей в области адронной терапии привлекают протоны и ионы углерода [6,15,18,19]. За счет реализации пика Брэгга и формирования всего двух-трех конформных полей облучения можно добиться дозного распределения такого же, как и при использовании многопольной модулированной по интенсивности лучевой терапии. При этом существенно уменьшается объем облученных нормальных тканей, возможности увеличения дозы в опухоли и сокращения числа фракций.

Протонное излучение позволяет облучать патологические очаги малых размеров (офтальмо-онкология, радионейрохирургия) в точном соответствии с его формой, даёт возможность повысить до оптимального уровня дозу в патологическом очаге, полностью исключить облучение радиочувствительных органов и структур, расположенных вплотную к очагу облучения

[6,15]. Применение протонов доказало превосходство над традиционными методами лучевого лечения у больных опухолями гипофиза, орбиты, внутричерепных образований, хондромами и хондросаркомами, прилегающими к шейному отделу спинного мозга, местнораспространенным раком предстательной железы и т.п.

Протонная лучевая терапия признана во всем мире одним из перспективных способов направленного лучевого лечения.

В настоящее время к недостаткам применения терапии ускоренными протонами относится необходимость использовать сложные дорогостоящие ускорители (циклотроны, синхрофазотроны).

В России протонная терапия проводится в институте теоретической и экспериментальной физики (г. Москва), институте ядерной физики (г. Санкт-Петербург), объединенном институте ядерных исследований (г. Дубна).

Перспектива использования в медицинской радиологии протонов с лечебной целью связано с созданием специализированных на протонной терапии медицинских центров.

Нейтронная терапия

Примерно для 20% онкологических больных, которым показана лучевая терапия целесообразно использовать плотно-ионизирующее излучение нейтронов [1,14,18,19,20].

Повысить терапевтический эффект может метод, который обеспечивает оптимальное избирательное поражение опухолей при сохранении прилегающей критической нормальной ткани. К решению этой проблемы подходит метод нейтрон-захватной терапии (НЗТ), который обеспечивается взаимодействием двух компонентов: 1) туморотропным препаратом, доставляющим в опухолевые клетки химический элемент с высоким удельным сечением захвата тепловых нейтронов; 2) тепловые и эпитепловые нейтроны с определенной энергией. Эти нейтроны образуются в атомных реакторах и по отдельным каналам выводятся в расположенные рядом с ними процедурные помещения к пациенту.

В настоящее время в клинической практике НЗТ применяется только препарат ^{10}B (бор). В результате взаимодействия атомов бора с тепловыми нейтронами образуются альфа-частицы и ядра отдачи ^7Li (литий), которые имеют высокую передачу энергии на расстоянии, соизмеримым с диаметром клетки, что обеспечивает гибель только тех клеток, в состав которых введен бор, при минимальном повреждении здоровых тканей.

Сегодня НЗТ имеет наибольшее применение при лечении опухолей мозга и меланом [24]. Для успешного применения НЗТ необходимо иметь пучок тепловых нейтронов, а для глубокорасположенных опухолей – эпитепловых нейтронов с энергией примерно 10 КэВ. Тепловые нейтроны обладают низкой проникающей способностью, эпитепловые же нейтроны проникают глубоко в ткани. Поэтому в зависимости от глубины залегания опухоли уменьшают или увеличивают энергию эпитепловых нейтронов.

Нейтрон-захватывающую терапию нельзя применять при опухолях туловища и конечностей, т.к. в мышечной ткани велика концентрация бора и лития. Этот метод применяется только при опухолях мозга.

Контактное облучение (брахитерапия)

Термин «брахитерапия» (греч. *brachios* – короткий, быстрый) – метод лучевой терапии, когда источник излучения помещается в опухоль или на ее поверхности. Это позволяет подводить высокие дозы к опухоли и снижать их воздействие на окружающие здоровые ткани. Метод применяется при локально ограниченных опухолях или в сочетании с дистанционной лучевой терапией.

В настоящее время применяются как закрытые, так и открытые радионуклиды. Закрытые радиоактивные источники применяются в качестве временных и постоянных имплантатов.

При внутрисполостном введении широко распро-

странен метод афтерлоадинга (от англ. *afterloading* – последующая нагрузка). В полость вводятся эндостаты (линейной, объемной или шаровидной формы), а затем в них вводится Co^{60} в герметизированной оболочке. Облучение проводится на шланговом аппарате («АгатВ», «АгатВУ»). Этот метод применяется во всем мире, вытеснив ручное введение источников, которое было сопряжено с высокой лучевой нагрузкой на медицинский персонал. Внутриполостная гамма-терапия применяется при раке шейки и тела матки, влагалища, прямой кишки, пищеводе, носоглотки и т.д. Внутриполостная гамма-терапия, как правило, проводится в сочетании с дистанционным облучением, что позволяет концентрировать дозу излучения в опухоли и в путях лимфооттока, уменьшая лучевую нагрузку на здоровые ткани. Этот метод облучения широко стал применяться в г. Иркутске в 60-х гг. прошлого века.

Внутриполостное облучение открытыми источниками представляет собой тоже внутреннее облучение, при котором радиоактивный источник излучения имеет непосредственный контакт с окружающей средой, этот метод чаще используется при лечении вторичных (метастазов) опухолей в плевральной и брюшной полостях. Открытый радиоактивный источник (чаще это коллоидный раствор золота Au^{198}) вводится в закрытую полость путем пункции.

Внутриканальной метод облучения радиоактивный препарат вводят непосредственно в ткань опухоли или в ложе опухоли после ее удаления. В новообразовании создается высокая доза облучения. Внутриканальное лечение может применяться как самостоятельный метод. Но чаще как сочетанный с дистанционным методом облучения. Внутриканальная гамма-терапия применяется при лечении злокачественных опухолей диаметром не более 5 см, объем которых хорошо определяется и несклонных к широкой инвазии окружающих тканей (рак кожи, слизистой). Также применяется при лечении подвижных органов (рак губы, языка, века), при рецидивах после лучевого и хирургического лечения рака различной локализации. Применяемые радиоактивные гамма-препараты в виде гранул, игл, нитей. Источниками излучения в них являются радионуклиды Co^{60} , Cs^{137} , Ta^{182} , Ir^{192} , в последние годы используются радиоактивные препараты, заряженные калифорнием (Cf^{252}), ядра которого имеют спонтанное деление с испусканием потока гамма квантов и быстрых нейтронов.

Эффективным при лечении некоторых видов опухолей при ранних стадиях оказалось применение в качестве постоянных имплантантов микроисточники с радиоактивными источниками I^{125} (йод) с низким значением мощности дозы.

Наиболее широко брахитерапия с I^{125} стала применяться при лечении рака предстательной железы. В России ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России г. Москва стал первым медицинским учреждением в освоении методики брахитерапии опухоли предстательной железы. С 2004 г. эта методика используется во многих центрах России. В Иркутске в областном онкодиспансере используется с 2015 г. Эта методика по сравнению с традиционным лечением (радикальная простатэктомия, лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия) имеет меньше осложнений со стороны мочеполовой системы, сохраняет качество жизни на высоком уровне. На сегодняшний день брахитерапия считается высокотехнологичным, современным методом лечения рака предстательной железы, который относится к малоинвазивным методам.

Внутриканальная бета-терапия

Применяются преимущественно открытые формы радиоактивных препаратов. Это коллоидные растворы золота, взвеси радионуклидов, например силиката иттрия (Y^{90}) фосфата хрома (P^{32}). В опухоль вводят растворы через тонкие инъекционные иглы, которые располагаются рядами на расстоянии 5-10 мм друг от друга (лечат меланомы, метастазы на послеоперационных

рубцах).

Аппликационное облучение

Относится к наружным контактными методами лучевой терапии. При аппликационной бета-терапии радиоактивный источник прикладывается непосредственно к коже или слизистой оболочке. Для этих целей используются гибкие аппликаторы с радионуклидами, чаще с фосфором (P^{32}), содержащих бета-частицы имеющие небольшой пробег (до 4 мм) в тканях. Доза концентрируется на поверхности, тем самым более глубокие слои не облучаются. В Иркутске бета-аппликаторы с фосфором применялись для лечения капиллярных гемангиом лица в 60-70 гг. прошлого века.

Интраоперационное облучение

Применяется при однократном облучении опухоли в предоперационном периоде или в послеоперационном периодах для воздействия на злокачественные элементы, оставшиеся после нерадикальной операции или в случае, когда нерезектабельна опухоль [3]. Этот вид лучевого воздействия позволяет облучать опухоль или ее ложе. При наличии операционной раны, создается возможность облучения патологического очага, минуя нормальные органы и ткани.

В маммологии используется устройство для интра- и послеоперационного облучения в случае органосохраняющих вмешательств.

Системное облучение

Внутреннее облучение с использованием открытых источников применяется для избирательного воздействия на определенную ткань («критический орган») к определенному радионуклиду. Открытые источники ионизирующего излучения в виде жидкого раствора вводятся в организм через рот или внутривенно. Метод избирательного накопления изотопов в тканях стал применяться в Иркутске в начале 1960-х годов. Облучение с использованием радиоактивного йода-131 (I^{131}) применяется для лечения больных раком щитовидной железы. Применение I^{131} с лечебной целью является основным способом лечения отдаленных метастазов рака щитовидной железы и неоперабельных опухолей папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы, позволяющий получить не только паллиативный эффект, но и клиническое излечение. Лечение I^{131} основано на сохранении метастазами функциональной способности к поглощению йода и гормонообразования.

При множественном метастатическом поражении костей применяется метастрон Sr^{89} (стронций). P^{32} (фосфор) накапливается в костном мозге и применяется при лечении истинной полицитемии, множественной миеломы [9,11,13].

В настоящее время имеются возможности не только для избирательного воздействия на отдельные опухоли, но и её клетки путем получения к ним антител, меченных радиоактивными источниками (радиоиммунотерапия) [25]. В частности, для лечения злокачественных лимфом получил применение препарат, представляющий собой меченный йодом моноклональные антитела к поверхностному антигену CD 20, выявляемому в 95% случаев В-клеточной злокачественной неходжкинской лимфомы [19]. Это позволяет использовать лучевую терапию не только как средство локального облучения опухоли, но и как способ воздействия при генерализованных формах злокачественных новообразований [3].

Фотодинамическая терапия в онкологии

Фотодинамическая терапия основана на комбинированном взаимодействии трех нетоксичных компонентов: фотосенсибилизатора, накапливаемого в опухолевой ткани, света и кислорода. Фотохимическое воздействие лазерного излучения на ткани получило название фотодинамической терапии.

В качестве фотосенсибилизатора используются производные гематопопорферина, которые селективно накапливаются в опухолевых тканях.

При захвате световой энергии от лазерного излучения фотосенсибилизатором происходит химическая

реакция, приводящая к образованию синглетного кислорода и супероксида, что вызывает цитотоксическое действие [12,18,19,23].

Противоопухольный эффект реализуется за счет прямого повреждения клеток, разрушения сосудистой системы опухоли и активации иммунного ответа.

После введения фотосенсибилизатора и использования лазерного излучения проводится флуоресцентная спектроскопия на специальном техническом комплексе. Опухолевой ткани на экране выглядят светящимся очагом на темном фоне здоровых тканей. По уровню и распространенности флуоресценции возможно определить границы опухолевого процесса и количество опухолевых очагов. Недостатком метода являются побочные эффекты в виде фотодерматитов и общей фотосенсибилизации организма [17,22].

Иногда не достигается полная гибель всех опухолевых комплексов, тогда лучевой эффект носит паллиативный характер. Поэтому фотодинамическая терапия применяется при лечении ранних форм рака. Результаты исследований по изучению эффективности фотодинамической терапии в лечении базально клеточного рака кожи указывает на результативность этого метода. В Иркутском областном онкологическом диспансере фотодинамическая терапия применяется при лечении базальноклеточного рака кожи с 2012 г.

Расширение показаний к применению фотодинамической терапии связывают с использованием новых фотосенсибилизаторов, новых способов доставки лазерного излучения, возможностью комбинации с другими методами лечения [4,12,18,22].

В литературе описаны случаи применения фотодинамической терапии в комбинации с лучевой терапией с положительным эффектом у неоперабельных пациентов с ранними стадиями рака пищевода, рака легкого

[4,12]. Приоритетным направлением развития фотодинамической терапии в настоящее время является поиск эффективных фотосенсибилизаторов и изучение их свойств избирательного накопления.

Заключение. Задача специалистов в области онкологии – снизить уровень летальности и максимально продлить и повысить качество жизни онкологических больных. Эффективность лучевой терапии зависит не только от усовершенствования радиотерапевтического оборудования, источников излучения, применяемых новых технологий в лучевом лечении, но и связано с многочисленными радиобиологическими исследованиями, раскрывающими механизмы регрессии опухоли под влиянием облучения. Зависит и от предлучевой подготовки больного с использованием современных компьютерных томографов, фиксирующих устройств, компьютерных систем дозиметрического планирования, дозиметрических комплексов. Важна и подготовка высококвалифицированных кадров, использующих непрерывное медицинское образование для обеспечения максимальной диагностической и лечебной помощи пациентам.

