

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (иркутск)

3



ИЮЛЬ -
сентябрь

2019



Иркутск

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)

№ 3

ИЮЛЬ -

сентябрь

2019

ТОМ 158

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.А. Ступин, к.м.н.

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 2004 года журнал выходил с регулярностью восемь номеров в год, с 2017 года – четыре номера в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегия 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.Н. Калягин и А.В. Щербатых, 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 2019 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 2019 г. составляет 2000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 500 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

Сайт журнала в Интернет: <http://smj.ismu.baikal.ru>

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 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

Макаров С.В., Гайдаров Г.М. Исторические аспекты и современное состояние профессиональной ориентации и профессионального отбора медицинских кадров	5
Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Молекулярные характеристики ферроптоза	11
Яриков А.В., Морев А.В., Хасянов М.К., Земляникин К.О., Наумов А.К., Пономарева А.И., Столяров С.И., Нестеренко С.П., Жукова Ю.А., Слипенко Е.В. Интервенционные методы лечения вертеброгенной боли: обзор литературы и собственный опыт	17
Коробенков Н.О., Кочетов С.С., Григоров П.А. Бионическое протезирование конечности	22
Лебедева Д.В., Ильичева Е.А., Григорьев Е.Г. Современные аспекты хирургического лечения диффузного токсического зоба	28

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Березина О.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В. Ассоциация «нулевых» генотипов <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i> с риском развития неходжкинских злокачественных лимфом	36
Пивоваров Ю.И., Мухомедзянова С.В., Дмитриева Л.А. Способ математической обработки фосфолипидных зон, полученных методом тонкослойной хроматографии	41

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Сойнов И.А., Омельченко А.Ю., Кейль И.М., Лейкехман А.В., Чащин О.В., Галстян М.Г., Горбатов Ю.Н., Архипов А.Н. Гемодинамическое лечение пациента с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и низкой массой тела	46
--	----

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Малов И.В., Майборода А.А., Зобнин Ю.В., Калягин А.Н., Щербатов А.В. Иркутскому государственному медицинскому университету 100 лет: прошлое, настоящее, будущее... ..	50
---	----

ЛЕКЦИИ

Майборода А.А. Гаметогенез и оплодотворение в онтогенезе человека: теория и практика	58
--	----

ПЕДАГОГИКА

Аснер Т.В., Калягин А.Н. Формирование клинического мышления у студентов на кафедре пропедевтики внутренних болезней	66
---	----

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

- Makarov S.V., Gaidarov G.M.* Historical aspects and modern condition of professional orientation and professional selection of medical personnel 5
- Borisova L.M., Golubeva I.S., Kiseleva M.P.* Molecular determinants of ferroptosis 11
- Yarikov A.V., Morev A.V., Khasyanov M.K., Zemlyanikin K.O., Naumov A.K., Ponomareva A.I., Stolyarov S.I., Nesterenko S.P., Slipenko E.V., Zhukova Yu.A.* Interventional methods of treatment of vertebrogenic pain: literature review and own experience 17
- Korobekov N.O., Kochetov S.S., Grigorov P.A.* Bionic limb prosthetics 22
- Lebedeva D.V., Iljicheva E.A., Grigorjev E.G.* The Modern Aspects of Surgical Treatment of Diffuse Toxic Goiter 28

ORIGINAL RESEARCH

- Berezina O.V., Pospelova T.I., Halzov K.V.* Association of *GSTM1* and *GSTT1* null genotypes with risk of non-Hodgkin malignant lymphoma 36
- Pivovarov Yu.I., Mukhomedzyanova S.V., Dmitrieva L.A.* The method of mathematical processing of phospholipid zones obtained by thin layer chromatography 41

CLINICAL CASES

- Soynov I.A., Omelchenko A.Y., Keyl I.M., Leykekhman A.V., Chaschin O.V., Galstyan M.G., Gorbatikh Y.N., Arhipov A.N.* Palliative surgery of a patient with hypoplastic left heart syndrome and low body weight 46

HISTORY OF SCIENCE AND HEALTH

- Malov I.V., Mayboroda A.A., Zobnin Yu. V., Kalyagin A.N., Shcherbatykh A.V.* Irkutsk State Medical University is 100 years old: past present future... 50

LECTURE

- Mayboroda A.A.* Gametogenesis and fertilization in human ontogenesis: theory and practice 58

MEDICAL EDUCATION

- Asner T.V., Kalyagin A.N.* The formation of clinical thinking in students at the department of propaedeutics of internal medicine 66

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МАКАРОВ С.В., ГАЙДАРОВ Г.М. – 2019
 УДК: [614.23:331.526]:378.661(571.53)

DOI: 10.34673/ismu.2020.22.31.001

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ОРИЕНТАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОТБОРА МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ

Макаров С.В., Гайдаров Г.М.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В обзоре представлены результаты исследований, направленных на изучение профессиональной ориентации и профессионального отбора в здравоохранении. Анализ проблемы в историческом аспекте свидетельствует о том, что интерес к ним, а также масштабы посвящённых им исследований переживали периодические подъёмы и спады, определявшиеся социально-экономическим и политическим состоянием государства, потребностью общества в представителях различных профессий, уровне развития кадрового потенциала, задействованного в различных сферах деятельности и другими факторами. Однако, независимо от исторического отрезка, в исследованиях подчёркивается необходимость целенаправленно решать проблемы профессиональной ориентации приходящей в медицину молодёжи. Её мотивация к закреплению в профессии формируется с учётом влияния различных факторов, к которым принадлежат: уровень оплаты труда, условия профессиональной деятельности, семейный статус, жилищные условия и другие. В свою очередь, они зависят от наличия эффективных организационных структур и механизмов, а также того внимания, которое уделяется органами управления здравоохранением всех уровней и администрацией медицинских организаций решению проблемы.

Ключевые слова: профессиональная ориентация; профессиональный отбор; медицинские кадры.

HISTORICAL ASPECTS AND MODERN CONDITION OF PROFESSIONAL ORIENTATION AND PROFESSIONAL SELECTION OF MEDICAL PERSONNEL

Makarov S.V., Gaidarov G.M.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The review presents the results of research aimed at studying professional orientation and professional selection in health care. The analysis of the problem in the historical aspect indicates that the interest in them, as well as the scale of the studies devoted to them, experienced periodic ups and downs determined by the socio-economic and political condition of the state, the need of society for representatives of various professions, the level of human resources development involved in various areas of activity and other factors. However, regardless of the historical period, the research emphasizes the need to purposefully solve the problems of professional orientation of young people entering medicine. Her motivation to consolidate in the profession is formed taking into account the influence of various factors to which belong: the level of salary, the conditions of professional activity, family status, housing conditions and others. In turn, they depend on the availability of effective organizational structures and mechanisms, as well as on the attention paid to health care authorities at all levels and the administration of medical organizations to solving the problem.

Key words: professional orientation; professional selection; medical personnel.

Профессия врача представляет собой одну из наиболее сложных и ответственных видов человеческой деятельности. Она характеризуется значительной интеллектуальной нагрузкой, требует наличия определенного уровня здоровья, а в ряде случаев – физической силы и выносливости, содержит элементы творчества, связана с ответственностью за здоровье и жизнь других людей. Особенность труда медицинских работников заключается, прежде всего, в том, что объектом его является пациент, психика которого изменена в связи с имеющимся заболеванием. Это также требует от врача наличие определенных личностных качеств помимо квалификации [7;18;19;26;34;35].

Одним из важнейших направлений улучшения подготовки, сохранения и развития кадрового потенциала системы здравоохранения, по мнению многих авторов, является усиление приверженности к выбранной профессии ее будущих представителей и молодых специалистов [5;20;28;32]. В свою очередь, важно обеспечить ее формирование на всех этапах подготовки будущего специалиста – от школьной скамьи, когда осуществляется выбор профессии, вплоть до первых лет профессиональной деятельности.

В настоящее время достаточное большое число выпускников медицинских ВУЗов, получив высшее образование, не идут работать по приобретенной в ВУЗе специальности, меняют сферу деятельности. К ним присоединяются молодые специалисты, которые покидают

сферу здравоохранения в первые годы профессиональной деятельности. В немалой степени этому факту способствует снижение престижа профессии врача, низкая оплата труда и социальная защищенность медицинских работников. При этом выпускники медицинского ВУЗа испытывают трудности с трудоустройством в крупных городах [5;7].

Основную роль в сокращении числа отчисленных из медицинского ВУЗа и бросивших обучение студентов играет их мотивация к освоению выбранной профессии [8;12;15;20]. Наконец, привлечение и закрепление врачей – молодых специалистов для работы в медицинских организациях определяется наличием и эффективностью мер их социальной поддержки, тому вниманию, которое уделяется администрацией медицинских организаций, органами управления здравоохранением, органами законодательной и исполнительной власти различных уровней решению данной проблемы [4;6;9;26;31;33].

Если попытаться проследить эволюцию подходов к реализации профессиональной ориентации и профессионального отбора, можно убедиться, что история этого вопроса уходит в глубину веков. Еще Гиппократ пытался классифицировать людей по конституционно-морфологическим признакам, чтобы определить их предрасположенность к какой-либо деятельности. Пифагор подчеркивал важную роль интеллектуальных способностей и поэтому придавал значение диагностике в первую очередь именно этих способностей [13].

В начале XX столетия необходимость в проведении профориентационной работы была обусловлена интенсивным развитием промышленности в экономически развитых странах. Первый кабинет по профориентации появился в 1903 г. в Страсбурге. В 1908 г. в Бостоне было создано первое бюро (Ф. Парсон), в задачи которого входило консультирование подростков по проблемам выбора профессии. При этом учитывались: индивидуальные особенности, умения и интересы человека; особенности профессии и предъявляемые ей требования; правильное соотношение между собой этих групп факторов. В последующем это направление получило развитие в рамках теории профессиональной пригодности и профессионального отбора (Г. Мюнстерберг, 1910) и теории профессионального отбора в процессе самой деятельности (Ф. Тейлор, 1928).

В 40-х гг. 20 в. создаются наборы тестов для определения профессиональных способностей. В 1947 г. в США создана специальная служба, занимающаяся разработкой тестовых программ для систем среднего и высшего профессионального образования. Создаваемые ей тесты были ориентированы на оценку интеллекта, особенностей личности, профессиональных интересов тестируемых. Широкое распространение получают психологические опросники (Айзенка, Спилбергер и др.), предназначенные для определения психологического типа тестируемых, изучения их интересов и склонностей [3].