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: 16.09.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрые нейтроны в онкологии / Под ред. Л.И. Мусабаевой. Томск: Изд-во НТЛ, 2000. 188 с.
2. Виноградов В.М. Перспективные методики лучевой терапии // Практическая онкология. 2007. Т. 8. №4. С.194-203.
3. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В. и др. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатоспецифического мембранного антигена // Вестник РАМН. 2015. Т. 70. №3. С.360-366. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334
4. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2003. №4. С.67-71.
5. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Легеза В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины: Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ФОЛИАНТ, 2015. 232 с.
6. Забелин М.В., Климанов В.А., Галяутдинова Ж.Ж. Протонная лучевая терапия: возможности клинического применения и перспективы // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. №1. С.82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10
7. Иванкова В.С., Демина Э.А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии (клинические и радиобиологические аспекты). Киев: Здоровье, 2012. 192 с.
8. Интраоперационная электронная и дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.И. Мусабаевой. Томск: Изд-во НТЛ, 2006. 216 с.
9. Каприн А.Д., Костин А.А., Леонтьев А.В. и др. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей // Исследования и практика в медицине. 2014. Т. 1. №1. С.57-61.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Т.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016. 236 с.
11. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности. // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61. №1. С.14-19.
12. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы) // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. №4. С.98-105. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77
13. Лиене К., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия при метастазах в кости препаратами на основе Рения – 188 // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. №4. С.401-409.
14. Лукина Е.Ю. Быстрые нейтроны в лечении саркомы мягких тканей // Вопросы онкологии. 2010. Т. 6. №4. С.408-412.
15. Лучин Е.И., Агапов А.В., Бреев В.М. и др. Протонная конформная лучевая терапия внутричерепных новообразований: клинический опыт на медицинском протонном пучке фазатрона ОИЯИ // Материалы международной научно-практической конференции «Ядерная медицина и лучевая терапия: Современное состояние и ближайшие перспективы». М., 2017. С.18.
16. Маряшев С.А., Голанов А.В., Яковлев С.Б. и др. Результаты радиохирургического облучения пациентов с артерио-венозными мальформациями головного мозга на аппаратах «Новалис», «Гамма-нож» и «Кибер-нож» // Медицинский алфавит. 2014. Т. 3-4. №18. С.25-34.
17. Романко Ю.С., Каплан М.А., Иванов С.А. и др. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы с использованием фотосенсибилизаторов различных классов // Вопросы онкологии. 2016. №3. С.447-450.
18. Терапевтическая радиология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприн, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.
19. Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с.
20. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Состояние и перспективы развития рентгенорадиологической службы России // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. №4. С.416-423.

21. Цыб А.Ф. Нейтроны в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2003.
22. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А. и др. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом // Российский журнал кожных и венерологических болезней. 2000. №4. С.4-12.
23. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии / Под ред. А.Ф. Цыба, М.А. Каплана. Калуга:

- Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2010. 112 с.
24. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 2004. 536 с.
25. Machak G.N., Sinyukov P.A., Teplakov V.V., et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities // Mayo Clinic Proceedings. 2003. Vol. 78. №2. P.147-155.

REFERENCES

1. Fast neutrons in oncology / Ed. L.I. Musabaeva. Tomsk: Publishing house NTL, 2000. 188 p. (in Russian)
2. Vinogradov V.M. Perspective techniques of ray therapy // Prakticheskaya onkologiya. 2007. Vol. 8. №4. P.194-203. (in Russian)
3. Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V., et al. New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer // Vestnik RAMN. 2015. Vol. 70. №3. P.360-366. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334 (in Russian)
4. Gelfond M.L., Barchuk A.S., Vasilev D.V., Stukov A.N. Possibilities of photodynamic therapy in oncology practice // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003. №4. P.67-71. (in Russian)
5. Grebnyuk A.N., Strelova O.Yu., Legeza V.I., Stepanova E.N. Basics of radiobiology and radiation medicine: Training manual. – 2nd edition, corrected and amended. St. Petersburg: OOO "Publishing house FOLIANT", 2015. 232 p. (in Russian)
6. Zabelin M.V., Klimanov V.A., Galiautdinova Zh.Zh., et al. Proton radiation therapy: clinical application opportunities and research prospects // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2018. Vol. 5. №1. P.82-95. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-1-10 (in Russian)
7. Ivankova V.S., Demina E.A. Problems of tumour resistance in radiation oncology (clinical and radiobiological aspects). Kiev: Health, 2012. 192 p. (in Russian)
8. Intraoperative electronic and remote gamma-therapy of malignant neoplasms. / Ed. E.L. Choinzonov, L.I. Musabaeva. Tomsk: Publishing House NTL, 2006. P.216. (in Russian)
9. Kaprin A.D., Kostin A.A., Leontyev A.V., et al. Possibilities of systematic radionuclide therapy in palliative treatment of patients with metastatic bone lesions // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2014. Vol. 1. №1. P.57-61. (in Russian)
10. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova T.V. State of oncological service to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016. 236 p. (in Russian)
11. Krylov V.V., Kochetova T.Yu., Voloznev L.V. Radionuclide therapy in bone metastases. New possibilities // Voprosy onkologii. 2015. Vol. 61. №1. P.14-19. (in Russian)
12. Kuznetsov V.V. Use of photodynamic therapy in domestic oncology (literature review) // Issledovaniya i praktika v meditsine. 2015. Vol. 2. №4. P.98-105. DOI: 10.17709/2409-2231-2015-2-77 (in Russian)
13. Liepe K., Krylov V.V., Kochetova T.Yu. Radionuclide therapy for bone metastases with preparations based on Rhenium – 188 // Voprosy onkologii. 2016. Vol. 62. №4. P.401-409. (in Russian)
14. Lukina E.Yu. Fast neutrons in treatment of soft tissue sarcoma // Voprosy onkologii. 2010. Vol. 6. №4. P.408-412. (in Russian)
15. Luchin E.I., Agapov A.V., Breev V.M., et al. Proton conformal therapy of intracranial neoplasms; clinical experience on the medical proton beam of OIYAI phasotron. // Materials from international scientific-practical conference "Nuclear medicine and radiation therapy. Contemporary state and nearest perspectives". December 7, 2017. Moscow, 2017. P.18. (in Russian)
16. Maryashev S.A., Golanov A.V., Yakovlev S.B., et al. The results of radiosurgical exposure patients with arterio-venous malformations brain on the devices Novalis, Gamma-knife and Cyber-knife. // Meditsinskiy alfavit. 2014. Vol. 3-4. №18. P.25-34. (in Russian)
17. Romanko Yu.C., Kaplan M.A., Ivanov S.A., et al. The effectiveness of photodynamic therapy of basal cell carcinoma using photosensitizers of various classes // Voprosy onkologii. 2016. №3. P.447-450. (in Russian)
18. Therapeutic radiology: Guidelines for doctors / Ed. A.F. Tsyba, Yu.S. Mardynskij. Moscow: MK, 2010. 552 p. (in Russian)
19. Therapeutic radiology: national guidelines / Ed. A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskij. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. (in Russian)
20. Kharchenko V.R., Rozhkova N.I. The status and perspectives of development of roentgeno-radiological service in Russia // Voprosy onkologii. 2009. Vol. 55. №4. P.416-423. (in Russian)
21. Tsyb A.F. Neutrons in treatment of malignant neoplasms. Obninsk, 2003. (in Russian)
22. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Molochkov V.A., et al. On the use of photodynamic therapy in the treatment of solitary and multiple basalomas // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venerologicheskikh bolezney. 2000. №4. P.4-12. (in Russian)
23. Experimental aspects of photodynamic therapy / Ed. A.F. Tsyb, M.A. Kaplan. Kaluga: Scientific literature publishing house of Bochkareva N.F., 2010. 112 p. (in Russian)
24. Yarmonenko S.P. Radiobiology of human and animals. Moscow: Vysshaya shkola, 2004. 536 p. (in Russian)
25. Machak G.N., Sinyukov P.A., Teplakov V.V., et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities // Mayo Clinic Proceedings. 2003. Vol. 78. №2. P.147-155.

Информация об авторах:

Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ИГЛУ, заведующая кафедрой онкологии ИГМАПО, главный врач областного онкологического диспансера, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com; Галченко Людмила Иннокентьевна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ИГМУ, врач-радиолог областного онкологического диспансера; 664035, Иркутск, ул. Фрунзе 32.

Information About the Authors:

Dvornichenko Viktoria Vladimirovna – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, head of oncology department and radiation therapy of the "Irkutsk State Medical University", head of the oncology department of the Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, head physician of the Irkutsk Regional Cancer Center, honored doctor of Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com; Galchenko Liudmila Innokentyevna – MD, PhD (Medicine), assistant of the oncology and radiation therapy of the Irkutsk State Medical University, radiologist of the radiology department at the Irkutsk Regional Cancer Center, 664035, Russia, Irkutsk, 32 Frunze st.

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. – 2018
УДК: 821.161.1

НЕКОТОРЫЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ «ЦАРСКОГО ДЕЛА»

Неделько Н.Ф.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Прошло более 100 лет с той июльской ночи, когда было осуществлено чудовищное преступление – убийство без следствия и суда царской семьи (ЦС) и Ее прислуги в подвальном помещении дома Ипатьева. Романовы были убиты несправедливой властью, зарыты в болоте и забыты навсегда и надолго... В статье с учетом вновь открытых обстоятельств освещаются вопросы подготовки к убийству, как происходило оно, вопросы расследования обстоятельств трагической гибели ЦС, вопросы поиска и обнаружения костных останков ЦС, представлены результаты идентификационных исследований, выполненных с использованием комплекса современных методов с целью отождествления личности.

Ключевые слова: царская семья; убийство; расследование обстоятельств; костные останки; идентификационные исследования; методы; отождествление личности.

SOME FORENSIC MEDICAL ASPECTS OF «TSAR'S CASE»

Nedelko N.F.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. More than 100 years have passed since the night of July when a monstrous crime was committed – murder without investigation and the court of the royal family (CA) and Her servants in the basement of the Ipatiev house. The Romanovs were killed by an unjust power, buried in a swamp and forgotten forever and for a long time ... The article takes into account the newly discovered circumstances covering the preparation for the murder, how it happened, the investigation of the tragic death of the CA, the results of the identification and identification studies performed using a set of modern methods for the identification of the individual.

Key words: royal family; murder; investigation of the circumstances; bone remains; identification research; methods; personal identification.

*«Скорбные страницы о страданиях Царя
говорят о страданиях России»*

Н.А. Соколов

*«Хороша мудрость с наследством,
и особенно для видящих солнце»
(Еккл. 7,II).*

Прошло более 100 лет с той июльской ночи, когда произошло чудовищное, жестокое преступление – уничтожение без суда и следствия Августейшей Семьи последнего Российского Императора и Ее прислуги в подвале дома Ипатьева.

Историография трагических событий, которые произошли в Екатеринбурге в 1918 г., огромна. В ней четко прослеживаются два направления. Одни считают, что события, связанные с гибелью ЦС, не соответствуют истине, т.к. она спаслась, другие, основываясь на архивных материалах следователя Н.А. Соколова [36], утверждают, что ЦС и Ее слуги были уничтожены.

Всем известна последовательность драматических событий на заключительном этапе жизни ЦС:

- Николай II прибывает в Псков, где 2 марта 1917 г. его свергает с престола ближайшее окружение, подделывая «манифест» об отречении;
- переезд в Царское Село;
- арест семьи 7 марта 1917 г.;
- высылка в Тобольск 7 августа 1917 г.;
- переезд семьи в Екатеринбург 30 апреля 1918 г.;
- убийство в Ипатьевском доме в ночь с 16 на 17 июля 1918 г.

Как же происходила подготовка к убийству ЦС? О готовящейся расправе над Ней знал очень узкий круг людей, во главе которого стояли В.И. Ленин и Я.М. Свердлов. Ленин издавна мечтал уничтожить под корень «всю большую ектеню», т.е. попросту говоря, весь Русский Императорский Дом Романовых.

Не ранее 20 июня 1918 г. Ленин вел переговоры с

Командующим фронтом Р.И. Берзиным, которому он приказал взять под свою личную охрану всю ЦС с целью недопущения над Ней каких-либо насильственных действий.

И это справедливо, т.к. возможное «непослушание», «самоуправство» уральских большевиков выбило б из рук Ленина один из главных козырей. Ибо в соответствии с его политическими прогнозами, игрой в политические «поддавки», ЦС должна была стать одной из главных ставок в затеянной им дьявольской игре с немцами. Его стратегия, по-видимому, заключалась в том, чтобы уговорить немцев не оккупировать центральную часть страны и получить отсрочки по выплате контрибуции в размере 300 миллионов золотых рублей, оговоренной Брест-Литовским договором. Однако в то же время он стремился показать союзникам, что сотрудничает с ними, обещая передать Романовых в их руки. И под предлогом выкупа прогерманскими акционерами банков получил от них 500 000 фунтов в дополнение к тем, что были переданы ему еще в феврале.

Таким образом, Ленин и большевистские вожди продолжали использовать ЦС в качестве заложников и рассматривали Ее как предмет сделки. И именно поэтому намерением большевиков являлось обеспечение безопасности ЦС и Ее перевозка в Москву на показательный, «всероссийский суд».