К середине 20 в. наиболее интенсивное развитие системы профессиональной ориентации и отбора школьников происходит в США, где количество государственных центров профконсультации и профотбора достигло 1,2 тыс. с общей пропускной способностью около 1 млн. школьников в год. В этих центрах профконсультанты помогали школьникам разобраться в выборе будущей профессии, изучали мотивацию, личностные характеристики, оценивали подготовленность будущих абитуриентов. Вслед за США, использование тестирования с целью профессионального отбора получило широкое развитие в системе образования и трудоустройства и в других странах [37].

В настоящее время в экономически развитых странах профориентационной работе придается большое значение. Для ее реализации созданы государственные структуры, различаются по профилям деятельности. В Великобритании этой работой занимается центр профессиональной информации, в Шотландии функционирует справочная служба для молодежи, в Дании создан Совет по учебной и профессиональной ориентации, в Германии – Федеральный институт занятости. Кроме государственных структур, эту работу проводят частные агентства профессиональной ориентации молодежи, а также специальные центры профориентации при университетах и учреждениях среднего образования [36].

В 1990-е гг. создана Всемирная ассоциация учебной и профессиональной ориентации и другие международные центры. В результате, вопросы профессиональной ориентации признаны актуальными во всем мире и являются важным элементом государственной политики экономически развитых стран [23].

В нашей стране первое профконсультативное бюро было открыто в 1927 г. в Академии психоневрологии. На этапе развития системы происходил поиск форм и методов профориентационной работы, накопление экспериментальных данных. В соответствии с Постановлением Совнаркома РСФСР в 1929 г. при Народном комиссариате труда был организован Межведомственный совет, в 1930 г. – открыта Центральная лаборатория по профконсультации и профотбору. Во время Великой Отечественной войны и первые послевоенные годы данное направление развивалось слабо, что было вызвано войной и последующим восстановлением разрушенного хозяйства страны [23].

В 60-е годы развитие профориентационного на-

правления возобновилось. Была сформирована группа профориентации в НИИ теории и истории педагогики АПН СССР, создан НИИ трудового обучения и профориентации при Академии педагогических наук [19]. В 1984 г. создана государственная служба профориентации, в школах создаются учебно-методические кабинеты, проводящие коллективные и индивидуальные консультации школьников и их родителей [23].

В 1990-е гг., после распада СССР и развития экономического кризиса, профориентация в школах была почти разрушена. Из-за серьезного сокращения финансирования школ, профориентационная деятельность перешла в ведение службы занятости. Неясность подчинения нанесла серьезный удар по эффективности школьной профориентации: Минобразование России отказалось от данной работы, а в Минтруде России и службе занятости населения профориентационная работа с молодежью обозначалась как «дополнительная услуга» [19].

В современных социально-экономических условиях проблема профессиональной ориентации молодежи приобретает особую актуальность. Смена политических и экономических парадигм жизни российского общества в 1990-х гг., наряду с бурным развитием коммуникационных технологий и существенно возросшими потоками информации в 2010-е гг., как ни парадоксально, зачастую приводят к состоянию неопределенности, растерянности и пассивности молодежи [22].

Очень часто профориентация трактуется как один из путей повышения эффективности использования трудовых ресурсов, как один из рычагов планомерного перераспределения кадрового потенциала соответствующей отрасли; как инструмент регулирования различных видов трудовой мобильности; одно из звеньев механизма регулирования воспроизводства трудовых ресурсов, особенно на стадии формирования потребности в кадрах [14].

Наиболее современное понимание профориентации с позиций междисциплинарного и системного подходов подразумевает иницилируемый и управляемый обществом многоаспектный и непрерывный процесс взаимодействий субъектов социально-трудовых отношений, направленных на осознанное профессиональное самоопределение индивида, освоение им профессии и осуществление профессионального самосовершенствования, обеспечение баланса между потребностями экономики в кадрах и собственными способностями и предпосылками индивида, в результате чего индивид эффективно интегрируется в общественное разделение труда [28].

Уход молодых врачей в коммерческие структуры, смена профиля деятельности специалистов наносит государству значительный экономический ущерб, связанный с неоправданными затратами на медицинское образование. В результате низкая приверженность молодежи к выбранной профессии из проблемы конкретного человека перерастает в проблему общества в целом [6].

Важную роль в обеспечении приверженности начинающих врачей к выбранной профессии играет их мотивация [29]. Теории мотивации подразделяются на содержательные и процессуальные. Содержательные, к которым относятся теории А. Маслоу, Д. Макклелланда, Ф. Герцберга, основываются на существовании внутренних побуждений, заставляющих человека внутренне что-либо. Процессуальные теории, к которым относятся модель мотивации Портера-Лоулера, теория ожиданий В. Врума и теория справедливости, предполагают, что поведение личности определяется сочетанием потребностей и факторов внешней среды.

Как утверждает А. Маслоу, потребности человека можно расположить в виде строгой иерархической структуры, напоминающей пирамиду. Низший уровень в ней занимают физиологические потребности, необходимые для поддержания жизнедеятельности организма. Второй уровень включает потребности в безопасности,

связанные со стабильным жизненным положением, уверенностью в завтрашнем дне. На более высокий уровень А. Маслоу возводит причастность и поддержку, сущность которых заключена в том, что человек нуждается в выполнении совместных с кем-либо действий, в общении, дружбе и любви. Сюда также относятся потребности в признании и самоутверждении. На вершине пирамиды находятся потребности в самовыражении, имеющие индивидуальный характер и связанные со стремлением человека к творчеству. Согласно Маслоу, для возникновения потребностей высших уровней должны быть удовлетворены потребности нижележащих уровней. К. Альдерфер в своей теории выделяет три группы потребностей: существования, связи и роста, при этом ученый допускает возможность к стремлению в удовлетворении высших потребностей, даже если не удовлетворены потребности низшего уровня. Д. Макклелланд представляет потребности в виде групп без иерархии, и к ним относятся успех, власть и причастность. Согласно теории Ф. Герцберга, факторы, которые вызывают рост неудовлетворенности, при их устранении необязательно приводят к росту удовлетворенности. Первая группа факторов, по Герцбергу, мотивирующие, или потребности в росте – признание, продвижение, возможность карьерного роста. Вторая группа – факторы здоровья, или потребности в устранении трудностей – заработная плата, условия труда, распорядок и режим работы, взаимоотношения с коллегами и руководством. При этом отсутствие факторов первой группы не приводит к большой неудовлетворенности, в то же время их наличие повышает качество выполняемой работы. Между тем, отсутствие факторов второй группы приводит к неудовлетворенности работника, хотя их наличие не гарантирует его удовлетворенности [30].

Процессуальные теории раскрывают процесс мотивации. Теория ожидания основана на выборе наиболее привлекательной альтернативы из нескольких возможных. Согласно теории постановки целей, поведение людей определяется теми целями, которые они сами формируют перед собой или кто-то ставит перед ними. Качество исполнения поставленных задач зависит от способностей работника и организационных факторов. Теория равенства базируется на желании человека справедливого отношения к себе и чувстве неудовлетворенности в случае какой-либо дискриминации [30].

Специфика мотивации врачей, по мнению А.А. Хрупалова (2014), заключается в наличии не просто внеэкономической мотивации, но и в определенной степени выполнения долга перед обществом. Их мотивация соответствует мотивации путем достижения цели в модели Д. Макклелланда, что обеспечивается успешным и эффективным лечением, победой над болезнью. Врач занимает в обществе особое социальное положение, так как объект его профессиональной деятельности – человеческий организм самый сложный из всего, с чем работает человек. Высокоинтеллектуальная деятельность медицинского работника становится частью его личности и формирует наиболее сильную мотивацию из возможных [29].

Результаты исследований удовлетворенности врачей своей профессиональной деятельностью значительно разнятся. По данным Д.И. Перепелицы (2007) удовлетворены своей работой 93,7% врачей [18]. Однако, согласно результатам И.А. Бердяевой (2012), полностью удовлетворены своей работой только 30,6% врачей, 65,0% удовлетворены ей частично, 4,4% не удовлетворены совсем [2]. Врачи средних возрастных групп реже оказываются полностью удовлетворены своей профессиональной деятельностью, в то время как абсолютно недовольны работой лишь врачи в возрасте до 30 лет. Женщины меньше удовлетворены врачебным трудом, чем мужчины. В.К. Юрьев и В.С. Тарханов (2014) указывают, что доля врачей, полностью удовлетворенных своей работой, составляет лишь 26,4%, в то время как 67,6% врачей удовлетворены ей лишь частично. В раз-

резе отдельных врачебных специальностей в большей степени удовлетворены своей трудовой деятельностью психиатры, в то время как меньше всего удовлетворены ей участковые врачи-терапевты [34].

В числе ведущих факторов мотивации врачей многочисленные исследования указывают заработную плату [1;2;4;17;18;31;34]. Как отмечает Д.В. Отставных (2012), более 55% врачей оценивают свою заработную плату как низкую и не соответствующую трудозатратам [17], тогда как по результатам Д.И. Перепелицы (2007) этот показатель был выше – 69% [18]. Наиболее высок он у И.А. Бердяевой, составляя 89% [2]. Согласно результатам Н.В. Витенко (2012), только 6,0% врачей полностью удовлетворены размером своей заработной платы, в то время как 65,5% полностью не удовлетворены, а 28,5% удовлетворены не в полной мере [4]. В.К. Юрьев и В.С. Тарханов (2014) указывают, что у 60,5% врачей, неудовлетворенных или не полностью удовлетворенных своей работой, низкий уровень заработной платы является причиной отрицательного отношения к профессиональной деятельности. По данным авторов, этот показатель фактически не зависит от специальности: 64,5% он составляет у терапевтов, 65,5% – у хирургов, 59,3% – у психиатров [34]. Анализ расходов врачей, выявленных путем анкетирования К.Р. Аветян (2009), свидетельствует о том, что до 80,0% расходов врачей составляют питание, содержание жилища и детей [1]. Важнейшим фактором приверженности врачей к профессиональной деятельности многими авторами признается удовлетворение их потребности в сохранении и укреплении здоровья [9;33].

Следующей по значимости причиной, вызывающей неудовлетворенность врачей своей работой, являются условия их труда [27]. По данным различных исследований, от 20,0% до 38,6% врачей указывают ее при проведении социологических опросов [2;17;18;31;34]. По данным В.К. Юрьева и В.С. Тарханова (2014), эта причина более актуальна для терапевтов и хирургов, в гораздо меньшей степени – для психиатров [34]. Д.И. Перепелица (2007) среди причин неудовлетворенности врачей профессиональной деятельностью указывает на высокую частоту их конфликтов с администрацией медицинских организаций [18]. И.А. Бердяева (2012) отмечает большие объемы работы с документами, слабую правовую защищенность, низкий уровень оснащения рабочего места нерациональные нормы труда. Автором также отмечается фактическое отсутствие различий влияния данных факторов в различных возрастных группах врачей [2].