4 июля 1918 г. Ф.И. Голощекин, Уральский Областной Военный Комиссар во время встречи со Свердловым, по-видимому, убедил его в том, что перевод семьи в Москву может иметь самые непредсказуемые последствия в виду многочисленных заговоров (как показали дальнейшие события, их вообще не было). Предполагается, что суть этих разговоров была передана Свердловым Ленину, который все, что касается ЦС, как говорится, «держал руку на пульсе» и не желал того, чтобы отбитая по пути следования в Москву ЦС стала бы «живым знаменем в руках контрреволюционеров».

Для того, чтобы оградить себя лично и правительство Ленина от каких-либо возможных в дальнейшем нападков, Свердлов рекомендует Голощекину устроить в Екатеринбург публичный суд над Царем. В случае, если таковой не получится, предлагает уральским якобинцам действовать по собственному сценарию с учетом созданных обстоятельств, т.е. тем самым дает молчаливое согласие на уничтожение бывшего Императора. Свердлов подчеркивает при этом Голощекину: «ВЦИК официальной санкции на расстрел не дает».

В начале июля 1918 г. обстановка под Екатеринбургом приближалась к критической. Мятёж Чехословацкого корпуса сразу же создал угрозу для Советской власти на Урале.

Уклонившись в этих условиях от принятия недвусмысленного решения и оставив судьбу ЦС на усмотрение Уралсовета Центральные власти тем самым допускали любой исход, включая и наступивший. С государственно-правовой точки зрения никакие телеграммы и постановления ничего не меняли в этих оценках [3].

В связи с созданными «военными обстоятельствами» и с тем, что Голощекину не удалось получить санкции на расстрел ЦС, уральские большевики разрабатывают собственный план ликвидации Романовых.

12 июля 1918 г. состоялся расширенный Президиум Исполкома Уральского Облсовета, на котором по предложению А.Г. Белобородова и Ф.Ф. Сыромолотова было принято решение о расстреле не только Царя, но и Его Семьи. В последующем члены Коллегии УОЧК и Ф.Н. Лукоянов предложили расстрелять не только ЦС, но и всех находящихся при Ней слуг, сделав исключение для поварского ученика.

Главными лицами, ответственными за проведение убийства, были назначены – Комендант Дома Особого Назначения (ДОН) Я.М. Юровский и его помощник Г.П. Никулин. А ответственными за вывоз и тайное захоронение трупов: М.А. Медведев (Кудрин) (как представитель УОЧК) и П.З. Ермаков.

16 июля 1918 г. на имя Ленина и Свердлова была отправлена телеграмма от Голощекина и Сафарова, которые уведомили большевистских вождей, что для убийства ЦС все готово, и что требуется лишь их окончательное согласие [8].

Как отмечает Э. Радзинский [31], ответ Ленина и Свердлова «на особо важную телеграмму» был немедленно отослан в Екатеринбург за полночь 16 июля 1918 г. «с утверждением этого решения», т.е. о расстреле ЦС. В это время в Екатеринбурге было около двух часов ночи.

Властители «Красного Урала», расправившись с ЦС, днем 17 июля 1918г. отправили в Москву телеграмму следующего содержания: «...ввиду приближения неприятеля к Екатеринбургу и раскрытия ЧК большого белогвардейского заговора (документы в наших руках), по постановлению президиума областного совета в ночь на 16-е (на 17-ое. – Н.Н.) расстрелян Николай Романов. Семья эвакуирована в надежное место». По этому поводу нами выпускаются следующие сообщения: «Ввиду приближения контрреволюционных банд к Красной столице Урала и возможности того, что коронованный палач избежит народного суда (раскрыт заговор белогвардейцев, пытавшихся похитить его, и найдены компрометирующие документы), президиум областного совета постановил расстрелять бывшего царя Н. Романова, виновного в бесчисленных кровавых насилиях против русского народа. В ночь на 16-е (на 17-е. – Н.Н.) 1918 г. приговор приведен в исполнение. Семья Романовых, содержащаяся вместе с ним под стражей, в интересах общественной безопасности, эвакуирована из города Екатеринбурга...» [9].

Из Постановления от 18.07.18 г. следует: «ВЦИК в лице своего Президиума признает решение Уральского Совета правильным» [10].

Однако была еще одна зашифрованная телеграм-

ма, направленная вечером 17 июля на имя секретаря Совнаркома Н.П. Горбунова (личного секретаря Ленина. – Н.Н.): «... передайте Свердлову, что все семейство постигла та же участь, что и главу, официально семья погибнет при эвакуации. Белобородов» [3,16,30,31,32,36].

Текст черновика объявления о расстреле Н. Романова и якобы эвакуации его семьи заготовлен заранее. Расстрел спланирован на одну из ночей с 10 по 19 июля. Факт универсального использования черновика для объявления и телеграммы, свидетельствует о том, что он же явился итогом устного решения Уралсовета. Письменное решение, по-видимому, не оформлялось вообще. Шифротелеграмма от 17 июля Белобородов докладывал подлинный факт и планируемую дезинформацию, мол «официально семья погибнет при эвакуации». Уралсовет ничего не скрывал. Решение было принято в Екатеринбурге, но означало ли оно ответственность Уралсовета? [3].

В конце июня 1918 г. в Москве был распространен ложный слух о расстреле Царя. От имени Совнаркома был послан запрос на Урал. Последовал следующий ответ: «Все сведения об убийстве Н. Романова – провокация. Главнокомандующий Северным Урало-сибирским фронтом Р. Берзин». Ему, по-видимому, и было поручено Москвой запустить механизм расстрела ЦС. Казнь должна совершиться только в одном случае: если падет Екатеринбург. Только Берзин мог точно знать этот роковой час. Только он – Главнокомандующий – мог приказывать военному комиссару. И 16 июля, поняв, что положение города безнадежно, он, видимо, отдает свой приказ Голощекину, приговорив к смерти 11 человек, в том числе несовершеннолетнего Царевича [31].

В настоящее время исследователям неизвестны какие-либо документы или прямые доказательства, подтверждающие причастность Ленина к этому преступлению. А, между тем, таковые не подлежат сомнению. О том, что Ленин был «главным дирижером» и исполнил роль «первой скрипки в оркестре» в трагической гибели ЦС, свидетельствуют воспоминания М.А. Медведева (Кудрина), И.И. Родзинского, Л.Д. Троцкого, В.М. Молотова, А.Г. Белобородова и др. [8,11,16,25,41,42].

Итак, убийство ЦС и Ее слуг – акция и инициатива уральских большевиков, деятельности которых потворствовал Свердлов, а Ленин, как опытный политический интриган, умело срежиссировал этот кровавый спектакль и «умыл руки»... Он поступил по-ленински, сделав все скрытно, т.е. – «архинадежно». Ленин не собирался повторять «ошибки» Великой французской революции, уничтожившей не всех Бурбонов.

Цареубийцы: кто они? К настоящему времени не вызывает сомнения, что непосредственными, «признанными» участниками убийства ЦС и Ее слуг были: Я.М. Юровский – главный цареубийца, П.З. Ермаков, А.Г. Кабанов, Г.П. Никулин, М.А. Медведев (Кудрин) [16]. На взгляд автора [16], совершенно очевидным является тот факт, что в убийстве ЦС не принимали участия – В.Н. Нетребин, П. Д. Хохряков, С.П. Ваганов. В Постановлении о прекращении уголовного дела (1993 г.), составленного В.Н. Соловьевым, среди участников расстрела значатся также А.А. Стрекотин и неустановленные лица из латышского батальона ВЧК [32].

Не исключено, что в расстреле также принимали участие А.Г. Белобородов и П.С. Медведев [32]. с. 73. Роз. с. 454.

Итак, команда основных «расстрельщиков» состояла преимущественно из русских людей православного вероисповедания. Убивали Царя исключительно христианами.

В ночь на 17 июля 1918 г. с помощью обмана для удобства «выполнения приговора» ЦС и Ее слуги были выманены из своих комнат и переведены на нижний этаж, в «расстрельную» комнату. Чтобы не возбудить подозрения, всем «жильцам» было объяснено, что эта мера вызвана, якобы предполагавшимся в эту ночь падением анархистов на дом Ипатьева.

Комендант Юровский всех приговоренных «расставил по местам». Свои действия будущим жертвам он пояснил якобы тем, что их должны будут сфотографировать.

Как отмечает Жук [16], никакой бумаги в руках коменданта не было, а свое обращение к Царю он сделал в произвольной форме. Суть его слов заключалась в том, что «мы принуждены» всех членов ЦС расстрелять. Поначалу смысл сказанных Юровским слов не дошел до Царя и он переспросил: «Что? Что?» Затем Николай II быстро сказал: «Господи, боже мой! Что же это такое?!». Комендант вновь повторил свои слова.

Последними словами Государя были: «Вы не ведаете, что творите».

Медведев (Кудрин), опередив всех, первым выстрелил в Царя. «Я уже спускаю курок своего «браунинга» и всаживаю первую пулю в Царя... На пятом выстреле Николай II валится сном на спину».

После того как раздался первый выстрел, началась беспорядочная стрельба по всем жертвам без разбора. Кровь текла потоками. В комнате стояла сплошная пелена порохового дыма и известковой пыли. «Это страшное сатанинское действо длилось около трех часов...» [13].

Кто, все-таки, произвел тот самый «исторический» выстрел в Царя? Юровский во всех вариантах своих воспоминаний четко конкретизировал факт первого выстрела в Государя, которого он лично убил «наповал». Но, как мы уже отмечали, Юровского опережает своими выстрелами Медведев (Кудрин).

Никулин выстрелил всего один раз в больного мальчика (Цесаревича. – Н.Н.), но не убил его, а увидел полные ужаса детские глаза... [16].

П.С. Медведев: «...Царь, Царица, четверо дочерей и Наследник лежат на полу с многочисленными ранами. Кровь текла потоками. Были убиты доктор, служанка и двое слуг... Наследник еще был жив – стонал. К нему подошел Юровский и два или три раза выстрелил в него в упор в голову».

После того, как стрельба была прекращена, многие из лежавших на полу жертв оказались живы.

Юровский: «...доктор Боткин лежал, опершись локтем правой руки, как бы в позе отдыхающего, револьверным выстрелом я с ним покончил...».

Стрекотин: «...живыми оказались...одна из дочерей и та...дама...Ермаков...взял винтовку и начал их докалывать. Это был самый ужасный момент их смерти. Они долго не умирали, кричали, стонали, передергивались. В особенности тяжело умирала та...дама (Демидова – Н.Н.). Ермаков ей всю грудь исколол. Удары штыком он делал так сильно, что штык каждый раз глубоко втыкался в пол...».

Кабанов: «...Штык вроде кинжала, но тупой и грудь не пронзал, а фрельна (Демидова – Н.Н.) ухватила обеими руками за штык и стала кричать». «...две младшие дочери царя, прижавшись к стене, сидели на корточках и закрывали головы руками, а в их головы...стреляли. Алексей лежал на полу и в него тоже стреляли...».

Нетребин: «Младшая дочь царя упала на спину и притаилась убитой. Замеченная Ермаковым она была убита... Он, встав на обе ее руки, выстрелил...в голову».

Медведев (Кудрин) подошел к лежавшей на полу лицом вниз Великой княгини Татьяне, которая стала подавать признаки жизни, и выстрелил в нее один раз [16].

Стрекотин: «Арестованные уже все лежали на полу, истекали кровью, а наследник все еще сидел на стуле. Он почему-то долго не падал со стула и оставался живым. Впритурь (в упор) начали ему стрелять в голову и грудь, наконец, и он свалился со стула».

Вслед за жуткой, зверской расправой последовало вполне закономерное в таких случаях мародерство, которое было приостановлено Юровским, пригрозив всем расстрелом.

Под утро 17 июля 1918 г. грузовик, груженный 11

телами убитых, медленно направился в окрестности деревни Коптяки.

Как отмечает Жук [16], убийцы явные и предполагаемые были вооружены следующим оружием:

– Юровский – пистолетом Маузера К-96 мод. 1912 г. кал. 7,63 мм. С коротким стволом и револьвером Нагана обр. 1895 г. кал. 7,62 мм;

– Никулин и П.С. Медведев – револьверами Нагана обр. 1895 г. кал. 7,62 мм;

– Медведев (Кудрин) – пистолетами Браунинга 1900 г. кал. 7,65 мм. и Кольта М1911 кал. 45 /11,43/;

– Ермаков – тремя револьверами Нагана обр. 1895 г. кал. 7,62 мм;

– Кабанов и Бройдт – револьверами Нагана обр. 1895 г. кал. 7,62 мм;

– Биркенфельд (Паруп) – пистолетом Кольта обр. 1906 г. кал. 32 (7,65 мм).

Из всего перечисленного оружия каждый убийца мог произвести 87 выстрелов. Общее число выстрелов по жертвам составило 77 выстрелов, а не 87. С учетом обнаруженных в 1918, 1991, 1993, 1998 и 2008 гг. пуль, можно утверждать, что по ЦС и Ее слугам было произведено порядка 55-65 выстрелов [16].

При реконструкции условий возникновения огнестрельных повреждений учитывались показания участников и свидетелей преступления относительно обстоятельств расстрела.

Отсутствие мягких тканей (и одежды) не позволило на всех костях определить точную локализацию входных и выходных отверстий, а также дистанцию выстрела. Сопоставление направлений раневых каналов (НРК) свидетельствовало о том, что потерпевшие были обращены по отношению к дульному концу оружия разными поверхностями тела.

Определенная сложность дифференциация входных и выходных отверстий не исключала возможности следующего суждения об общем НРК (по отношению к обычному вертикальному положению тела человека): скелет 1, горничная Демидова, левая бедренная кость – сзади наперед, сверху вниз, слева направо; скелет 2, д-р Боткин, череп – слева направо, сверху вниз, спереди назад; нижние отделы правой половины живота и левой половины области большого таза – преимущественно спереди назад; левая большеберцовая кость – справа налево; скелет 3, Великая княгиня Ольга, нижняя челюсть, правая лопатка – справа налево, сзади наперед, снизу вверх; правые и левые ребра скелета 4, Царь – слева направо и справа налево, спереди назад; левая бедренная кость скелета 5, Великая княгиня Татьяна – спереди назад; череп скелета 6, Великая княгиня Анастасия – сзади наперед, слева направо, сверху вниз; нижняя челюсть скелета 8, повар Харитонов – сзади наперед, сверху вниз, слева направо; нижняя челюсть скелета 9, лакей Трушп – сзади наперед, снизу вверх, справа налево; правая бедренная кость – спереди назад, справа налево; левая бедренная кость – справа налево, сверху вниз, спереди назад [20].

Первоначально выстрелы были произведены в Государя и Цесаревича. На это указывает преимущественная локализация огнестрельных повреждений стен и пола в левой половине комнаты – 25 из 31 (по данным Жука, не 31, а 33. – Н.Н.). В правой половине комнаты в стенах, двери и полу, где располагались Императрица и Ее дочери, было только 6 огнестрельных повреждений. Это свидетельствовало о том, что наиболее вероятно, они самостоятельно переместились после начала стрельбы из правой половины в левую и частично закрыли своими телами Царя и Наследника [19].

А как же быть с «версией Кабанова?»: «...две младшие дочери царя, прижавшиеся к стене, сидели на корточках и закрывали головы руками, а в их головы...стреляли». То есть, не кинулись закрывать своими телами Отца и брата, а пытались спастись, переместиться в левую часть комнаты, где, прижавшись к стене, со страху присели на корточки [16].

Таким образом, в начале расстрела часть поврежденных могла быть причинена при вертикальном положении жертв (скелеты 4, 8 и 9), для получения других повреждений потерпевшие могли находиться со склоненной головой, либо в положении лежа (скелеты 1, 2, 3, 5 и 6). У скелета 9 обнаружены огнестрельные сквозные ранения бедренных костей, что свидетельствовало о перемещении пострадавшего в момент выстрелов. У скелета 3 входное отверстие располагалось на внутренней поверхности тела нижней челюсти слева. Это повреждение Великая княгиня Ольга получила в позе лежа лицом вниз, когда пуля прошла мягкие ткани шеи со стороны спины [20,30,39].

Захоронение тел убитых стало для большевистских «героев», по свидетельству Юровского, «трехдневной морокой». В ночь убийства по дороге у Верх-Исетского завода грузовик с трупами встретила команда красноармейцев, которые были возмущены, поскольку надеялись по-своему поиздеваться, чтобы получить удовлетворение, а затем всех расстрелять. А тут привезли мертвые тела. Когда начали разгружать с грузовика трупы, опять началось мародерство. Так как телег не было, трупы «усадили» в пролетки и доставили к шахте у «Ганиной ямы». Во время раздевания Юровский заметил, что на трупах женского пола, кроме Великой княгини Марии, в корсеты вшиты драгоценности. На Александре Федоровне оказался целый жемчужный пояс. Некоторые корсеты местами повреждены пулями. Драгоценности были извлечены (их оказалось полпуда), а окровавленную одежду сожгли. Все трупы бросили в шахту, забросали сверху ветками, досками. Останки слуг ЦС сбросили в шахту последними. Чтобы завалить шахту, бросили несколько ручных гранат.

Когда мутная вода на дне шахты отстоялась, стало ясно, что в ней трупы не скрыть, на дне колодца хорошо были видны обнаженные тела. Находясь в шахте, они предельно охладились, замерзли. Когда их извлекали, они были словно живые – «краснощекие», «с румянцем».

С 17 на 18 июля к шахте привезли серную кислоту и бензин.

Из воспоминаний Медведева (Кудрина) следует, что «...готового плана перезахоронения...не было...решили сжечь хотя бы часть расстрелянных... Отобрали тела Николая II, Алексея, царицы, Доктора Боткина, облили их бензином и подожгли. Замерзшие трупы дымилась, смердели, шипели, но никак не горели. Тогда решили останки где-нибудь закопать. Сложив в кузов грузовика все 11 тел (из них 4 обгоревших), выехали на коптяковскую дорогу... в болотистой низине (Поросенкова лога. – Н.Н.) машина забуксовала в грязи... с трудом вытолкнули грузовик из...ямы...пришла в голову мысль: а ведь эта яма... идеальная тайная братская могила для последних Романовых! Углубили яму... в болотистую трясику спустили трупы, залили их серной кислотой, забросали землей... сделали из шпал над ямой настил, проехали по нему несколько раз... Шпалы немного вдавлились в землю... Так закончилась секретная операция...» [4].

Об этом же вспоминал Сухоруков, добавляя при этом: «...Для того, что если бы белые даже нашли эти трупы и не догадались по количеству, что это царская семья, мы решили штуки две сжечь на костре... (были сожжены останки Наследника и Великой княгини Марии. – Н.Н.)... мы разбросали костер, на середине вырыли яму, все оставшееся и не догоревшее сгребли туда, и на этом же снова развели огонь и так закончили работу» [4].

Из воспоминаний Юровского известно: «...Ехали с трудом, вымачивая опасные места шпалами... оставалось, не доезжая до шахт, хоронить или жечь... сожгли... потом похоронили тут же, под костром, останки и снова разложили костер, что... закрыло следы копания. Тем временем выкопали братскую могилу для остальных... Трупы сложили в яму (убитых бросали в яму как попа-

ло. – Н.Н.), облив лица и... все тела серной кислотой, как для неизвестности, так и для того, чтобы предотвратить смрад от разложения... Забросав землей и хворостом, свехру наложили шпалы...» [6].

Свидетельство Юровского является одним из главных аргументов в пользу того, что захоронение 9 тел и сожжение 2 происходило в одной местности, в непосредственной близости друг от друга, и, следовательно, все останки, по воле случая, были сокрыты в Поросенковом логу [32].

В «Записке» Юровский упоминает точное место захоронения: «Коптяки в 18 в. от Екатеринбург к северо-западу. Линия ж.д. проходит на 9 версте, между Коптяки и Верхисетским заводом. От места пересечения жел. дор. погребены саж. во 100 ближе в В. Исетскому заводу» [37].

25 июля 1918 г. войска сибирской армии и белочехов заняли Екатеринбург. 30 июля началось судебное расследование по обстоятельствам исчезновения ЦС из Екатеринбурга.

Следователь М.А. Наметкин, который проверял показания разных лиц о расстреле ЦС, с 17 по 30 июля 1918 г. осмотрел предполагаемые места захоронения вблизи шахты «Ганина яма». Обнаруженные следы и вещественные доказательства указывали на гибель «жильцов» «дома особого назначения», и свидетельствовали о том, что тела членов ЦС могли побывать в этом месте. У следователя сложилось мнение, что на «Ганином руднике» были лишь небольшие костры, в которых сжигали царскую одежду и обувь.

С 11 по 14 августа 1918 г. следователь И.А. Сергеев произвел осмотр дома Ипатьева, где находились брошенные личные вещи, иконы, книги, четки, медальоны, письма, локоны срезанных волос, принадлежавшие членам ЦС и Ее слугам. В одной из комнат нижнего этажа на створках двери, на полу и стенах имелись множественные «углубления» (огнестрельные пулевые повреждения. – Н.Н.) и замытые пятна крови вокруг них. Обстановка комнаты свидетельствовала о том, что в ней могли быть расстреляны люди. 20 августа 1918 г. при вырезке частей стены были обнаружены револьверные пули. Следствие после осмотра шахты на «Ганиной яме» и дома Ипатьева выдвинуло версию о расстреле ЦС.

Следователь Сергеев, в отличие от своего продолжателя Н.А. Соколова, не увлекся версией о полном сожжении всех тел ЦС, а сосредоточил свои профессиональные знания и опыт на установлении факта убийства и выяснения обстоятельств, при которых оно было совершено. Он приходит к следующим выводам: 1) преступление следует считать доказанным, 2) вся ЦС и Ее слуги убиты одновременно в одном помещении многократными выстрелами из боевых видов оружия, 3) убийство задумано заранее и выполнено по заранее разработанному плану, и носило характер жестокости и особенных мучений для жертв, причем убийцы завладели имуществом убитых [12].

В период расследования дела Сергеевым поисковыми работами активно занимался Н.Н. Магницкий. После откачки воды из озера на «Ганиной яме» в шахте были найдены осколки брошенных туда гранат. При промывке грунта обнаружены вещественные доказательства, принадлежавшие ЦС. А на дне шахты, в иле, оказался «отрубленный» палец и верхняя вставная челюсть, принадлежавшие доктору Боткину [12].

С 23 мая по 17 июля 1919 г. следователем Соколовым был произведен осмотр рудника в районе «Ганина яма» и ведущей к нему дороги. Вблизи костров и в самих кострищах были обнаружены различные предметы, в том числе обгоревшие, принадлежавшие ЦС. Возле одного из костров нашли обгоревшие кости «млекопитающего». У шахты нашли части ручной гранаты.

Весной-летом 1919 г. на дне малого колодца шахты был найден труп собачки, принадлежавший Великой княгине Анастасии.

Соколов, несмотря на представленные ему данные

его предшественников, по-видимому, сомневался, что в шахте производились взрывы, хотя в этом не сомневались даже его ближайшие единомышленники – Генерал-лейтенант М.К. Дитерихс и английский журналист Р.А. Вильтон [7,14].

Соколов располагал показаниями П. Медведева о том, что тела убитых сбрасывали в шахту, однако в своей книге он либо проигнорировал, либо намерено искажил эти сведения.

Несмотря на то, что ни в самой шахте, ни вблизи нее нигде на руднике не были обнаружены трупы или их останки, Соколов все же склонялся к мысли о том, что тела были сожжены и уничтожены с помощью бензина и серной кислоты.

В своей книге Соколов в качестве вещественных доказательств приводит «куски сальных масс, смешанных с землей». Все эти предметы были найдены в районе шахты: на глиняной площадке в кострах или вблизи их, около открытой шахты в траве [36]. Намеренно или случайно он допустил ошибку или искажение. В действительности эти сальные массы были извлечены вместе с грунтом со дна малого колодца шахты и найдены при его промывке [32]. Соколов писал: «Сжигаемые на простой земле трупы выделяли сало. Стекая, оно просалило почву» [36].

Такие куски сала никогда не подвергались термическому воздействию, а представляли собой мягкие ткани в состоянии жировоска. Это результат смазки животным жиром деталей насосов, которые откачивали из шахты воду в период рудоразработки. Эти куски не были направлены на экспертизу. А Соколов об этом умолчал.

Соколову так и не удалось постигнуть истину, с которой он разминусь, выбрав ложный путь на одном из перекрестков Коптяковской дороги. Ему было известно, что мостик в болоте в Поросенковом логе был сделан большевиками. «Этот мостик и соорудили «товарищи» как раз в то время, когда они производили свои таинственные работы у рудника», – отмечал ему на допросе А. Шереметьевский [33].

Из показаний сторожа железнодорожной будки при переезде №184 Я.И. Лобухина следует, что поздним вечером (18 июля) в Поросенковом логу застрел большевистский грузовик и простоял всю ночь, в течение которой большевики и соорудили мостик, украв шпалы, лежавшие возле сторожевой будки [12].

Фотоснимок мостика из шпал, сделанный Вильтоном, вошел в книгу Соколова. Зафиксированный документально этот мостик не привлек пристального внимания следователя, сохранив свою жуткую тайну. Соколов нашел место захоронения трупов, которое в 1991 г. было официально вскрыто, но не стал его внимательно исследовать, поскольку был уверен, что трупы были уничтожены в районе шахты «Ганина яма».

В материалах Соколова нет ни одного свидетельства об обнаружении предметов или частей почвы со следами воздействия кислоты ни в кострах у шахты, ни в зоне рудника. Ящики с кислотой были доставлены на рудник только в ночь с 17 на 18 июля. А поздним вечером 18-го большевики выехали из района шахты по направлению к Московскому тракту.

Возможно ли было кислотой в том количестве и за короткий срок бесследно уничтожить 11 тел?

Результаты экспериментального исследования, проведенные на базе Свердловского областного бюро СМЭ (начальник Н.И. Неволин), показали, что растворение мягких тканей и частичное разрушение костей каждого трупа могло произойти только в том случае, если бы количество кислоты как минимум в два раза превосходило массу его. Средний вес 11 убитых составлял приблизительно 600–660 кг, а вес кислоты, имевшийся у большевиков на руднике, был равен 182 кг. Это около 150 л жидкости, такой объем ее может разместиться в емкости 1х0, 5х0, 3 м, в которой невозможно поместить даже один труп.

Не только количество кислоты, но и время, которым располагали преступники, исключало возможность полного растворения 11 трупов. «... в процессе эксперимента наблюдалось полное разрушение мягких тканей и связочного аппарата. Полного разрушения костей не происходило... Исследование показало, что только после 4 суток разрушается погруженная в кислоту часть кости...». Следует учесть и несопоставимость условий эксперимента и тех условий, в которых находились преступники, которые не имели к тому же ни знаний, ни средств для уничтожения трупов [15,32].