Несмотря на то, что в исследованиях вышеуказанных авторов в качестве важнейших факторов мотивации врачей, в том числе начинающих, рассматриваются денежное вознаграждение, улучшение жилищных условий, меры социальной защиты, моральное поощрение, гибкий график и комфортность условий труда, оснащение рабочего места и др., важнейшим из факторов мотивации, реализуемым на практике, остается высокая социальная значимость врачебного труда. Согласно данным И.А. Бердяевой (2012), для 66,8% врачей доминирующим фактором мотивации является моральное удовлетворение, желание приносить пользу обществу. Второе место занимает такой фактор, как возможность работать по полученной специальности (39,6%). На третьем месте – заработная плата (31,5%). Четвертое место (14,6%) принадлежит психологическому климату в коллективе медицинской организации [2].

Рассмотренные выше факторы мотивации врачей во многом лежат в сфере государственного регулирования условий труда медицинских работников, и должны обеспечиваться с использованием нормативно-правовых механизмов. Впервые с начала 21 века попытка комплексного подхода к решению проблем медицинских кадров была предпринята с выходом Концепции кадровой политики в здравоохранении РФ, утвержденной приказом Минздрава России от 03.07.02 г. №210. В дан-

ном стратегическом документе указывалось, что кадровая политика должна включать три взаимосвязанных направления: планирование и оптимизацию численности и структуры медицинских кадров, совершенствование системы их подготовки, а также управления человеческими ресурсами в здравоохранении. Концепция кадровой политики в здравоохранении РФ широко обсуждалась в научных кругах и обусловила актуальность проведения многих исследований [1;16].

С принятием Федерального закона от 21.11.2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» к полномочиям органов местного самоуправления в сфере охраны здоровья отнесено создание благоприятных условий в целях привлечения медицинских работников для работы в медицинских организациях.

Важной вехой на пути к достижению достойных условий труда работников бюджетной сферы, в том числе врачей, стало принятие Указа Президента РФ от 07.05.2012 г. №597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики», во исполнение которого Правительством РФ от 26.11.2012 г. принято распоряжение №2190-р «Об утверждении Программы поэтапного совершенствования системы оплаты труда в государственных (муниципальных) учреждениях на 2012-2018 гг.». В структуре программы проблемам кадрового обеспечения системы здравоохранения посвящена седьмая подпрограмма, среди задач которой на одно из первых мест поставлена необходимость снижения дефицита медицинских кадров, в том числе за счет сокращения оттока персонала из государственной и муниципальной систем здравоохранения. Документом также предусматривается поэтапное повышение к 2018 г. среднего уровня заработной платы врачей до 200 процентов от средней заработной платы в соответствующем регионе («дорожная карта»). В наибольшей степени для соответствия требованиям майских указов требует корректировки величина заработной платы начинающих специалистов.

Вопросы, касающиеся обеспечения условий профессиональной деятельности врачей, в свое время были отражены в Концепции развития в РФ до 2020 г., где, в числе прочего, подчеркивалась необходимость формирования трудовых коллективов, оптимальных не только по численности, но и по структуре.

Стратегическое управление медицинской организацией обуславливает необходимость формирования трудового коллектива с учетом не только профессиональных, но и социально-демографических характеристик сотрудников, в первую очередь – возрастных и гендерных [30]. Л.В. Солохина (2010) указывает, что вопросы организационной и социальной структуры персонала определяют около 40 % конкурентоспособности организации [25].

А.А. Сыстеровва (2008) указывает, что основой механизма обеспечения эффективной трудовой деятельности врача является профессиональный цикл длительностью около 30 лет, включающий три этапа: предварительный, продвижение и завершение. При этом каждый этап имеет свои особенности в плане управления. Каждая из возрастных групп имеет значение для трудового коллектива и должна быть представлена в его структуре [26]. В.Г. Дьяченко с соавторами (2012) указывает, что имеющийся в первичном звене отечественного здравоохранения тенденция к увеличению среднего возраста медицинских кадров является одним из факторов, снижающих доступность первичной медико-санитарной помощи [8].

Анализ научных публикаций свидетельствует, что данная проблема является характерной для всей отрасли: доля врачебных кадров старше 40 лет в отечественной системе здравоохранения составляет около 60%. В исследовании Т.А. Костаковой (2011) показано, что более трети врачей Дальневосточного Федерального округа имеют пенсионный возраст и старше [8]. Как указы-

вает Д.В. Отставных (2012), в Хабаровском крае врачи предпенсионного и пенсионного возраста составляют более 40% врачебного персонала. Средний возраст врачебных кадров региона превышает 46 лет, а по отдельным специальностям (фтизиатры, психиатры, оториноларингологи, токсикологи, рентгенологи) – 50 лет [17]. По данным И.А. Бердяевой (2012), в Амурской области к группам предпенсионного и пенсионного возрастов относятся 34,8% врачей [2].

Одной из проблем, негативно влияющих на трудовую адаптацию и интеграцию в коллектив начинающих специалистов, является отсутствие квалифицированной кадровой службы. Необходимость расширения ее задач подчеркивалась неоднократно. Как отмечает Т.И. Расторгуева (2009), в большинстве медицинских организаций в отделах кадров основными должностными обязанностями специалистов являются аспекты делопроизводства и вопросы кадрового учета, в лучшем случае обеспечивается контроль своевременного повышения квалификации сотрудников [21]. В качестве решения авторами предлагалось повышение роли кадровой службы путем введения должности заместителя главного врача по управлению персоналом [10] наряду с созданием в отделах кадров медицинских организаций службы психологической поддержки работников [11;21].

Таким образом, как показывает анализ литературных источников по проблемам профориентации в историческом аспекте, интерес к ней, а также масштабы посвященных ей исследований переживали периодические подъемы и спады. Они определялись складывающейся конъюнктурой – социально-экономическим и политическим состоянием государства, потребностью общества в представителях различных профессий, уровнем развития кадрового потенциала, задействованного в различных сферах деятельности. Однако непреложным фактом была и остаётся необходимость целенаправленно решать проблемы профессиональной ориентации молодежи, приходящей в разные сферы общественного производства, как с целью повышения его эффективности, так и с целью социальной интеграции молодых специалистов. Их мотивация к закреплению в профессии формируется с учётом влияния значительного числа факторов, в ряде случаев взаимообуславливающих. К ним принадлежат: уровень оплаты труда, условия, в которых протекает профессиональная деятельность, семейный статус, жилищные условия и другие. В свою очередь, они подвержены влиянию организационных факторов, в роли которых выступает нормативное правовое регулирование деятельности отрасли и наличие эффективных организационных структур на уровне органов управления и медицинских организаций. Оптимизация данных факторов, реализованная на основе углублённых комплексных исследований в данной сфере, является основой для повышения приверженности выпускников медицинских вузов и молодых специалистов к выбранному направлению профессиональной деятельности, к развитию кадрового потенциала отрасли, а следовательно, и к эффективному решению важнейших задач, стоящих перед системой здравоохранения – повышению доступности и качества оказываемой населению медицинской помощи.

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: 12.02.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аветян К.Р.* Здоровье и качество жизни работников негосударственных учреждений здравоохранения открытого акционерного общества «Российские железные дороги» (на примере Дальневосточной железной дороги): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2009. 23 с.
2. *Бердяева И.А.* Медико-социальная характеристика врачей Амурской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2012. 24 с.
3. *Бодров В.А.* Психология профессиональной пригодности. М.: ПЕР СЭ, 2001. 511 с.
4. *Витенко Н.В.* Медико-социальное исследование состояния и формирования кадровых ресурсов врачей в современных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 19 с.
5. *Горина Е.Е.* Исследование рынка труда: междисциплинарный подход // Современная экономика: проблемы, тенденции, перспективы. 2011. №5. С.3.
6. *Гущин А.В., Кондрашов А.А.* Поколенческие различия в среде современных российских врачей // Социология медицины. 2012. №2. С.49-50.
7. *Данилова Н.В.* Возможности оптимизации подготовки кадров для практического здравоохранения // Менеджер здравоохранения. 2012. №3. С.20-24.
8. *Дьяченко В.Г., Костакова Т.А., Пчелина И.В.* Врачебные кадры Дальнего Востока. Виток кризиса. Хабаровск: Изд-во ГБОУ ВПО ДВГМУ, 2012. 421 с.
9. *Ермолина Т.А., Мартынова Н.А., Красильников А.В. и др.* Анализ качества жизни врачей и среднего медицинского персонала // Здравоохранение РФ. 2009. №6. С.27-31.
10. *Ефименко С.А., Зайцев Н.В.* Управление персоналом в медицинских организациях: возможности социологического анализа // Социология медицины. 2012. №2. С.35-38.
11. *Зеленков М.Ю.* Конфликтология: учебник. М.: Дашков и К, 2013. 324 с.
12. *Ким М.С.* Целевой прием в медицинских вузах России // Вопросы политической науки: материалы II международной научной конференции (июль 2016 г., Санкт-Петербург). СПб., 2016. С.18-21.
13. *Климов Е.А.* Психология профессионального самоопределения. Ростов н/Д.: Феникс, 1996. 512 с.
14. *Кондратьева О.Г., Сергеев И.С.* Профессиональная ориентация и сопровождение профессионального самоопределения: иллюзия тождества // Развитие современного образования: теория, методика и практика: материалы V международной научно-практической конференции. Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. С.135-140.
15. *Короткова М.Н.* Социальная политика государства: о перспективах целевого приема в медицинских вузах России // Политика и общество. 2016. №5. С.680-686.
16. *Наваркин М.В., Конаныхина А.К., Купеева И.А.* О реализации кадровой политики на уровне субъектов РФ // Здравоохранение. 2013. №8. С.62-66.
17. *Отставных Т.В.* Проблемы кадрового обеспечения отрасли здравоохранения в современных условиях // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего востока России. 2012. №4. С.5.
18. *Перепелица Д.И.* Социально-гигиенические аспекты охраны здоровья медицинских работников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2007. 23 с.
19. *Пряжников Н.С.* Пространство самоопределения // Народное образование. 2001. №6. С.106-110.
20. *Пчелина И.В.* Научное обоснование системной модели профессиональной ориентации молодежи для отбора в медицинские вузы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2004. 164 с.
21. *Расторгуева Т.И.* Научное обоснование современных подходов к управлению человеческими ресурсами в здравоохранении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 48 с.
22. *Резер Т.М.* Профессиональное воспитание будущего специалиста // Врач. 2001. №9. С.45.
23. *Семенков Н.Н.* Социальные проблемы медицинской профориентации (научный обзор) // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и история медицины. 1995. №4. С.48-51.
24. *Сергеев И.С.* К вопросу об эффективности стратегии профориентации «повышение престижа рабочих профессий» // Современные проблемы науки и образования. 2014. №5. С.39.
25. *Солохина Л.В., Аветян К.Р., Салашиник В.М.* Управление персоналом как фактор устойчивости функционирования учреждения здравоохранения в условиях рынка медицинских услуг // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2010. №1. С.12.
26. *Сыстерова А.А.* Концептуальные основы оптимизации управления врачебным персоналом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 48 с.
27. *Фёдоров Ю.Ф.* Проведение в ЛПУ аттестации рабочих мест по условиям труда // Здравоохранение. 2011. №10. С.82-88.
28. *Фурсов А.Л.* Система профессиональной ориентации населения с позиций междисциплинарного и системного подходов. Саратов: АНО «Пресс-Лицей», 2015. 170 с.
29. *Хрупалов А.А.* Обоснование концептуальных подходов гибридной модели мотивации для управления персоналом медицинских учреждений // Социальные аспекты здоровья населения: Электронный журнал. 2014. №1. С.7.
30. *Шаниро С.А.* Мотивация. М.: ГроссМедиа, 2008. 224 с.
31. *Шебаев Г.А.* Отношение врачей, прибывших на работу после интернатуры и ординатуры, к профессиональной деятельности // Менеджер здравоохранения. 2013. №8. С.23-28.
32. *Шукина Е.А.* Особенности профессиональной ориентации выпускников школ: проблемы и решения // Современная экономика: проблемы, тенденции, перспективы. 2012. №6. С.1-7.
33. *Эхте К.А., Дербенёв Д.П., Крячкова О.В.* Комплексная характеристика сообщества врачей Тверской области, проблемы их профессиональной адаптации и закрепления на рабочем месте. Тверь, 2011. 152 с.
34. *Юрьев В.К., Тарханов В.С.* Самооценка врачами различных специальностей своего профессионального положения и профессиональной деятельности // Современные проблемы науки и образования. 2014. №2. С.310.
35. *Brody R.* Effectively Managing and Leading Human Service Organizations M. Nair // SAGE Publications, Inc. 4th Edition. 2013. 448 p.
36. *Gupta N., Dal Poz M.R.* Assessment of human resources for health using cross-national comparison of facility surveys in six countries // Human Resources for Health. 2009. Vol. 7. P.22.
37. *Rice T., Rosenau P., Unruh L.Y., et al.* United States of America: Health system review // Health Systems in Transition. 2013. Vol. 15. №3. 431 p.