Соколов отмечал, что «Что части трупов сжигались в кострах при помощи бензина и уничтожались серной кислотой». В связи с этим возникает предположение об одновременном действии высокой температуры и кислоты, что, естественно, было невыполнимо на практике. Пары кислоты – сильнейшее, смертоносное вещество, от испарений которого погибли бы люди не только у костра, но и на расстоянии от него. О. Прокоп подвергает сомнению версию Соколова о полном уничтожении трупов: одной кислотой едва ли можно уничтожить трупы; столь же трудно уничтожение тел при сжигании их (в распоряжении большевиков было всего около 120–180 л керосина). В.Л. Попов [29] считает, что для уничтожения 11 трупов потребовалась бы целая автомобильная цистерна с кислотой!

Для полного сжигания трупов следует обратиться к справочным материалам о кремации, которое заключается в сожжении трупов не в пламени, а в воздухе, раскаленном до 860–1100°C. При этом образуется 1,25–2,5 кг пепла. Таким образом, в случае кремации в лесных условиях должно образоваться не менее 13 с лишним кг массы от 11 трупов. В лесу создаются абсолютно другие условия горения: температура костра может достигнуть не более 600°C, при этом кости могут только обуглиться, сохраняя свою анатомическую структуру. В открытом очаге (в костре), независимо от типа применяемых дров, бензина, керосина и пр., сжигание одного трупа должно продолжаться до нескольких десятков часов [38].

Да и не могли исчезнуть бесследно 11 трупов, если в двух небольших кострищах у шахты на «Ганиной яме» среди сжигавшихся вещей ЦС были обнаружены различные обгоревшие и не сгоревшие вещественные доказательства. В воспоминаниях преступников отмечается, как долго горели сжигаемые тела Цесаревича и его сестры Марии, но и от них остались обгоревшие костные останки, которые большевики захоронили.

Следует отметить, что тела убитых были сброшены в шахту с ледяной водой. В естественных условиях, за короткое время практически невозможно было сжечь дотла предельно охлажденные 11 трупов.

Таким образом, версия Соколова об уничтожении останков ЦС с помощью воздействия кислоты и высокой температуры совершенно несостоятельна, т.к. она не подтверждается ни историческими документами, ни результатами научных исследований.

В течение 1976–1979 гг. группа энтузиастов, которую возглавили геолог А.Н. Авдони и кинодраматург Г.Т. Рябов, проводила работы по поиску останков ЦС.

Летом 1978 г М. Кочуров первый обнаружил части мостика из шпал, которые были скрыты под слоем земли. Так было обнаружено место захоронения Романовых [35].

1 июня 1979 г поисковая группа решила вскрыть найденное место захоронения. Были изъяты 3 черепа и несколько костных фрагментов. Осенью этого года члены экспедиции закопали в Поросенковом логу недалеко от мостика из шпал железную капсулу с запиской. 7 июля 1980 г. все найденное было возвращено в захоронение.

В 1989 г. Рябов объявил миру сенсационную весть, что он нашел могилу ЦС, помогли ему помощники с Урала (Васильев Г.П. Дневник 1991 г. Личный архив).

Летом 1991 г в течение трех дней было произведено официальное вскрытие захоронения. Перед всеми предстала «фантастически жуткая картина раскопок». «Это

действительно Царская семья. По той картине, которую мы увидели, раскрыв это погребение... по тому расположению скелетов, костей, мы совершенно определенно можем говорить, что это преступление, преступление, совершенное в спешке, второпях и с большой жестокостью» (из интервью Л.Н. Коряковой). Скелеты лежали в беспорядке (убитых бросали в яму как попало). Всего было обнаружено 9 скелетов. В южном углублении черный слой был особенно мощным, по-видимому, сюда стекло много кислоты...» (Л.Н. Корякова).

Захоронение было вскрыто крайне непрофессионально и поэтому по поводу основных претензии следует высказать в адрес судебных медиков и археологов. Многие кости оказались перепутанными. Отсутствовало большое количество мелких костей и их фрагментов. После тщательного повторного осмотра удалось обнаружить более 300 костных фрагментов, пистолетные и револьверные пули [37].

Таким образом, тайна захоронения в Коптяковской дороге – страшного «преддверия» могилы невинно убиенных членов ЦС, наконец, была раскрыта.

В рамках проверки материалов по факту обнаружения останков прокуратурой Свердловской области 8 августа 1991 г. была назначена комиссия судебно-медицинская и медико-криминалистическая экспертиза, проведение которой было поручено Бюро СМЭ Минздрава РСФСР и Свердловскому ОБСМЭ. 19 августа 1993 г. Генеральной прокуратурой РФ было возбуждено уголовное дело по ст.102 п.3 (умышленное убийство двух и более лиц).

В 1998-2000 гг. группа Авдонина [2] решила предпринять поиск в районе шахты на «Ганиной яме» останков двух сожженных членов ЦС: Цесаревича Алексея и его сестры Марии. В результате раскопок было обнаружено 64 костных объекта, некоторые из них имели рубленые повреждения. Все кости были исследованы в Российском центре СМЭ Минздрава РФ. Экспертиза установила, что все кости принадлежали животным, которые предварительно были вываренными и использовались в пищу. Аналогичные костные фрагменты находил и Соколов.

В 2007 г. рядом с местом захоронения останков ЦС и Их слуг группой С.Н. Погорелова [28] были обнаружены костные фрагменты останков, которые были преданы огню. Костные объекты, пули и фрагмент обгоревшей ткани были направлены в Свердловское ОБСМЭ.

Осенью 2007 г. производился ряд экспертных исследований фрагментов костей и зубов двумя независимыми группами антропологов и стоматологов (Г.А. Пашиян, А.А. Зубов, Е.С. Тучик, Р.Д. Чемяков, Т.В. Попова).

Генеральной прокуратурой РФ была назначена комплексная медико-криминалистическая и остеологическая экспертиза, которая производилась группой московских специалистов под руководством С.А. Никитина.

Результаты исследований показали, что на фрагменте одной из затылочной костей и на крыле левой подвздошной обнаружены сквозные краевые дефекты... диаметром 9 и 10,5 мм. Данные повреждения могли быть причинены пулями. Определить их калибр не представляется возможным.

В коронках двух больших коренных зубов обнаружены три пломбы качественной работы, изготовленные из серебряной амальгамы. Аналогичные пломбы имелись в зубах дочерей Императора Николая Второго – Ольги, Татьяны и Анастасии.

Давность захоронения людей, части скелетов которых представлены на экспертизу, составляет более 60 лет.

Можно с большой долей вероятности считать, что представленные на экспертизу части скелетов являются останками Цесаревича Алексея Николая Романова (возраст 13 лет) и его сестры Великой Княжны Марии Николаевны Романовой (возраст 19 лет) (Заключение экспертов – №01-07/03 мед. крим. – остед.).

К лету 2008 г была завершена антропологическая экспертиза, которую проводила группа ученых под руководством профессора В.Н. Звягина.

Но наиболее важной является идентификация останков на основании результатов нескольких независимых генетических экспертиз. Первым провел идентификацию останков Цесаревича Алексея и Великой княгини Марии профессор Е.И. Рогаев. Молекулярно-генетические исследования им проводились в лабораториях России и США. Он извлек ДНК-характеристики из останков Цесаревича Алексея и Великой княгини Марии, расшифровав при этом полный геном материнской ДНК. Расшифровка полного генома митохондриальной ДНК – техническое новшество, которое является последним словом науки в этой области.

Рогаевым также был расшифрован генотип ДНК с редким типом гемофилии, которым страдал Наследник. Вероятность совпадения составляет 10 в 17-й степени, что в миллиарды раз превышает число людей, живших когда-либо на земле. Известно, что гемофилия досталась Алексею от пробавки – английской королевы Виктории. Такой же генотип, как и у Николая II, имел потомок Николай Романович Романов. Генетическая экспертиза костных останков подтвердила, что Цесаревич является родственником датского королевского семейства, к потомкам которого принадлежал Николай II, а также английского, к которому принадлежала его мать – Императрица Александра Федоровна.

Результаты исследования имеют очень высокую долю вероятности. Таким образом, можно заключить, что «образец 146 принадлежит инвалиду, находящемуся в близком и прямом родстве по материнской линии Александре Федоровне Романовой...» (Заключение №1. Архив Следственного комитета при прокуратуре РФ).

Рогаев осуществил три независимых исследования по извлечению ДНК, и результаты их совпали между собой. Он также произвел независимый анализ ДНК останков Императрицы Александры Федоровны и Николая II. Его выводы подтвердили сравнения ДНК Цесаревича и его сестры с ДНК ныне живущих родственников по материнской линии.

Следует особо подчеркнуть, что по своей полноте экспертиза российского генетика Рогаева является самой весомой, значимой и выдающейся из всех.

Экспертные исследования проводились по постановлению, вынесенным прокуратурой Свердловской области и Генеральной прокуратурой РФ с 24 августа 1991 г. по 24 января 1998 г.

Проведенные экспертизы и идентификационные исследования костных останков из места захоронения ЦС и лиц Ее ближайшего окружения позволили прийти к следующим выводам:

1. Представленные на экспертизу костные объекты из места группового захоронения, являются останками 9 человек – 4 мужчин и 5 женщин.

2. Внешнее состояние костей всех скелетов, их структурные и физико-химические свойства позволили считать, что все скелеты значительный срок (не менее 50-60 лет) находились в условиях одного захоронения.

3. Судебно-медицинскими и молекулярно-генетическими исследованиями установлена принадлежность 5 скелетов лицам, составляющим одну конкретную семейную группу, а именно: скелет 4 принадлежит Романову Н.А., скелет 7 – Романовой А.Ф., скелет 3 – Романовой О.Н., скелет 5 – Романовой Т.Н., скелет 6 – Романовой А.Н.

По остальным 4 скелетам установлено, что они являются останками Демидовой А.С. (скелет 1), Боткина Е.С. (скелет 2), Харитоновой И.М. (скелет 8), Труппа А.Е. (скелет 9).

Останков Романовой М.Н. и Романова А.Н. среди исследуемых костных объектов не обнаружено.

Идентификация останков заключалась в выполнении нескольких этапов исследований: а) раздельное исследование признаков пола, возраста и роста;

б) решение вопроса о возможном кровном родстве; в) идентификация останков по признакам внешности; г) идентификация останков методом фотосовмещения; д) молекулярно-генетические идентификационные исследования.

Практически однозначно удалось установить пол всех исследуемых объектов. Среди 9 анализируемых объектов идентифицирована семейная группа из 5 человек.

Полностью расшифрованы мтДНК всех 9 объектов исследования, а также 2 объектов сравнения крови – Принца-консорта Филиппа, герцога Эдинбургского, который является внучатым племянником царицы Александры Федоровны и 2 потомков династии Романовых – графини Ксении Шереметьевой-Сфири и представителя герцогской семьи Файф, отстоящих от Императора Николая II на 4 и 5 поколений соответственно.

Проведенный сравнительный анализ выявил полное совпадение мтДНК Принца Филиппа, герцога Эдинбургского (ветвь Императрицы Александры Федоровны) и объектов, представляющих мать семейства и 3 дочерей в составе анализируемой группы останков.

В то же время при сравнении мтДНК, характеризующей ветвь Императора Николая II и объекта, представляющего отца семейства, зафиксировано точковое несовпадение в позиции 16169 (транзиция A/G). Поэтому в 1995 г были продолжены генетические исследования предполагаемых останков Николая II и его родного брата Великого князя Георгия. Установленная абсолютная позиционная идентичность генетического кода мтДНК этих двух людей в силу обнаруженной у них обоих очень редкой генетической аномалии (гетероплазмии) практически однозначно указывает на то, что скелет 4 принадлежит Российскому Императору Николаю II [18].

е) в 1995 г. судебно-медицинским экспертом С.А. Никитиным были выполнены пластические реконструкции по 9 чередам и дано заключение, подтверждающее результаты предыдущих экспертиз.

ж) было проведено дополнительное медико-антропологическое исследование (Заключение комиссии 29 января 1998 г. Роговым было представлено заключение молекулярно-генетической экспертизы. В ходе экспертизы проведено сравнительное исследование образцов крови родного племянника Николая II (сына его родной сестры Ольги Александровны – Т.Н. Куликовского-Романова) и образцов костной ткани скелета 4 (Императора Николая II). Сравнительный анализ показал полное совпадение последовательностей митохондриальных ДНК образцов крови и костной ткани. Это свидетельствует о близком родстве Т.Н. Куликовского-Романова с лицом, условно обозначенным среди останков как скелет 4 – Николаем II.

Экспертная комиссия считает, что достоверность результатов идентификационных исследований, выполненных независимо друг от друга разными методами, делает данный вывод неоспоримым.

1. Представленные на экспертизу останки носят свойственные всем 9 скелетам признаки длительного пребывания в грунте.

2. При исследовании костных останков выявлены патологические изменения и особенности анатомического строения некоторых скелетов.