REFERENCES

1. *Avetyan K.R.* Health and quality of life of employees of non-state healthcare institutions of the open joint-stock company Russian Railways (on the example of the Far Eastern Railway): Thesis PhD (Medicine). Khabarovsk, 2009. 23 p. (in Russian)
2. *Berdyayeva I.A.* Medico-social characteristics of the doctors of the Amur region: Thesis PhD (Medicine). Khabarovsk, 2012. 24 p. (in Russian)
3. *Bodrov V.A.* Psychology of professional fitness. Moscow: PER SE, 2001. 511 p.
4. *Vitenko N.V.* Medico-social study of the state and the formation of human resources of doctors in modern conditions: Thesis PhD (Medicine). St. Petersburg, 2012. 19 p. (in Russian)
5. *Gorina E.E.* Labor market research: an interdisciplinary approach // Sovremennaya ekonomika: problemy, perspektivy, tendencii. 2011. №5. P.3. (in Russian)
6. *Gushchin A.V., Kondrashov A.A.* Generational differences in the environment of modern Russian doctors // Sociologiya mediciny. 2012. №2. P.49-50. (in Russian)
7. *Danilova N.V.* Opportunities to optimize training for practical public health // Menedzher zdravooohraneniya. 2012. №3. P.20-24. (in Russian)
8. *Dyachenko V.G., Kostakova T.A., Pchelina I.V.* Medical staff of the Far East. The turn of the crisis. Khabarovsk: Publisher GBOU VPO FGMU, 2012. 421 p. (in Russian)
9. *Ermolina T.A., Martynova H.A., Krasilnikov A.B., et al.* Analysis of the quality of life of doctors and nursing staff //

Zdravoohranenie RF. 2009. №6. P.27-31. (in Russian)

10. Efimenko S.A., Zaitsev N.V. Human resource management in medical organizations: the possibilities of sociological analysis // Sociologiya mediciny. 2012. №2. P.35-38. (in Russian)

11. Zelenkov M.Yu. Conflictology: a textbook. Moscow: Dashkov and K, 2013. 324 p. (in Russian)

12. Kim M.S. Target reception in medical universities of Russia // Questions of political science: mater. II Intern. scientific conf. (July 2016, St. Petersburg). St. Petersburg, 2016. P.18-21. (in Russian)

13. Klimov E.A. Psychology of professional self-determination. Rostov-on-Don: Phoenix, 1996. 512 p. (in Russian)

14. Kondratieva O.G., Sergeev I.S. Professional orientation and support of professional self-determination: the illusion of identity // Razvitie sovremennogo obrazovaniya: teoriya, metodika i praktika: mater. V Intern. scientific-practical conf. Cheboksary: CNS Interactive Plus, 2015. P.135-140. (in Russian)

15. Korotkova M.N. Social policy of the state: about the prospects of targeted admission to medical universities in Russia // Politika i obshchestvo. 2016. №5. P.680-686. (in Russian)

16. Navarkin M.V., Konanykhina A.K., Kupeeva I.A. On the implementation of personnel policy at the level of subjects of the Russian Federation // Zdravoohranenie. 2013. №8. P.62-66.

17. Otstavnykh T.V. Problems of staffing the health care industry in modern conditions // Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdravoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii. 2012. №4. P.5. (in Russian)

18. Perepelitsa D.I. Socio-hygienic aspects of health care for health workers: Thesis PhD (Medicine). Kemerovo, 2007. 23 p.

19. Pryazhnikov N.S. The space of self-determination // Narodnoe obrazovanie. 2001. №6. P.106-110.

20. Pchelina I.V. Scientific substantiation of the system model of the vocational orientation of young people for selection in medical schools: Thesis PhD (Medicine). Khabarovsk, 2004. 164 p.

21. Rastorgueva T.I. The scientific rationale for modern approaches to human resource management in health care: Thesis DSc (Medicine). Moscow, 2009. 48 p.

22. Reser T.M. Professional education of the future specialist // Vrach. 2001. №9. P.45. (in Russian)

23. Semenov N.N. Social problems of medical vocational guidance (scientific review) // Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istoriya mediciny. 1995. №4. P.48-51. (in Russian)

24. Sergeev I.S. On the issue of the effectiveness of the vocational orientation strategy «increasing the prestige of working

professions» // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2014. №5. P.39. (in Russian)

25. Solokhina L.V., Avetyan K.R., Salashnik V.M. Human resource management as a factor in the sustainability of the functioning of a health care institution in the conditions of the medical services market [Electronic resource] // Bulletin of public health and health care in the Far East of Russia. 2010. №1. P.12. (in Russian)

26. Sisterova A.A. Conceptual framework for optimizing the management of medical personnel: Thesis DSc (Medicine). Moscow, 2008. 48 p. (in Russian)

27. Fedorov Y.F. Carrying out in hospitals certification of workplaces on working conditions // Zdravoohranenie. 2011. №10. P.82-88. (in Russian)

28. Fursov A.L. The system of vocational orientation of the population from the standpoint of interdisciplinary and systemic approaches. Saratov: Press Lyceum ANO, 2015. 170 p. (in Russian)

29. Khrupalov A.A. Justification of the conceptual approaches of the hybrid motivation model for personnel management of medical institutions // Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2014. №1. P.7. (in Russian)

30. Shapiro S.A. Motivation. Moscow: GrossMedia, 2008. 224 p. (in Russian)

31. Shebaev G.A. Attitude of doctors who arrived to work after internship and residency to professional activity // Menedzher zdravoohraneniya. 2013. №8. P.23-28. (in Russian)

32. Shikina E.A. Features of vocational guidance of graduates of schools: problems and solutions // Sovremennaya ekonomika: problemy, tendencii, perspektivy. 2012. №6. P.1-7. (in Russian)

33. Ehte K.A., Derbenev D.P., Kryachkova O.V. A comprehensive description of the community of doctors of the Tver region, the problems of their professional adaptation and retention in the workplace. Tver, 2011. 152 p. (in Russian)

34. Yuryev V.K., Tarkhanov V.S. Self-assessment by doctors of various specialties of their professional position and professional activity // Modern problems of science and education. 2014. №2. P.310.

35. Brody R. Effectively Managing and Leading Human Service Organizations M. Nair // SAGE Publications, Inc. 4th Edition. 2013. 448 p.

36. Gupta N., Dal Poz M.R. Assessment of human resources for health using cross-national comparison of facility surveys in six countries // Human Resources for Health. 2009. Vol. 7. P.22.

37. Rice T., Rosenau P., Unruh L.Y., et al. United States of America: Health system review // Health Systems in Transition. 2013. Vol. 15. №3. 431 p.

Информация об авторах:

Макаров Сергей Викторович – к.м.н., доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)201082, e-mail: orgnursing@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8364-5223; Гайдаров Гайдар Мамедович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1090-9480

Information About the Authors:

Makarov Sergej Viktorovich – Cand. Sci. (Medicine), docent of Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)201082, e-mail: orgnursing@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8364-5223; Gaidarov Gajdar Mamedovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1090-9480

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФЕРРОПТОЗА*Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П.*

(Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия)

Резюме. В настоящем обзоре обсуждаются молекулярные характеристики ферроптоза – железо-зависимой гибели клетки. Детально представлены вовлечение в ферроптоз RAS-RAF-MEK-ERK сигнального пути и потенциал-зависимых анионных каналов VDAC2 и VDAC3. Также обсуждаются индукторы ферроптоза I и II типа и другие сигнальные молекулы, участвующие в ферроптозе, в частности, HSF1-HSPB1, p53, CARS, NRF2.

Ключевые слова: ферроптоз; метаболизм железа; регуляторные пути; индукторы и ингибиторы ферроптоза.

MOLECULAR DETERMINANTS OF FERROPTOSIS*Borisova L.M., Golubeva I.S., Kiseleva M.P.*

(N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Moscow, Russia)

Summary. In this review we discuss the current data on the molecular determinants of ferroptosis, an iron-dependent cell death. We focus on involvement of RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway and VDAC2 and VDAC3, voltage-dependent anion channels, in ferroptosis. Here we discuss in details the induction of type I ferroptosis induction, based on the inhibition of the Xc-system and type II ferroptosis induction based on the inhibition of GPx4. Information is given on other regulatory molecules, particularly, HSF1-HSPB1, p53 CARS, NRF2 and major inducers and inhibitors of ferroptosis.

Key words: ferroptosis; iron metabolism; regulatory pathways; inducers and inhibitors of ferroptosis.

Введение

Железо является основным микроэлементом в организме человека. Железо вовлекается в обеспечение клеток кислородом, связываясь с гемоглобином или миоглобином. Оно также участвует в биосинтезе ДНК и генерации аденозинтрифосфата в цикле Кребса. Кроме того, ионы железа задействованы в специализированных функциях нейронов и иммунной системы. Инактивация хотя бы одного из этих реакций останавливает процесс жизни. Железо, участвующее в этих процессах, находится в связанном с белками состоянии как кофактор. Присутствие железа в клетке в свободном, не связанном с белками или гемом состоянии в результате окисления Fe^{2+} в Fe^{3+} способствует накоплению активных форм кислорода (АФК) – реакция Фентона. Ввиду высокой химической активности АФК вызывают окисление практически любого вещества клетки: как наследственного аппарата или белков, так и липидов клетки [5,42].

Первое сообщение о ферроптозе, железо-зависимой программируемой гибели клетки, появилось в 2012 г. [8]. Была обнаружена гибель клетки, которая по морфологическим, биохимическим и генетическим особенностям отличалась от апоптоза, программируемой гибели клетки I типа и аутофагии, гибели клетки 2 типа [8,53]. Дальнейшие исследования выявили, что к ферроптозу оказались весьма чувствительны диффузная крупноклеточная В-лимфома, светлоклеточный рак почки, гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак предстательной железы, остеосаркома и рак яичника. В этих типах рака сочетание эрастина, индуктора ферроптоза, с цитотоксическими противоопухолевыми препаратами – темозоломидом, цисплатином, цитарабином, доксорубицином, адриамицином значительно уменьшало объем экспериментальной опухоли у животных [28].

С переходом опухоли в фазу метастатического роста цитотоксическая терапия, направленная на гибель пролиферирующих клеток по типу апоптоза или аутофагии, практически не работает [19,53]. Обнаружение факта, что индукторы ферроптоза вызывают гибель опухолевых клеток с высоко злокачественным фенотипом, значительно повышает актуальность исследований в области ферроптоза.

В данном обзоре обсуждаются молекулярные характеристики ферроптоза, а также индукторы и ингибиторы, участвующие в этом процессе.

1. Открытие ферроптоза

История изучения роли окислительного стресса в гибели клетки восходит еще к 1950-м годам, когда Н. Eagle с коллегами обосновали необходимость присутствия цистина (Cys_2), окисленной формы тиолсодержащей аминокислоты цистеина (Cys), для поддержания роста и размножения клеток млекопитающих в культуре [12,13]. Вслед за этими наблюдениями в 1977 году S. Bannai с соавторами обнаружили, что удаление из питательной среды Cys_2 приводило к гибели культивируемых фибробластов человека [2]. Клеточную гибель можно было предотвратить липофильным антиоксидантом, α -токоферолом, (витамина Е) [2]. Эти результаты указывали на то, что гибель клеток является следствием истощения среды цистеином, входящим, как известно, в состав трипептида GSH (с-L-глутамил-L-цистеинилглицин или глутатион). Глутатион сегодня рассматривается как эндогенный антиоксидант клетки. Последующие исследования подтвердили, что истощение питательной среды GSH приводит к гибели эмбриональных фибробластов человека, клеток нейрональной гибридомы и олигодендроцитов крысы. Эти результаты также выявили, что липофильные антиоксиданты блокируют гибель клетки [29,39,50].

В 2003 году S. Dolma с соавторами проводили масштабные эксперименты по скринингу 23550 соединений с целью выявления противоопухолевых агентов, которые способны вызывать гибель RAS-мутированных опухолевых клеток [11]. В результате скрининга такое соединение было найдено – «эрастин». В 2008 году B.R. Stockwell с коллегами обнаружили еще два соединения, RSL3 и RSL5 (RasSelectiveLethal), которые также избирательно убивали RAS-мутированные опухолевые клетки. Этой же группой авторов было показано, что гибель клеток можно ингибировать хелатором железа, десферриоксиамином В-метансульфонатом (DFOM) и антиоксидантом, витамином Е [49]. В совокупности эти исследования косвенно указывали на то, что GSH поддерживает жизнеспособность клетки, по всей видимости, предотвращая накопление АФК.

Несколько позднее, в той же лаборатории S.J. Dixon с коллегами показали, что гибель клетки, индуцируемая RSL3 и RSL5, по морфологическим признакам отличалась от апоптоза – конденсация ядра и фрагментация ДНК не наблюдались [8]. Вторым подтверждением неапоптотической гибели клетки явилась нечувствительность гибели клеток к пан-каспазному ингибитору апоптоза zVAD-fmk. На гибель опухолевых клеток

не оказывали влияния и ингибиторы аутофагии и некроза. Однако, дефероксамин (ДФО), хелатор железа, практически полностью блокировал гибель опухолевых клеток. Эрастин-индуцированная гибель клетки также блокировалась ингибированием поглощения железа клетками. Таким образом, к 2012 г. стало очевидным, что ключевым двигателем обнаруженной формы гибели клетки являются ионы железа. Именно по этой причине ферроптоз и получил свое название, как отдельная форма гибели клетки [8,49]. Более детальное исследование вопроса выявило, что АФК, играющие ведущую роль в запуске ферроптоза, образуются в ходе реакции Фентона, а не при работе митохондриальной электрон-транспортной цепи [42].

Как отмечалось выше, в ранних работах о клеточной гибели по типу ферроптоз было показано, что высокую чувствительность к ферроптозу проявляли опухолевые клетки с мутациями в генах семейства RAS, это предполагало, что для индукции ферроптоза необходим активный RAS-RAF-МЕК-сигнальный путь. Впоследствии на 117 клеточных линиях было показано, что эрастин индуцирует ферроптоз независимо от того, выявлена ли в опухолевой клетке мутация в генах семейства RAS [46].

Для гибели клетки по типу ферроптоз характерны такие морфологические изменения, как сжатие клетки и уменьшение размеров митохондрий, уменьшение и даже исчезновение митохондриальных крист. Наблюдается также повышение плотности внутренних мембран митохондрий – «усыхание» митохондрий [16,22].

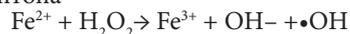
В настоящее время известны и другие химические соединения, способные индуцировать ферроптоз. В этот список входит как препарат, используемый в клинике – сорафениб [24], так и артемизинин [30] и недавно обнаруженный циклический пероксид 1,2-диоксолана (FINO2) [17]. Ферроптоз становится объектом изучения все более широкого круга исследователей.

2. Сигнальные молекулы, участвующие в индукции ферроптоза

2.1. Цитотоксичность, обусловленная перекисным окислением липидов

В регуляции метаболизма железа и окислительно-восстановительного дисбаланса при ферроптозе участвуют такие органеллы клетки, как митохондрии [16,22], эндоплазматический ретикулум [9], аппарат Гольджи [1] и лизосомы [38], что свидетельствует о комплексной сигнальной сети, контролирующей и обуславливающей этот тип клеточной гибели.

Как отмечалось ранее, в основе ферроптоза лежит реакция Фентона



Реакция Фентона сводится к следующему: избыток железа, не связавшийся с ферритином или феррипортином, генерирует гидроксилрадикал [8,42]. Концепция о том, что характерной особенностью ферроптоза является железо-зависимое перекисное окисление липидов, сегодня принята всеми. В результате перекисного окисления липидов повреждаются плазматическая мембрана и мембраны внутриклеточных органелл клетки. Основой биомембраны является фосфолипидный бислой, который состоит из амфолитных соединений с гидрофильными «полярными» головками и гидрофобными хвостами, состоящих из двух остатков жирных кислот – насыщенной и ненасыщенной [47]. Полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA), содержащиеся в фосфолипидах (PUFA-PL), чаще всего представлены арахидоновой кислотой (AA) и ее предшественником – линоленовой кислотой, которые и являются основной мишенью перекисного окисления липидов при ферроптозе [47]. Следует отметить, что синглетный молекулярный кислород также способен вовлекаться в перекисное окисление липидов. В этом случае гидропероксиды липидов (LOOH) образуются из холестерина и этерифицированных липидов [18].

Перекисное окисление липидов при ферроптозе происходит как по неферментативной свободно-

радикальной цепной реакции (реакции Фентона), так и ферментативной – липоксигеназной реакции [33,42,47]. Липоксигеназы (LOX) играют ключевую роль в генерации гидроперекисей липидов из PUFA-PL [39,47]. LOX окисляют PUFA до их гидропероксильных промежуточных соединений, включая 5-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (HETE). Липоксигеназы арахидоновой кислоты (ALOX) образуют семейство перекисных липидных ферментов, которые катализируют перекисное окисление арахидоновой кислоты и участвуют в различных типах гибели клеток [18,33,39]. В клетках человека в активации ферроптоза участвуют 6 видов липоксигеназ – ALOX5 (арахидонат 5-липоксигеназы), ALOX12 (арахидонат 12-липоксигеназы, тип 12S), ALOX12B (арахидонат 12-липоксигеназы, тип 12R), ALOX15 (арахидонат 15-липоксигеназы), тип ALOX15B и ALOXE3 (арахидонатлипоксигеназы 3) [18,33,47,48]. У мышей ALOX12 и ALOX15 не являются необходимыми ферментами для ферроптоза [15].

Гибель клетки по типу ферроптоз индуцируется двумя классами низкомолекулярных соединений: соединениями, снижающими уровень глутатиона в клетке, и блокаторами глутатионпероксидазы. Глутатионзависимые ферменты присутствуют во всех частях клетки, включая ядро, митохондрии и эндоплазматическую сеть [9,16]. Глутатионпероксидаза катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты, а также восстановление пероксида водорода до воды [21,47,48]. Инактивация глутатионпероксидазы 4 (GPX4) приводит к истощению арахидоновой кислоты (AA) и других PUFA, что сопровождается аккумулярованием в клетке АФК, которые запускают ферроптоз [21,48]. Следует отметить, что высвобождение медиаторов AA наблюдается при индукции ферроптоза (например, RSL3 или эрастином), но не при индукции апоптоза (например, TNF α - или стауроспорином) [5,15]. Таким образом, индукция ферроптоза находится в прямой зависимости от пула глутатиона – эндогенного антиоксиданта клетки.