3. На некоторых скелетах выявлены признаки разрушающего действия агрессивной химической среды. Следов воздействия высокой температуры на останках не выявлено. Согласно справочным данным и экспериментальным исследованиям, полное сжигание трупа в незамкнутом пространстве (в костре) возможно в течение 20-50 ч при условии непрерывного интенсивного горения с применением горящих веществ.

4. На скелетах обнаружены огнестрельные повреждения, а также повреждения от воздействия острых и

тупых предметов.

Причиной смерти погибших, по-видимому, явились огнестрельные пулевые проникающие ранения с повреждением внутренних органов и крупных сосудов, сопровождавшиеся массивной кровопотерей.

5. Обнаруженные в захоронении изолированно от скелетов два больших коренных зуба являются правым и левым верхними 8-ми зубами человека в возрасте 15-21 года. По размерам и сходству редких морфологических черт эти зубы могут быть отнесены к черепу 6 (Анастасии Николаевны Романовой). По этим же признакам их принадлежность Алексею Николаевичу Романову исключается.

6. Каждый из изученных черепов составлял единое целое с определенными экспертами набором костей скелета (посткраниальным скелетом).

7. При первичных и дополнительных судебно-медицинских и медико-антропологических исследованиях всех костных останков на черепах и шейных позвонках скелетов следов действия острых орудий, которые бы могли свидетельствовать об отчленении головы, не обнаружено.

8. Императору Николаю II в 1891 г. в Японии были причинены три рубленые раны головы. Одна из них сопровождалась поверхностным сколом кости толщиной «в лист обыкновенной писчей бумаги», т.е. повреждение затрагивало только наружную костную пластинку свода черепа. Однако к моменту исследования она в области локализации повреждения на черепе 4 не сохранилась из-за ее разрушения в результате длительного нахождения останков в условиях захоронения и под воздействием некоторых внешних факторов.

9. Признаков того, что останки были захоронены в разное время, не имеется. Отдельно обнаруженные в захоронении упакованными в одном ящике три черепа по установленным анатомическим параметрам и половозрастным признакам соответствовали женским скелетам 1, 5, 6. Сравнительным исследованием данных черепов с представленными фотоснимками, на которых изображены три черепа, изъятые в 1979 г. Авдониным и Рябовым, установлено их тождество [1,17,18,20,24,26,27,40].

К 2000 г. оказался открытым вопрос о признании РПЦ найденных в 1991 г. «екатеринбургских останков» как останков убитых в Ипатьевском доме Царя, Царицы, их детей и слуг. Вплоть до настоящего времени эта проблема не нашла своего окончательного решения. Отрицая подлинность святых мощей, РПЦ не только отрицает истинную историю, но и грубо нарушает память святых и их страдания.

В 2000 г. на Юбилейном Архирейском соборе (Москва, 13-16 августа) РПЦ Николай II, Императрица Александра Федоровна и их дети были причислены к лику святых, они были прославлены как Стратотерпцы в Соборе новомучеников и исповедников российских. В 2016 г. РПЦ также причислила лейб-медика Е.С. Боткина к лику святых. С тех пор 17 июля отмечается как День памяти Царственных страстотерпцев.

Царские мощи до сих пор не признаны РПЦ, а значит, в духовном отношении поправы только потому, что еще не все мифы, которые вращаются вокруг убийства ЦС, развенчаны. Среди этих мифов самым могущественным является миф о «ритуальном убийстве» ЦС. Версия Соколова о том, что тела у «Ганиной ямы» были разрублены на куски и полностью уничтожены с помощью огня и серной кислоты, является грубейшей профессиональной ошибкой следователя, безобразной ложью, которая до сих пор удерживает свои позиции и занимает умы многих, в том числе и иерархов РПЦ. Эта ложь является препятствием к достойному поклону святым мощам Царственных Стратотерпцев.

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: 24.06.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов С.С. Краниофациальная идентификация останков из Екатеринбургского захоронения // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №5. С.3-19.
2. Авдонин А.Н. Отчет о результатах поисков второго места сокрытия останков царской семьи, проведенных в 1998-2000 гг. Екатеринбург, 2001. С.140.
3. Александров А.Н., Прищеп В.И. Расследование царевичства. Рассекреченные документы. Чебоксары: Чувашское книжное изд-во, 2006. 399 с.
4. Алексеев В.В. Гибель царской семьи: мифы и реальность (новые документы о трагедии на Урале). Екатеринбург, 1993. С.129-131, 117-118.
5. Боханов А.Н. Император Николай II. М.: ООО "Торгово-издательский дом "Русское слово", 2001. 568 с.
6. Быков П.М. Последние дни Романовых. Свердловск: Уральский рабочий, 1990. 144 с.
7. Вильтон Р. Последние дни Романовых. М.: Национально-патриотический фронт "Память", 1998. 128 с.
8. ГАРФ. Ф.130, оп.2, д.653, л.12; оп.23, д.1109, л. л.40.41.
9. ГАРФ. Ф.601, оп.2, д.27, л. л.8-9.
10. ГАРФ. Ф.1235, оп.28, д.24, л.1.
11. ГАРФ. Ф.601, оп.2, д.56, л. л.1-25.
12. Гибель Царской семьи: Материалы следствия по делу об убийстве Царской семьи (Август 1918 – февраль 1920) / сост. Н. Росс. Посев, 1987. 644 с.
13. Голицын А.К. Кому же верить? Правда и ложь о захоронении Царской семьи. М.: Грифон, 2013. 480 с.
14. Дитерихс М.К. Убийство Царской Семьи и членов дома Романовых на Урале: в 2 ч. М.: Скифы, 1991. Ч. 1. 416 с; Ч. 2. 224 с.
15. Дополнительные экспериментальные исследования. 02-18.09.1993 // Заключение комиссии судебно-медицинской экспертизы скелетированных останков из Екатеринбургского захоронения. Архив Следственного комитета при прокуратуре РФ. С.317.
16. Жук Ю.А. Вопросительные знаки в "Царском деле". СПб.: БХВ-Петер Бург, 2013. 640 с.
17. Звягин В.Н., Алексеева Т.И., Зубов А.А. и др. Медико-антропологическое исследование костных останков из Екатеринбургского захоронения // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №5. С.20-43.
18. Иванов П.Л. экспертная идентификация останков Императорской семьи посредством молекулярно-генетической верификации родословных связей // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №2. С.4-11.
19. Ковалев А.В., Колкутин В.В. Экспертная реконструкция обстоятельств расстрела в Екатеринбурге Императора Николая II, членов семьи и ее окружения // Судебно-медицинская экспертиза. 2011. №2. С.4-11.
20. Крюков В.Н., Гедыгушев И.А. Судебно-медицинская оценка повреждений костей скелетов из группового захоронения в окрестностях Екатеринбурга // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №4. С.17-24.
21. Курт П. Анастасия. Загадка великой княжны. М.: Захаров, 2015. 448 с.
22. Литвинова Е.М. Царская семья в Крыму. Симферополь: ООО "Терра-АйТи", "Амазонка-Крым", 2011. 480 с.
23. Максимова Э. Находка останков Алексея и Марии – не случайность. Знали, где искали... // Известия. 2007. 7,8 ноября.
24. Неволлин Н.И. Участие судебно-медицинских экспертов Екатеринбурга в экспертизе останков из захоронения близ деревни Коптяки // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №4. С.12-16.
25. Никонов В.А. Молотов. Молодость. М.: Издательство "Вагриус", 2005. 441 с.
27. Пашипян Г.А., Тучик Е.С., Чернявская З.П. Судебно-стоматологическая экспертиза зубочелюстного аппарата останков 9 человек Екатеринбургского захоронения // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №5. С.44-49.
27. Пиголкин Ю.И., Осипенкова Т.К., Богомолов Д.В. и др. Определение следов старых повреждений костей свода черепа Императора Николая II // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №4. С.25-29.
28. Погорелов С.Н., Ражев Д.И., Курлаев Е.А. и др. Эхо царевичства: открытие на Старой Коптяковской дороге // Уральский исторический вестник. 2007. №17. С.115-120.
29. Попов В.Л. Где Вы, Ваше Величество?... СПб., 1996. 306 с.
30. Попов В.Л. Судебная медицина: компетенция, нравственность. СПб.: Гиппократ, 1997. 240 с.
31. Радзинский Э.С. Господи...спаси и усьмири Россию! Николай II: жизнь и смерть. М.: Вагриус, 1993. 508 с.
33. Розанова Н. Царственные страстотерпцы. Посмертная судьба. М.: Вагриус, 2008. 560 с.
33. Российский архив: История Отечества в свидетельствах и документах XV111-XX вв. / сост. Л.А. Лыкова. Вып. 8: Н.А. Соколов: Предварительное следствие 1919-1922 гг. М.: Студия "Тритэ": "Российский архив" РЦХИДНИ, 1998. 463 с.
34. Рябов Г. "Принуждены вас расстрелять..." // Родина. 1989. №4. С.85-95; №5. С.79-92.
35. Рябов Г. Как это было: Романовы: Соккрытие тел, поиск, последствия. М.: Политбюро, 1998. 288 с.
36. Соколов Н.А. Убийство Царской семьи. М.: Издательство "Советский писатель", 1991. 365 с.
37. Соловьев В.Н. История Екатеринбургской трагедии: источники расследования гибели семьи Романовых // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №4. С.4-11.
38. Судебно-медицинская оценка повреждений костей скелетов: заключение экспертов. 21.08.1992 // Заключение комиссии судебно-медицинской экспертизы скелетных останков из Екатеринбургского захоронения. Архив Следственного комитета при прокуратуре РФ. С.402,403.
39. Тайна царских останков: Материалы научной конференции "Последняя страница истории царской семьи: итоги изучения екатеринбургской трагедии". Екатеринбург: Ассоциация уральских издателей, Средне-Уральское книжное издательство, 1994. 144 с.
40. Томилин В.В. О результатах экспертных исследований костных останков из места захоронения семьи бывшего Императора Николая II // Судебно-медицинская экспертиза. 1998. №5. С.50-54.
41. Троицкий Л.Д. Дневники и письма. М.: Издательство гуманитарной литературы, 1994. С.117, 118.
42. Фирсов С.Л. Николай II: Пленник самодержавия. М.: Молодая гвардия, 2017. 526 с.

REFERENCES

1. Abramov S.S. Craniofacial identification of remains from Ekaterinburg burial // Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 1998. №5. P.3-19. (in Russian)
2. Avdonin A.N. Report on the results of the search for the second place of concealment of the remains of the royal family, conducted in 1998-2000. Ekaterinburg, 2001. P.140. (in Russian)
3. Aleksandrov A.N., Prischep V.I. Investigation of the regicide. Declassified documents. Cheboksary: Chuvash Book Publishing House, 2006. 399 p.
4. Alekseev V.V. The death of the royal family: myths and reality (new documents about the tragedy in the Urals). Ekaterinburg, 1993. P.129-131, 117-118. (in Russian)
5. Bokhanov A.N. Emperor Nicholas II. Moscow: LLC "Trade and publishing house "Russian word", 2001. 568 p. (in Russian)
6. Bykov P.M. The last days of the Romanovs. Sverdlovsk: Ural worker, 1990. 144 p. (in Russian)
7. Wilton R. The Last Days of the Romanovs. Moscow: The National-Patriotic Front "Memory", 1998. 128 p. (in Russian)