2.2. Ингибирование системы Xc-Cys/Glu приводит к ферроптозу I типа

Система Xc-Cys/Glu представляет собой мембранный Na⁺-зависимый насос, который работает по схеме: внутриклеточный глутамат выводится во внеклеточное пространство, внеклеточный цистеин транспортируется в клетку и участвует в синтезе GSH [6]. К настоящему моменту установлено, что транспортер состоит из легкой (SLC7A11) и тяжелой цепей (CD98hc, SLC3A2) [6,31].

Эрастин и сульфасалазин (SAS) – индукторы ферроптоза, действуют как прямые ингибиторы системы Xc-Cys/Glu [8,9,26]. Оба индуктора, блокируя поглощение внеклеточного цистеина, вызывают значительное истощение внутриклеточного GSH, что приводит к повышению уровня АФК. Было показано, что эрастин ингибирует функцию насоса посредством связывания с легкой цепью транспортера [8,9,25]. Вывод этот был подтвержден нокадаун гена и повышением экспрессии SLC7A11. Было показано, что подавление экспрессии SLC7A11 с помощью РНК-интерференции увеличивает противоопухолевую активность эрастина, тогда как повышение экспрессии SLC7A11 с помощью трансфекции уменьшает индуцированную эрастином гибель клетки [8]. Аналогичная закономерность наблюдалась и при активации белка-онкосупрессора p53. Активация p53 способствовала ингибированию экспрессии SLC7A11 [9]. Позднее эти результаты были подтверждены исследованиями с использованием ¹⁴C-меченого цистеина [9].

Необходимость истощения внутриклеточного пула GSH, как основная движущая сила запуска ферроптоза, была продемонстрирована также блокированием активности глутамат-цистеин лигаза (GCL), фермента, катализирующего синтез GSH в клетках, бутионинсульфоксимином (BSO) [6,9,48].

Интересно отметить, что истощение GSH в нормальных, не опухолевых клетках, ведет к различным расстройствам центральной нервной системы (ЦНС) [25].

Таким образом, подавление активности Xc-Cys/Glu насоса, который сегодня рассматривается как индукция ферроптоза 1 типа, базируется на снижении уровня GSH.

2.3. Прямое ингибирование GPx4 приводит к ферроптозу типа II

Глутатионпероксидазы – семейство ферментов, защищающих организм от повреждения АФК. Глутатионпероксидаза 4 (GPx4) существует в виде трех форм, синтезирующихся с одного и того же гена (цитозольная, митохондриальная и GPx4 ядерная форма клеток). Глутатионпероксидазы катализируют восстановление гидроперекисей липидов в соответствующие спирты. Реакция, катализируемая GPx4, сводится к следующему:



GPx4 далее восстанавливает дисульфид и завершает цикл:



Как следует из схемы, клетку GSH снабжает GPx4. Недостаток GSH, как отмечалось ранее, приводит к перекисному окислению липидов и индуцирует гибель клетки [21,33,48].

Недавно было показано, что низкомолекулярные индукторы ферроптоза, такие как RSL3, 1S, 3R-RSL3 [49], FIN56 и FINO2 ингибируют GPx4 [17,48]. В результате многочисленных экспериментов в ходе скрининга были обнаружены еще 12 индукторов ферроптоза, в том числе DPI7, DPI10, DPI13, DPI17, DPI18, DPI19, которые также напрямую подавляют активность GPx4 [11,41].

Подтверждением того, что активация пероксидазы необходима для запуска ферроптоза, явился нокаут гена *GPX4* в клетках фибробластов человека HT-1080. Фибробласты с нокаутом гена *GPX4* характеризовались высоким уровнем перекисей липидов. Массивную гибель клеток можно было предотвратить хелатором железа, DFOM, ингибитором MEK, U0126 антиоксидантом, витамином E [46,48]. Таким образом, в основе гибели клетки по типу ферроптоз лежит перекисное окисление липидов биомембран, строго зависящее от активности GPx4 [10,21,48]. По всей видимости, GPX4 является главным внутриклеточным ингибитором ферроптоза.

2.4. VDAC – мишени эрастина

К настоящему времени установлено, что ионы и небольшие молекулы, включая NADH и АТР, поступают из цитоплазмы в межмембранное пространство митохондрий через потенциал-зависимые анионные каналы (voltage-dependent anion channels, VDAC), образованные пороформирующими белками с молекулярной массой 30-35 кДа [7,27,46]. Размер образованных VDAC пор, если канал находится в открытом состоянии, достаточен для прохождения гидрофильных молекул субстратов окислительного фосфорилирования. Однако при некоторых условиях эти каналы могут закрываться. Закрытое состояние, в отличие от открытого состояния, характеризуется слабой катионной селективностью и пренебрежимо низкой проницаемостью для отрицательно заряженных метаболитов, таких как АТР. Изменение активности пориновых каналов может служить тем механизмом, который обеспечивает регуляцию обмена метаболитами между митохондриями и цитоплазмой. Результаты последних исследований показали, что VDAC2 и VDAC3 являются прямыми фармакологическими мишенями эрастина [27,46]. Эрастин связывается с VDAC2 и VDAC3 на митохондриальной наружной мембране, изменяет проницаемость мембран и замедляет окисление никотинамид-адениндинуклеотид-фосфата. Также эрастин изменяет селективность канала и позволяет перемещаться в митохондрии только катионам, тем самым вызывая дисфункцию

митохондрий и выброс АФК, что в конечном итоге и индуцирует ферроптоз. Морфологически это проявляется в уменьшении размера митохондрий, повышении плотности их мембран и потери структурной целостности [16,22,24].

Несколько недавних исследований подтверждают идею, что существует прямая связь между митохондриальной дисфункцией и индукцией ферроптоза. Было показано, что нокаут VDAC2 и VDAC3 (но не VDAC1) снижает действие эрастина в RAS-мутированных раковых клетках [7,27,46].

Митохондрии вносят существенный вклад в регуляцию метаболизма клеток. Митохондрии, не только удовлетворяют энергетические потребности клетки, но и участвуют в ряде других жизненно важных процессов, таких как ионный обмен, клеточный цикл, дифференцировка, программируемая гибель клеток. В целом, современное состояние литературы предполагает, что митохондриальная дисфункция является одной из ключевых модуляторов ферроптоза [16,46].

2.5. Вовлечение RAS-RAF-MEK-сигнального пути в ферроптоз

В ранних работах о клеточной гибели по типу ферроптоз было показано, что высокую чувствительность к ферроптозу проявляли опухолевые клетки с мутациями в генах семейства RAS. Позднее были получены экспериментальные подтверждения необходимости активного RAS-BRAF-MAP2K/MEK сигнального пути для индукции ферроптоза. Так, нокаут гена *BRAF* с использованием shRNA или ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) сигнального пути значительно снижали уровень перекисного окисления липидов и блокировали ферроптоз в опухолевых клетках [7,46,49]. Другим подтверждением гибели RAS-онкогенных мутантных опухолевых клеток активацией ферроптоза является обнаружение факта, что клетки с мутацией в RAS-онкогене характеризуются повышенной экспрессией CD71, рецептора трансферина и низким уровнем экспрессии ферритина, белка, депонирующего несвязанное железо. Оба белка, принимают активное участие в снабжении клетки железом [8,40].

Впоследствии были накоплены экспериментальные доказательства существования RAS-независимого ферроптоза. Например, препарат артезунат вызывал гибель клеток рака поджелудочной железы RAS-зависимым образом, тогда как гибель лейкозных клеток он вызывает RAS-независимым образом [14]. В некоторых случаях повышенная экспрессия RAS-белка способствует устойчивости к ферроптозу. Так, в клетках рабдомиосаркомы RMS13, характеризующихся гиперактивацией RAS, ни эрастин, ни RLS3 не вызывали гибель клеток [32]. С другой стороны, клеточные линии диффузной крупноклеточной В-лимфомы (DLBCL) и почечно-клеточного рака, которые обычно не содержат мутации в гене RAS, наиболее чувствительны к эрастину [7,15]. Также, эрастин-индуцированная гибель клеток наблюдалась при лейкемии и колоректальном раке [20,51]. В этих клетках мутация в гене RAS не обнаружена. Совершенно непонятным остается чувствительность нормальных, не опухолевых клеток, к ферроптозу. Было показано, что эрастин индуцирует гибель клеток почечных канальцев, Т-клеток и нормальных фибробластов [15]. И, подводя итоги, RAS-опосредованная сенсibilизация опухолевых клеток к эрастину и RLS3 зависит от разных факторов: от линии клеток или уровня экспрессии мутантного белка RAS. В заключение хотелось бы отметить, что идентификация биомаркеров, которые будут определять чувствительность или устойчивость к ферроптозу, является крайне актуальным [52].

2.6. Другие регуляторные молекулы ферроптоза

HSF1-HSPB1. Белки теплового шока (HSP) обнаружены в клетках практически всех живых организмов – от бактерий до человека. Активация экспрессии HSP происходит при инфекциях, воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов (этанол, мышьяк,

тяжелые металлы), при ультрафиолетовом облучении, голодании, гипоксии. HSP играют важную роль при фолдинге и сборке сложных белков, препятствуя их нежелательной агрегации [37]. Следует отметить, что экспрессия HSP значительно повышена в опухолевых клетках, эти белки необходимы для их выживания. Экспрессия HSP находится под контролем HSF1, фактора транскрипции теплового шока 1. Было показано, что снижение уровня HSPB1, белка семейства низкомолекулярных HSP, увеличивает концентрацию железа и уровень АФК в клетках и подавляет рост опухоли [54], а фосфорилирование HSPB1 PKC (протеинкиназой С) предотвращает ферроптоз в опухолевых клетках. Этой же группой авторов также было показано, что фосфорилированный HSPB1 блокирует доступность железа и последующее перекисное окисление липидов.

Недавно было продемонстрировано, что HSP70 (морталин), основной белок-шаперон эндоплазматического ретикулума, повышает стабилизацию белка GPx4, тем самым ингибируя ферроптоз в клетках рака поджелудочной железы человека [54]. С другой стороны, HSP90-опосредованная аутофагия индуцировала ферроптоз в нервных клетках [43]. Несмотря на скудность данных о роли HSP в активации ферроптоза, намечается тенденция активного вовлечения этих белков в процесс железо-зависимой гибели клетки.

p53. Белок p53, онкосупрессор, кодируемый геном TP53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии и активируется при появлении повреждений ДНК. Активация состоит в приобретении способности p53 связываться с ДНК и активировать транскрипцию ряда генов. При сильном стрессовом сигнале активируется экспрессия проапоптотических генов и запускается апоптоз. В число генов, экспрессия которых находится под контролем p53, также входит ряд антиоксидантных генов, подавляющих накопление АФК [4,19,23]. Недавно было показано, что активация p53 подавляет экспрессию SLC7A11, легкой субъединицы системного Хс-транспортера и индуцирует ферроптоз в опухолевых клетках [9].

Ген TP53 мутирован в 50% опухолевых клеток, во второй половине опухолевых клеток он делетирован. Существует множество различных мутаций, которые снижают опухоле-супрессорную активность этого гена. Было показано, что устойчивый к ацетилованию мутированный TP53[3KR] (K117,161,162R) ингибирует рост опухоли не индукцией апоптоза или остановкой клеточного цикла, а индукцией ферроптоза [23,36].

CARS. Цистеинил-тPHK-синтетаза (CARS) при дефиците цистеина пополняет запас клетки серо-содержащей аминокислотой и повышает чувствительность к эрастину в некоторых типах опухолевых клеток. Нокдаун CARS приводит к истощению клетки GSH и ингибированию эрастин-индуцированного ферроптоза [36].

NRF2. NRF2 – транскрипционный фактор, под контролем которого находится транскрипция генов, кодирующих антиоксидантные белки. К таким белкам относятся хинон-оксидоредуктаза 1, гем-оксигеназа-1 (HO-1) и белки, вовлеченные в метаболизм железа (например, FTH1) [8,49]. Показано, что активация NRF2 предотвращает гибель клетки по типу ферроптоз. Также показано, что эрастин, сорафениб и BSO (бутионинсульфоксимин) блокируют экспрессию ядерного фактора транскрипции и индуцируют ферроптоз в опухолевых клетках [21,36].

NOX. Семейство белков NOX (NADPH-оксидазы) участвует в переносе электронов через биологические мембраны. Классические ингибиторы NOX, дифенилиодоний и NOX1-/4-специфический ингибитор – GKT137831 частично ингибируют эрастин-индуцированный ферроптоз в клетках Calu-1 и HT1080 [8].

2.7. Индукторы и ингибиторы ферроптоза

В настоящее время идентифицирован ряд индук-

торов ферроптоза. Это соединения, снижающие уровень GSH путем непосредственного ингибирования активности Хс-системы или γ-глутамилцистеинлигазы (эрастин, препараты сорафениб, сульфасалазин), ингибиторы GPx4 (RSL3, DPI10, DPI17) и соединения, истощающие запасы GPX (FIN56, FINO2) [17,21,24,30,41]. Ингибиторы ферроптоза также были идентифицированы. В основном это хелаторы железа (ферростатин, дефероксамин, деферасирокс, липроксстатин-1, тетрагидронаптиридины, циклопироксоламин) и соединения, снижающие уровень АФК в клетке (витамин Е, N-ацетил-цистеин, глутатион) [34,44,49]. Также к этой группе соединений относятся ингибиторы перекисного окисления (зилеутон, PD146176 и др.) [44]. Если индукцию ферроптоза можно рассматривать как потенциальное противоопухолевое воздействие, то блокаторы ферроптоза, по всей видимости, будут востребованы для минимизации повреждений, вызванных ишемической болезнью, и для купирования нейродегенеративных заболеваний. Дальнейшие исследования молекулярных механизмов индукции ферроптоза в опухолевых клетках позволят идентифицировать новые мишени, воздействия на которые позволят повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Выбор адекватных моделей опухолевого роста у животных для оценки новых агентов – индукторов ферроптоза, является очень важным аспектом в исследовании противоопухолевой терапии на основе железа. Сегодня достоверно обоснована возможность изучения влияния различных низкомолекулярных соединений, индуцирующих ферроптоз, на рост экспериментальной опухоли с использованием подкожных ксенографтов рака толстой кишки человека НСТ116, рака яичника человека HGSOC и ортогипотически перевитой опухоли рака поджелудочной железы КРС, генерированной в поджелудочной железе мыши [3,35,45]. По всей видимости, дальнейшие исследования расширят наши возможности исследования роли ферроптоза на рост экспериментальной опухоли у животных.

Заключение

Химиотерапия является основным, а при некоторых формах и стадиях распространения злокачественной опухоли – единственным методом лечения онкологических больных. С переходом опухоли в фазу метастатического роста цитотоксическая терапия, направленная на гибель пролиферирующих клеток по типу апоптоза или аутофагии, практически не работает. Наиболее серьезным препятствием к повышению эффективности химиотерапии опухолей по-прежнему остается фенотип их множественной лекарственной устойчивости. Ферроптоз, как программируемая гибель клетки, был открыт совсем недавно. Индукторы ферроптоза – это не просто соединения, вызывающие массивное окисление биомолекул клетки, как это делает, например, H₂O₂. Эрастин и другие индукторы ферроптоза не содержат остатки химических групп с редокс-активностью. В то же время ингибиторы ферроптоза блокируют летальность эрастина или RSL3, но не образование АФК в целом.

В онкологической практике нет препарата, индуцирующего ферроптоз в опухолях. Доклинические исследования также не зарегистрированы. Комбинирование эрастина с цитотоксическими препаратами, такими как цисплатин, темозоломид, доксорубин и цитарабин, в исследованиях показало эффективные результаты роли ферроптоза в ингибировании роста экспериментальной опухоли у животных. Другим исследованием, вселяющим надежду, явились опубликованные недавно данные о гибели резистентных к терапии опухолевых клеток активацией ферроптоза. Сегодня с железо-зависимой клеточной гибелью связывают большие надежды в повышении эффективности терапии опухолей.

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: 23.04.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Alborzinia H., Ignashkova T.I., Dejure F.R., et al. Golgi stress mediates redox imbalance and ferroptosis in human cells // *Commun. Biol.* 2018. Vol. 28. №1. P.210. DOI: 10.1038/s42003-018-0212-6.
2. Bannai S., Tsukeda H., Okumura H. Effect of antioxidants on cultured human diploid fibroblasts exposed to cystine-free medium // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1977. Vol. 74. №4. P.1582-1588. DOI:10.1016/0006-291x(77)90623-4
3. Basuli D., Tesfay L., Deng Z., et al. Iron addiction: A novel therapeutic target in ovarian cancer // *Oncogene.* 2017. Vol. 36. №29. P.4089-4099. DOI:10.1038/ncr.2017.11
4. Bieganski K.T., Mello S.S., Attardi L.D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression // *Nat. Rev. Cancer.* 2014. Vol. 14. P.359-370. DOI:10.1038/nrc3711
5. Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., et al. Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease // *Trends Biochem. Sci.* 2016. Vol. 41. №3. P.274-286. DOI: 10.1016/j.tibs.2015.11.012.
6. Bridges R.J., Natale N.R., Patel S.A. System xc⁻ cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 165. №1. P.20-34. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01480.x.
7. Cao J.Y., Dixon S.J. Mechanisms of ferroptosis // *Cell Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. №11-12. P.2195-209. DOI: 10.1007/s00018-016-2194-1.
8. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death // *Cell.* 2012. Vol. 149. №5. P.1060-1072. DOI:10.1016/j.cell.2012.03.042
9. Dixon S.J., Patel D.N., Welsch M., et al. Pharmacological inhibition of cystine-glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and ferroptosis // *Elife.* 2014. Vol. 3. e02523. DOI:10.7554/eLife.02523
10. Dixon S.J., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death // *Nat. Chem. Biol.* 2014. Vol. 10. №1. P.9-17. DOI: 10.1038/nchembio.1416.
11. Dolma S., Lessnick S.L., Hahn W.C., Stockwell B.R. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells // *Cancer Cell.* 2003. Vol. 3. №3. P.285-296. PMID: 12676586
12. Eagle H. Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture // *Science.* 1955. Vol. 122. P.501-514. DOI: 10.1126/science.122.3168.501
13. Eagle H., Piez K.A., Oyama V.I. The biosynthesis of cysteine in human cell cultures // *J. Biol. Chem.* 1961. Vol. 236. P.1425-1428. PMID: 13725478
14. Eling N., Reuter L., John H., et al. Identification of artesunate as a specific activator of ferroptosis in pancreatic cancer cells // *Oncoscience.* 2015. Vol. 2. №5. P.517-532. DOI:10.18632/oncoscience.160
15. Friedmann A.J.P., Schneider M., Proneth B., et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice // *Nat. Cell Biol.* 2014. Vol. 16. №12. P.1180-1191. DOI: 10.1038/ncb3064.
16. Gao M., Yi J., Zhu J., et al. Role of mitochondria in Ferroptosis // *Mol. Cell.* 2019. Vol. 73. №2. P.354-363.e3. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.10.042
17. Gaschler M.M., Andia A.A., Liu H., et al. FINO2 initiates ferroptosis through GPX4 inactivation and iron oxidation // *Nat. Chem. Biol.* 2018. Vol. 14. №5. P.507-515. DOI: 10.1038/s41589-018-0031-6.
18. Hauck A.K., Bernlohr D.A. Oxidative stress and lipotoxicity // *J. Lipid. Res.* 2016. Vol. 57. №11. P.1976-1986. DOI: 10.1194/jlr.R066597
19. Hong S.H., Lee D.H., Lee Y.S., et al. Molecular crosstalk between ferroptosis and apoptosis: emerging role of ER stress-induced p53-independent PUMA expression // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. №70. P.115164-115178. DOI: 10.18632/oncotarget.23046.
20. Huo H., Zhou Z., Qin J., et al. Erastin disrupts mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and induces apoptotic death of colorectal cancer cells // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. №5. P.e0154605. DOI: 10.1371/journal.pone.0154605
21. Imai H., Matsuoka M., Kumagai T., et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017. Vol. 403. P.143-170. DOI: 10.1007/82_2016_508
22. Jelinek A., Heyder L., Daude M., et al. Mitochondrial rescue prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis // *Free Radic. Biol. Med.* 2018. Vol. 117. P.45-57. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019.
23. Jiang L., Kon N., Li T., et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression // *Nature.* 2015. Vol. 520. P.57-62. DOI:10.1038/nature14344
24. Lachiaer E., Louandre C., Godin C., et al. Sorafenib induces ferroptosis in human cancer cell lines originating from different solid tumors // *Anticancer Res.* 2014. Vol. 34. P.6417-6422. PMID: 25368241
25. Lewerenz J., Hewett S.J., Huang Y., et al. The cystine/glutamate antiporter system xc⁻ in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* 2013. Vol. 18. №5. P.522-555. DOI: 10.1089/ars.2011.4391
26. Lo M., Ling V., Wang Y.Z., et al. The xc⁻ cystine/glutamate antiporter: a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance // *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 99. P.464-472. DOI:10.1038/sj.bjc.6604485
27. Maldonado E.N., Sheldon K.L., DeHart D.N., et al. Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells: regulation by free tubulin and erastin // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. P.11920-11929. DOI: 10.1074/jbc.M112.433847
28. Mou Y., Wang J., Wu J., et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer // *Journal of Hematology & Oncology.* 2019. Vol. 12. №34. DOI: 10.1186/s13045-019-0720-y
29. Murphy T.H., Miyamoto M., Sastre A., et al. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cysteine transport leading to oxidative stress // *Neuron.* 1989. Vol. 2. P.1547-1558. DOI: 10.1016/0896-6273(89)90043-3
30. Ooko E., Saeed M.E., Kadioglu O., et al. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells // *Phytomedicine.* 2015. Vol. 22. №11. P.1045-54. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.08.002.
31. Sato H., Tamba M., Ishii T., et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. P.11455-11458. DOI: 10.1074/jbc.274.17.11455
32. Schott C., Graab U., Cuvelier N., et al. Oncogenic RAS mutants confer resistance of RMS13 rhabdomyosarcoma cells to oxidative stress-induced ferroptotic cell death // *Front. Oncol.* 2015. Vol. 5. №131. DOI: 10.3389/fonc.2015.00131
33. Shah R., Shchepinov M.S., Pratt D.A. Resolving the role of Lipoygenases in the initiation and execution of ferroptosis // *ACS Cent. Sci.* 2018. Vol. 4. №3. P.387-396. DOI: 10.1021/acscentsci.7b00589
34. Skouta R., Dixon S.J., Wang J., et al. Ferrostatins inhibit oxidative lipid damage and cell death in diverse disease models // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P.4551-4556. DOI: 10.1021/ja411006a
35. Song X., Zhu S., Chen P., et al. AMPK-mediated BECN1 phosphorylation promotes ferroptosis by directly blocking system xc⁻ activity // *Curr. Biol.* 2018. Vol. 28. №15. P.2388-2399 e5. DOI:10.1016/j.cub.2018.05.094.
36. Sun X., Ou Z., Chen R., et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells // *Hepatology.* 2016. Vol. 63. №1. P.173-184. DOI: 10.1002/hep.28251
37. Sun X., Ou Z., Xie M., et al. HSPB1 as a novel regulator of ferroptotic cancer cell death // *Oncogene.* 2015. Vol. 34. №45. P.5617-5625. DOI: 10.1038/ncr.2015.32
38. Torii S., Shintoku R., Kubota C., et al. An essential role for