8. GARF. F.130, op.2, d.653, l.12; op.23, d.1109, l. 1.40.41. (in Russian)
9. GARF. F.601, op.2, d.27, l. 1.8-9. (in Russian)
10. GARF. F.1235, op.28, d.24, l.1. (in Russian)
11. GARF. F.601, op.2, d.56, l. 1.1-25. (in Russian)
12. The death of the royal family: the materials of the investigation of the murder of the royal family (August 1918 – February 1920) / comp. N. Ross. Sowing, 1987. 644 p. (in Russian)
13. *Golitsyn A.K.* Who to believe? True and false about the burial of the royal family. Moscow: Griffin, 2013. 480 p. (in Russian)
14. *Diterikhs M.K.* The murder of the Tsarist Family and members of the House of Romanov in the Urals: in 2 hours. Moscow: Scythians, 1991. Pt. 1. 416 p.; Pt. 2. 224 p. (in Russian)
15. Additional experimental studies. 02-18.09.1993 // Conclusion of the commission of forensic medical examination of skeletal remains from Yekaterinburg burial. Archive of the Investigative Committee at the Prosecutor's Office of the Russian Federation. P.317. (in Russian)
16. *Zhuk Yu.A.* Question marks in "Tsar's business". St. Petersburg: BHV-Peter Burg, 2013. 640 p. (in Russian)
17. *Zvyagin V.N., Alekseeva T.I., Zubov A.A., et al.* Medical and anthropological study of bone remains from Yekaterinburg burial // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №5. P.20-43. (in Russian)
18. *Ivanov P.L.* Expert identification of the remains of the Imperial family through molecular genetic verification of genealogical connections // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №4. P.30-47. (in Russian)
19. *Kovalev A.V., Kolkutin V.V.* Expert reconstruction of the circumstances of the execution in Yekaterinburg of Emperor Nicholas II, family members and her entourage // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2011. №2. P.4-11. (in Russian)
20. *Kryukov V.N., Gedygushev I.A.* Forensic assessment of bone damage to skeletons from a group burial in the vicinity of Yekaterinburg // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №4. P.17-24. (in Russian)
21. *Kurt P.* Anastasia. Riddle of the Grand Duchess. Moscow: Zakharov, 2015. 448 p. (in Russian)
22. *Litvinova E.M.* The royal family in the Crimea. Simferopol: LLC Terra-IT, Amazon-Crimea, 2011. 480 p. (in Russian)
23. *Maksimova E.* The finding of the remains of Alexei and Maria is not an accident. They knew where they were looking ... // *Izvestia*. 2007. November 7.8. (in Russian)
24. *Nevolin N.I.* The participation of forensic experts of Yekaterinburg in the examination of the remains from the burial near the village Koptiyaki // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №4. P.12-16. (in Russian)
25. *Nikonov V.A.* Molotov. Youth. Moscow: Vagrius Publishing House, 2005. 441 p. (in Russian)
26. *Pashinyan G.A., Tuchik E.S., Chernyavskaya Z.P.* Forensic-dental examination of the dental apparatus of the remains of 9 people Yekaterinburg burial // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №5. P.44-49. (in Russian)
27. *Pigolkin Yu.I., Osipenkova T.K., Bogomolov D.V., et al.* Identification of traces of old injuries to the bones of the skull vault of Emperor Nicholas II // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №4. P.25-29. (in Russian)
28. *Pogorelov S.N., Razhev D.I., Kurlaev E.A., et al.* Echo of the regicide: the discovery on the Old Koptiyakovskoy road // *Ural historical gazette*. 2007. №17. P.115-120. (in Russian)
29. *Popov V.L.* Where are you, Your Majesty? ... St. Petersburg, 1996. 306 p. (in Russian)
30. *Popov V.L.* Forensic medicine: competence, morality. St. Petersburg: Hippocrates, 1997. 240 p. (in Russian)
31. *Radzinsky E.S.* Lord ... save and pacify Russia! Nicholas II: life and death. Moscow: Vagrius, 1993. 508 p. (in Russian)
32. *Rozanova N.* Regal Passion-bearers. Posthumous fate. Moscow: Vagrius, 2008. 560 p. (in Russian)
33. Russian Archives: The History of the Fatherland in the certificates and documents of XVIII-XX centuries / Ed. L.A. Lykov. Issue 8: N.A. Sokolov: Preliminary investigation of 1919-1922. Moscow: Studio "Trite": "Russian Archive", RCCHIDNI, 1998. 463 p. (in Russian)
34. *Ryabov G.* "They are forced to shoot you ..." // *Motherland*. 1989. №4. P.85-95; №5. P.79-92. (in Russian)
35. *Ryabov G.* How it was: Romanovs: Hiding bodies, search, consequences. Moscow: Politburo, 1998. 288 p. (in Russian)
36. *Sokolov N.* The murder of the royal family. Moscow: Publishing house "Soviet writer", 1991. 365 p. (in Russian)
37. *Soloviev V.N.* The history of the Yekaterinburg tragedy: sources of investigation into the death of the Romanov family // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №4. P.4-11. (in Russian)
38. Forensic medical evaluation of skeletal bone damage: expert opinion. 08.21.1992 // Conclusion of the commission of forensic medical examination of skeletal remains from Yekaterinburg burial. Archive of the Investigative Committee at the Prosecutor's Office of the Russian Federation. P.402, 403. (in Russian)
39. The Secret of the Tsar's Remains: Proceedings of the Scientific Conference "The Last Page of the History of the Tsarist Family: Results of Studying the Yekaterinburg Tragedy". Ekaterinburg: Association of Ural Publishers, Middle Ural Book Publishing House, 1994. 144 p. (in Russian)
40. *Tomilin V.V.* On the results of expert studies of bone remains from the burial place of the family of the former Emperor Nicholas II // *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 1998. №5. P.50-54. (in Russian)
41. *Trotsky L.D.* Diaries and letters. Moscow: Publishing house of humanitarian literature, 1994. P.117, 118. (in Russian)
42. *Firsov S.L.* Nicholas II: Prisoner of autocracy. Moscow: Young Guard, 2017. 526 p. (in Russian)

Информация об авторе:

Неделько Николай Федорович – доцент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Information About the Author:

Nedelko Nikolay Fedorovich – associate professor, MD, PhD, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1.

СОДЕРЖАНИЕ №№ 1-4/2018

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность и остеоартроз коленных суставов: особенности патогенеза и диагностики. – № 4. – С.5-9.

Аюшинова Н.И., Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А. Спаечная болезнь – нерешённая проблема абдоминальной хирургии. – № 2. – С.5-8.

Белобородов В.А., Воробьев В.А. Поражения уретры (исторический обзор). – № 1. – С.5-9.

Фадеева Т.В., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е. *Bacteroides fragilis* в развитии абдоминальной хирургической инфекции. – № 3. – С.5-11.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Агаева С.Ч., Гидаятов А.А. Оккультная инфекция вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом С при лечении противовирусными препаратами прямого действия. – № 3. – С.36-39.

Акпербекова С.А. Состояние микробиоценоза эндометрия у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом. – № 3. – С.40-43.

Бабаева Т.Н., Поспелова Т.И., Серегина О.Б. Особенности нарушений обмена железа у больных лимфомами в дебюте заболевания. – № 3. – С.30-35.

Бальжинимаев Д.Б., Михайлов И.Н., Тишков Н.В. Анализ результатов артроскопического восстановления передней крестообразной связки по трансстибиальной методике. – № 4. – С.25-28.

Березина О.В., Поспелова Т.И. Гены метаболизма фолатов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. – № 2. – С.9-13.

Богородская С.Л., Курильская Т.Е., Рунович А.А. Динамика показателей липидного обмена в сердечной ткани в условиях экспериментального адреналинового повреждения и клеточной терапии. – № 3. – С.43-47.

Гасымзаде Г.Ш. Взаимосвязь результатов компьютерной томографии со шкалой комы Глазго у пострадавших с острой черепно-мозговой травмой. – № 3. – С.21-25.

Гурская Н.А., Сафаров А.М., Ниязова Г.А., Мамедов Ф.Ю., Акперли Л.Б. Диагностические возможности определения биоинертности конструкционных материалов в ортопедической стоматологии. – № 4. – С.21-25.

Ильичева Е.А., Жаркая А.В., Булгатов Д.А., Боричевская М.А., Крынина Е.Ю., Махутов В.Н. Дооперационная диагностика артерии Люзория в хирургии доброкачественного заболевания щитовидной железы. – № 3. – С.25-29.

Ильичева Е.А., Тарнуева И.Ф., Пивоваров Ю.И., Корякина Л.Б., Тюрюмина Е.Э. Влияние медикаментозной терапии и тиреоидэктомии на функцию эндотелия и гуанилатциклазную активность гладкомышечных клеток плечевой артерии у пациентов с токсическим зобом. – № 4. – С.10-16.

Иттолитова Е.Г., Верхозина Т.К., Кошкарёва З.В., Склярёнок О.В. Маркерные показатели электронейромиографии в диагностике остеохондроза позвоночника. – № 1. – С.13-17.

Кудряшова Е.М., Дворниченко В.В., Майборода А.А. Анализ частот мутаций, ассоциированных с колоректальным раком, в гене KRAS среди населения Иркутской области. – № 1. – С.10-13.

Леонова С.Н., Камека А.Л., Грищук А.Н. Выбор тактики ревизионного эндопротезирования крупных суставов при перипротезной инфекции. – № 3. – С.11-14.

Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Изменение цитокинового профиля сыворотки крови крыс при моделировании бронхолегочного воспаления и введении иммуномодуляторов. – № 3. – С.18-21.

Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Дмитриева Л.А. Влияние антиоксидантного препарата «Мексидол»

на липидные компоненты мембраны эритроцита у больных язвенным колитом. – № 4. – С.28-32.

Негреева М.Б., Ульянов В.С. Изучение результатов ортопедического скрининга промышленного центра с применением информационных технологий. – № 2. – С.24-29.

Панов А.А., Копысова В.А., Светашов А.Н., Бурнуция М.А., Лучинин В.Л. Оптимизация хирургического лечения у больных с переломами и переломо-вывихами костей предплечья. – № 2. – С.20-24.

Родионова Л.В., Негреева М.Б. Оценка общего состояния здоровья женщин со стенозирующими процессами позвоночного канала с позиции некоторых показателей телосложения и липидного обмена. – № 3. – С.15-18.

Родионова Л.В., Леонова С.Н., Самойлова Л.Г., Невежина А.В. Профиль и сопряжённость экспрессии генов в образцах синовиальной оболочки тазобедренного сустава у пациентов с коксартрозом III стадии. – № 4. – С.33-34.

Селиверстов П.В., Негреева М.Б. Лучевые методы в исследовании сочетанных деформаций и заболеваний позвоночника и таза в возрастном аспекте. – № 1. – С.20-24.

Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н. Сравнительный анализ индексов коморбидности при множественной миеломе. – № 2. – С.29-36.

Судаков Н.П., Клименков И.В., Попкова Т.П., Лозовская Е.А., Никифоров С.Б., Гольдберг О.А., Пушкарев Б.Г., Чупрова О.В., Вантеева Е.В., Константинов Ю.М. Формирование атеросклеротических бляшек на поверхности аорты (экспериментальное исследование). – № 4. – С.17-21.

Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Литвинцев А.Ю., Щербина К.И. Бронхоблокация как метод лечения длительной утечки воздуха после торакоскопических вмешательств у пациентов с буллезной эмфиземой легких. – № 1. – С.17-20.

Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Панасюк А.И., Кая О.В., Шурыгин М.Г. Хронический аппендицит – морфологическая диагностика. – № 2. – С.17-19.

Эфендиев А.М., Мамедова Ф.И., Азизова Г.И., Дадашова А.Р. Прогностическая значимость факторов апоптоза и оксидативного стресса при хронической сердечной недостаточности. – № 2. – С.13-16.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Рой Т.А., Ильичева Е.А. Качество жизни взрослого населения г. Иркутска в сравнении с другими регионами Российской Федерации. – № 3. – С.48-54.

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. – № 2. – С.37-40.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Алиаскерли Н.С. Серологические и молекулярно-генетические маркеры острой цитомегаловирусной инфекции у взрослых мужчин. – № 3. – С.55-56.

Баярсайхан Дашицэрэн, Намсрай Ариунцэцэг, Сандаг Цогтсайхан, Содном Юндэн Краткосрочные результаты эфферентной терапии при дислипидемии. – № 1. – С.25-28.

Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Лебединский В.Ю., Калягин А.Н. Особенности физического развития юношей с учетом их этнических различий. – № 1. – С.28-33.

Клеусова Н.А., Ларина Н.П., Полетаева Т.Г., Чистякова Н.С. Эпизоотологическая ситуация по токсикарозу на территории г. Читы. – № 4. – С.35-39.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Гулмуродов И.С., Шаропов Ф.С., Валиев А.Х., Холова Ш.С. Анатомическое строение стебля и корня *Hyssopus seravschanicus* (Dub.) Pazij. – № 1. – С.34-37.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Алексеев И.В., Ерохин Е.В. К вопросу о последствиях применения патронов травматического действия. – № 1. – С.50-53.

Аснер Т.В., Калягин А.Н., Рожанский А.А., Сергеева Л.В., Антипова О.В., Варавко Ю.О., Вихорева Е.Э. Вторичный криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С. – № 3. – С.62-65.

Гавриленко А.А., Брегель А.И., Лиханов А.А., Петрова Н.Л. Эндоскопическое удаление трихобезоара желудка, осложненного обтурационной желудочной непроходимостью. – № 2. – С.41-43.

Зедгендзе И.В., Павлов Л.Ю. Характеристика систем аппаратов внешней фиксации, используемые при лечении диафизарных переломов длинных костей (сравнительная оценка подвижности между отломками). – № 1. – С.38-41.

Зобнин Ю.В., Церковникова Г.Ю., Макаренко Т.Н., Третьяков А.Б. Внутритрубочное отравление алкоголем у новорожденных. – № 1. – С.47-50.

Имамвердиев С.Б., Талыбов Т.А. Антиишемическая защита при открытых операциях по поводу кораллового нефролитиаза. – № 4. – С.50-53.

Иноземцев Е.О., Апарцин К.А., Панасюк А.И., Сандаков П.И. Флегмонозный аппендицит в грыжевом мешке при рецидивной невправимой паховой грыже. – № 3. – С.57-58.

Исаев Ю.С., Пузова А.И., Пругло О.А., Корнеев А.А., Малеванная О.В. Термическая травма как объект судебно-медицинской экспертизы. – № 4. – С.47-50.

Леонова С.Н., Камека А.Л., Грищук А.Н. Хирургическое лечение перипротезной инфекции крупных суставов. – № 2. – С.46-49.

Машарипов А.С. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при тяжелой черепно-мозговой травме. – № 2. – С.43-46.

Михайлов И.Н., Пусева М.Э., Бальжинмаев Д.Б. Результаты лечения пациентов после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки. – № 4. – С.39-42.

Монастырев В.В., Михайлов И.Н., Меньшова Д.В. Комбинированное повреждение сухожилия ротаторной манжеты плеча и сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча. – № 4. – С.43-47.

Неделько Н.Ф. Некоторые аспекты танатогенеза при смерти от острой алкогольной интоксикации. – № 1. – С.42-47.

Пушкарев Б.Г., Попкова Т.П. Теоретические и клинические предпосылки предупреждения стресс-реакций и жизнеугрожающих аритмий в терапии острого коронарного синдрома (сообщение 1). – № 1. – С.53-56.

Пушкарев Б.Г., Бахарева Ю.А. Теоретические и клинические предпосылки предупреждения стресс-реакций и жизнеугрожающих аритмий в терапии острого коронарного синдрома (сообщение 2). – № 2. – С.49-52.

Суховский В.С., Сундуй А.В., Саая А.А., Суховская В.В. Этиологическая диагностика и особенности клинического течения острых внебольничных бактериальных пневмоний по результатам микробиологического исследования мокроты. – № 3. – С.59-61.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Григорьев Е.Г., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Оленькина Т.В. 20 лет Иркутскому научному центру хирургии и травматологии – краткая историческая справка. – № 1. – С.57-63.

Зобнин Ю.В. Витимской закалки. Александра Васильевна Серкина (к 100-летию со дня рождения). – № 2. – С.53-57.

Изатулин В.Г., Макарова О.А., Васильева Л.С., Иванова Л.А., Крайнова Л.А., Колесникова О.В. 100 лет кафедре гистологии, эмбриологии, цитологии Иркутского государственного медицинского университета (исторический очерк). – № 4. – С.54-57.

ЛЕКЦИИ

Дворниченко В.В., Галченко Л.И. Состояние и перспективы развития ядерной медицины, лучевой терапии на современном этапе. – № 4. – С.61-67.

Керимбекова Г.Н. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения кожного лейшманиоза. – № 4. – С.58-61.

Монастырев В.В., Пономаренко Н.С., Михайлов И.Н., Бальжинмаев Д.Б. Диагностика и лечение пациентов с переломом проксимального отдела плечевой кости. – № 3. – С.66-71.

ПЕДАГОГИКА

Атакишизде С.А., Велиева М.Н. Разработка методики стратегического инновационного развития фармацевтического образования в Азербайджане. – № 2. – С.58-61.

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Неделько Н.Ф. Некоторые судебно-медицинские аспекты «Царского дела». – № 4. – С.68-76.

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). – № 2. – С.62-64.

ЮБИЛЕИ

Филиппов Евгений Семёнович (к 70-летию со дня рождения). – № 1. – С.63-64.

НЕКРОЛОГ

Лев Михайлович Яновский. – № 3. – С.72.

Содержание №№ 1-4, 2018. – № 4. – С.77-80.

CONTENT №№ 1-4/2018

SCIENTIFIC REVIEWS

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Chronic heart failure and knee osteoarthritis: pathogenesis and diagnosis. – №4. – P.5-9.

Ayushinova N.I., Grigoriev E.G., Chepurnykh E.E., Shurygina I.A. Peritoneal commissures – an unsolved problem of abdominal surgery. – № 2. – P.5-8.

Beloborodov V.A., Vorobev V.A. Urethral injury (historical review). – № 1. – P.5-9.

Fadeeva T.V., Dremina N.N., Shurygina I.A., Chepurnykh E.E. *Bacteroides fragilis* in the development of abdominal surgical infection. – № 3. – P.5-11.

ORIGINAL RESEARCH

Agaeva S.Ch., Gidayatov A.A. Occult infection of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis C in the treatment with direct-acting antivirals. – № 3. – P.36-39.

Akperbekova S.A. The state of endometrial microbiocenosis in women of reproductive age with chronic endometritis. – № 3. – P.40-43.

Babaeva T.N., Pospelova T.I., Seregina O.B. Types of iron metabolism disorder in newly diagnosed lymphoma's patients. – № 3. – P.30-35.

Balzhinimaev D.B., Mikhaylov I.N., Tishkov N.V. Analysis of the results of arthroscopic restoration of anterior cruciate ligament using transtibial method. – №4. – P.25-28.

Berezina O.V., Pospelova T.I. Folate-metabolizing genes in diffuse large B-cell lymphoma. – № 2. – P.9-13.

Bogorodskaya S.L., Kurilskaya T.E., Runovich A.A. Dynamics of lipid metabolism indicators in cardiac tissue under experimental adrenaline damage and cell therapy conditions. – № 3. – P.43-47.

Chikinev Yu.V., Drobyazgin E.A., Litvintsev A.Yu., Shchyerbina K.I. Bronchomalacia as a method of treatment of prolonged air leak after thoroscopic interventions in patients with bullous emphysema. – № 1. – P.17-20.

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. – № 2. – P.13-16.

Gasymzade G.Sh. The relationship of the results of computer tomography with a scale glasgow coma in patients with acute traumatic brain injury. – № 3. – P.21-25.

Gurtskaya N.A., Safarov A.M., Niyazova G.A., Mamedov F.Y., Akberli L.B. Diagnostic capabilities of determining the bioinertness of structural materials in prosthetic dentistry. – №4. – P.21-25.

Il'icheva E.A., Zharkaya A.V., Bulgatov D.A., Borichevskaya M.A., Krunina E.Yu., Makhutov V.N. Preoperative diagnosis arteria lusoria in thyroid surgery. – № 3. – P.25-29.

Il'icheva E.A., Tarnueva I.F., Pivovarov Yu.I., Koryakina L.B., Tyuryumina E.E. Effects of drug therapy and thyroidectomy on endothelial function and guanylate cyclase activity of smooth muscle cells of the brachial artery in patients with toxic goiter. – №4. – P.10-16.

Ippolitova E.G., Verkhozina T.K., Koshkareva Z.V., Sklyarenko O.V. Marker electroneuromyographic indices in the diagnostics of spinal osteochondrosis. – № 1. – P.13-17.

Kudryashova E.M., Dvornichenk V.V., Mayboroda A.A. Analysis of the frequencies of mutations, associated with colorectal cancer, in the KRAS gene among the population of the Irkutsk region. – № 1. – P.10-13.

Leonova S.N., Kameka A.L., Grishchuk A.N. Choosing tactics of large joints revision replacement at periprosthetic infection. – № 3. – P.11-14.

Mokrenko E.V., Shabanov P.D. Changes in cytokines profile of the rat blood serum following bronchopulmonary inflammation and administration of immune modulators. – № 3. – P.18-21.

Mukhomedzyanova S.V., Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A.

Effect of antioxidant preparation «Mexidol» on lipid components of erythrocyte membrane in patients with ulcerative colitis. – №4. – P.28-32.

Negreeva M.B., Ulianov V.S. Studying the result of orthopedic screening of industrial city using information technologies. – № 2. – P.24-29.

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. – № 2. – P.20-24.

Rodionova L.V., Negreeva M.B. Investigation of the overall health of women with stenosing processes of spinal canal, taking into account the position of some of the indicators of the physique and lipid metabolism. – № 3. – P.15-18.

Rodionova L.V., Leonova S.N., Samoilo L.G., Nevezhina A.V. Profile and association of gene expression in the samples of the hip joint synovial membrane in patients with coxarthrosis stage III-IV. – №4. – P.33-34.

Seliverstov P.V., Negreeva M.B. Radiological methods in the study of concomitant deformities and diseases of the spine and pelvis in the age aspect. – № 1. – P.20-24.

Shurygina I.A., Dremina N.N., Panasyuk A.I., Kanya O.V., Shurygin M.G. Chronic appendicitis – morphological diagnosis. – № 2. – P.17-19.

Skvortsova N.V., Pospelova T.I., Kovynev I.B., Nechunayev I.N. Comparative analysis of comorbidity indices with multiple myeloma. – № 2. – P.29-36.

Sudakov N.P., Klimenkov I.V., Popkova T.P., Lozovskaya E.A., Nikiforov S.B., Goldberg O.A., Pushkarev B.G., Chuprova O.V., Vanteeva Ye.V., Konstantinov Yu.M. Atherosclerotic plaques formation on the surface of aorta (experimental study). – №4. – P.17-21.

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

Roi T.A., Il'icheva E.A. Life quality of Irkutsk adult population in comparison with the other regions of the Russian Federation. – № 3. – P.48-54.

Shirinoва 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. – № 2. – P.37-40.

LIFESTYLE, ECOLOGY

Aliaskerli N.S. The serological and molecular-genetic markers of acute cytomegaloviral infection in adult men. – № 3. – P.55-56.

Bayarsaikhan Dashtseren, Namsrai Ariuntsetseg, Sandag Tsogtsaikhan, Sodnom Yunden. The short-term results of efferent therapy in dyslipidemia. – № 1. – P.25-28.

Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Lebedinsky V.U., Kalyagin A.N. The features of youth physical development with regard to their ethnic differences. – № 1. – P.28-33.

Kleusova N.A., Larina N.P., Poletaeva T.G., Chistyakova N.S. Epizootologic situation in toxocarosis in Chita territory. – №4. – P.35-39.

MEDICINAL HERBS

Gulmurodov I.S., Sharopov F.S., Valiev A.Kh., Kholova Sh.S. Anatomical structure of stems and roots *Hyssopus seravschanicus* (Dubj.) Pazij. – № 1. – P.34-37.

CLINICAL CASES

Alekseev I.V., Erohin E.V. To the question on consequences of application of cartridges of traumatic action. – № 1. – P.50-53.

Asner T.V., Kalyagin A.N., Rozhansky A.A., Sergeeva L.V.,

Antipova O.V., Varavko Yu.O., Vichoreva E.E. Secondary cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus. – № 3. – P.62-65.

Gavrilenko A.A., Bregel A.I., Likhonov A.A., Petrova N.L. Endoscopic removal of the trichobezoar of stomach, complicated by obturative gastric obstruction. – № 2. – P.41-43.

Imamverdiyev S.B., Talybov T.A. Anti-ischemic protection in open operations for coral-like and multiple nephrolithiasis. – №4. – P.50-53.

Inozemtsev E.O., Apartsin K.A., Panasyuk A.I., Sandakov P.I. Phlegmonous appendicitis in the hernial sac in recurrent irreducible inguinal hernia. – № 3. – P.57-58.

Isaev Y.S., Puzova A.I., Pruglo O.A., Korneev A.A., Malevannaya O.V. Thermal injury – as an object of forensic medical examination. – №4. – P.47-50.

Leonova S.N., Kameka A.L., Grishchuk A.N. Surgical treatment of periprosthetic infection of large joints. – № 2. – P.46-49.

Masharipov A.S. Forensic and medical evaluation of tanatogenesis in severe craniocerebral trauma. – № 2. – P.43-46.

Mikhaylov I.N., Puseva M.E., Balzhinimaev D.B. The results of the treatment of patients after arthroscopic restoration of anteriorcrucialligament. – №4. – P.39-42.

Monastyrev V.V., Mikhailov I.N., Menshova D.V. Combined damage to the tendon of the rotator cuff and the tendon of the long head of the biceps of the shoulder. – №4. – P.43-47.

Nedelko N.F. Some aspects of tanatogenesis in death from acute alcohol intoxication. – № 1. – P.42-47.

Pushkarev B.G., Popkova T.P. Theoretical and clinical prerequisites for the prevention of stress reactions and life-threatening arrhythmias in the treatment of acute coronary syndrome (communication 1). – № 1. – P.53-56.

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). – № 2. – P.49-52.

Sukhovskiy V.S., Sunduy A.V., Saaya A.A., Sukhovskaya V.V. Etiological diagnosis and clinical features of acute community-acquired bacterial pneumonia according to the results of microbiological examination of sputum. – № 3. – P.59-61.

Zedgenidze I.V., Pavlov L.Yu. The characteristic of external fixation apparatus systems, used in the treatment of diaphysal fractures of the long bones (comparative evaluation of mobility between the splinters). – № 1. – P.38-41.

Zobnin Yu.V., Tserkovnikova G.Yu., Makarenko T.N., Tretyakov A.B. The prenatal poisoning with alcohol in newborns. – № 1. – P.47-50.

HISTORY OF SCIENCE AND HEALTH

Grigoryev E.G., Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Olenkina T.V. Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology – a brief historical essay in the context of the 20th anniversary. – № 1. – P.57-63.

Izatulin V.G., Makarova O.A., Vasilyeva L.S., Ivanova L.A., Kraynova L.A., Kolesnikova O.V. 100 years of the department of histology, embryology, cytology of Irkutsk State Medical University (historical sketch). – №4. – P.54-57.

Zobnin Yu.V. Vitimtraining. Aleksandra Vasilyevna Serkina (to the 100 anniversary since birth). – № 2. – P.53-57.

LECTURE

Dvornichenko V.V., Galchenko L.I. The state and prospects of nuclear medicine and radiation therapy development at the present stage. – №4. – P.61-67.

Kerimbekova G.N. Modern aspects of clinic, diagnostics and treatment of cutaneous leishmaniasis. – №4. – P.58-61.

Monastyrev V.V., Ponomarenko N.S., Mikhaylov I.N., Balzhinimaev D.B. Diagnostics and treatment of proximal humerus fractures. – № 3. – P.66-71.

BASICS OF BIOMEDICAL ETHICS

Nedelko N.F. Some forensic medical aspects of «Tsar's case». – №4. – P.68-76.

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). – № 2. – P.62-64.

ANNIVERSARIES

Filippov Eugeny Semenovich (on the 70th anniversary since birthday). – № 1. – P.63-64.

OBITUARY

Lev M. Yanovsky. – № 3. – P.72.

Content №№ 1-4, 2018. – №4. – P.77-80.

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,
четыре номера 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 25.10.2018 в 14 час. 45 мин.
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена свободная.

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»**