- functional lysosomes in ferroptosis of cancer cells // *Biochem. J.* 2016. Vol. 473. №6. P.769-77. DOI: 10.1042/BJ20150658.
39. Wang H., Li J., Follett P.L., et al. 12-Lipoxygenase plays a key role in cell death caused by glutathione depletion and arachidonic acid in rat oligodendrocytes // *Eur J Neurosci.* 2004. Vol. 20. P.2049-2058. DOI:10.1111/j.1460-9568.2004.03650.x
40. Wang Y.Q., Chang S.Y., Wu Q., et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. №308. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00308
41. Weiwer M., Bittker J.A., Lewis T.A., et al. Development of small-molecule probes that selectively kill cells induced to express mutant RAS // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P.1822-1826. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.09.047
42. Winterbourn C.C. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction // *Toxicol. Lett.* 1995. Vol. 82-83. P.969-974. DOI: 10.1016/0378-4274(95)03532-x
43. Wu Z., Geng Y., Lu X., Shi Y., et al. Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2019. Vol. 116. №8. P.2996-3005. DOI: 10.1073/pnas.1819728116
44. Xie Y., Hou, Song W., et al. Ferroptosis: Process and function // *Cell Death and Differentiation.* 2016. Vol. 23. №3. P.369-379. DOI: 10.1038/cdd.2015.158
45. Xie Y., Zhu S., Song X., et al. The Tumor Suppressor p53 Limits Ferroptosis by Blocking DPP4 Activity // *Cell Reports.* 2017. Vol. 20. №7. P.1692-1704. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.055
46. Yagoda N., M. von Rechenberg, Zaganjor E., et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels // *Nature.* 2007. Vol. 447. P.864-868. DOI: 10.1038/nature05859
47. Yang W.S., Kim K.J., Gaschler M.M., et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016. Vol. 113. №34. P.E4966-75. DOI: 10.1073/pnas.1603244113.
48. Yang W.S., SriRamaratnam R., Welsch M.E. et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 // *Cell.* 2014. Vol. 156. P.317-331. DOI:10.1016/j.cell.2013.12.010
49. Yang W.S., Stockwell B.R. Synthetic lethal screening identifies compounds activating iron-dependent, nonapoptotic cell death in oncogenic-RAS-harboring cancer cells // *Chem Biol.* 2008. Vol. 15. №3. P.234-245. DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.02.010.
50. Yonezawa M., Back S.A., Gan X., et al. Cystine deprivation induces oligodendroglial death: rescue by free radical scavengers and by a diffusible glial factor // *J Neurochem.* 1996. Vol. 67. P.566-573. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1996.67020566.x
51. Yu Y., Xie Y., Cao L., et al. The ferroptosis inducer erastin enhances sensitivity of acute myeloid leukemia cells to chemotherapeutic agents // *Mol. Cell. Oncol.* 2015. Vol. 2. №4. P.e1054549. DOI: 10.1080/23723556.2015.1054549
52. Yuan H., Li X., Zhang X., et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2016. Vol. 478. №3. P.1338-1343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.08.124.
53. Zaffagnini G., Martens S. Mechanisms of selective autophagy // *J. Mol. Biol.* 2016. Vol. 428. №9. Pt A. P.1714-1724. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.02.004
54. Zhu S., Zhang Q., Sun X., et al. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in Cancer cells // *Cancer Res.* 2017. Vol. 77. №8. P.2064-2077. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1979

Информация об авторах:

Борисова Лариса Михайловна – к.биол.н., и.о. заведующего лабораторией экспериментальной химиотерапии НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей (НИИ ЭДиТО) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, SPIN-code: 7942-7639, ORCID: 0000-0001-6554-1949, адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, тел. 8(909)6301685; e-mail: larib@inbox.ru; Голубева Ирина Сергеевна – к.биол.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной химиотерапии НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, AuthorID: 134145, ORCID: 0000-0002-7263-7444 адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, тел. 8(903)5939562, e-mail: irinagolubewa52@mail.ru; Киселева Марина Петровна – научный сотрудник лаборатории экспериментальной химиотерапии НИИ ЭДиТО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, AuthorID: 607527, ORCID: 0000-0002-4309-6722, адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, тел. 8(903)2134562, e-mail:marina-kiselyova@mail.ru.

Information About the Authors:

Borisova Larisa Mikhailovna – PhD, Head of the Laboratory of Experimental Chemotherapy, Research Institute of Experimental Diagnostic and Therapy of Tumors, FSBI “N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center” of the Ministry of Health of Russia; SPIN-code: 7942-7639, ORCID: 0000-0001-6554-1949, Address: Kashirskoyeshosse, 24, Moscow, Russia, 115478; tel. 8(909)6301685; e-mail: larib@inbox.ru; GolubevaIrina Sergeevna – PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Experimental Chemotherapy, Research Institute of Experimental Diagnostic and Therapy of Tumors, FSBI “N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center” of the Ministry of Health of Russia; AuthorID: 134145, ORCID: 0000-0002-7263-7444, Address: Kashirskoyeshosse, 24, Moscow, Russia, 115478, tel. 8(903)5939562, e-mail: irinagolubewa52@mail.ru; Kiseleva Marina Petrovna – Researcher of the Laboratory of Experimental Chemotherapy, Research Institute of Experimental Diagnostic and Therapy of Tumors, FSBI “N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center” of the Ministry of Health of Russia; AuthorID: 607527, ORCID: 0000-0002-4309-6722, Address: Kashirskoyeshosse, 24, Moscow, Russia, 115478, tel. 8(903)2134562, e-mail: marina-kiselyova@mail.ru

**ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЕРТЕБРОГЕННОЙ БОЛИ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ***Яриков А.В.¹, Морев А.В.², Хасянов М.К.³, Земляникин К.О.⁴, Наумов А.К.⁵, Пономарева А.И.³,
Столяров С.И.⁶, Нестеренко С.П.⁶, Жукова Ю.А.⁷, Слипченко Е.В.⁸**(¹Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, Россия;
²Городская клиническая больница №39, Нижний Новгород, Россия; ³Арзамасская городская больница №1,
Арзамас, Россия; ⁴Ковровская центральная городская больница, Ковров, Россия; ⁵Вязниковская районная
больница, Вязники, Россия; ⁶Центральная городская больница, Арзамас, Россия; ⁷Гороховецкая ЦРБ,
Гороховец, Россия; ⁸Починковская ЦРБ, Починки, Россия)*

Резюме. Работа посвящена рассмотрению вариантов лечения вертеброгенного болевого синдрома. Частая встречаемость его связана с изменениями условий жизни и работы в современном мире. Длительные осевые нагрузки на позвоночник, гиподинамия, повышенная масса тела негативно влияют на баланс позвоночного столба, что на начальном этапе выражается в появлении болевого синдрома. Авторы, в своей работе, выделяют основные виды блокады зависимости от их цели. Отдельно подчеркнуты современные технологические средства для верификации анатомических структур, позволяющие таргетированно воздействовать на источник боли. Описаны различные методы проведения блокад такие как эпидуральная, каудальная, трансфораминальная эпидуральная, миофасциальная, блокада крестцово-подвздошного сочленения, межпозвонковых суставов и грушевидной мышцы. Выделены показания к их применению, а также важные тактические нюансы. Проведен анализ возможностей применения различных лекарственных препаратов в купировании вертеброгенной боли. Указаны вероятные риски их применения. В заключении авторы подчеркивают важность малоинвазивных интервенционных вмешательств в комплексном лечении вертеброгенного болевого синдрома.

Ключевые слова: боль в спине; эпидуральная блокада; интервенционная терапия; каудальная блокада; малоинвазивное лечение; лечение боли.

**INTERVENTIONAL METHODS OF TREATMENT OF VERTEBROGENIC PAIN:
LITERATURE REVIEW AND OWN EXPERIENCE***Yarikov A.V.¹, Morev A.V.², Khasyanov M.K.³, Zemlyanikin K.O.⁴, Naumov A.K.⁵, Ponomareva A.I.³,
Stolyarov S.I.⁶, Nesterenko S.P.⁶, Slipenko E.V.⁷, Zhukova Yu.A.⁸**(¹Privolzhsky district medical center of FMBA of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ²Municipal Clinical
Hospital №39, Nizhny Novgorod, Russia; ³Arzamas Municipal Hospital No. 1, Arzamas, Russia; ⁴Kovrov Central
Municipal Hospital, Kovrov, Russia; ⁵Vyaznikovy District Hospital, Vyazniki, Russia; ⁶Central Municipal Hospital,
Arzamas, Russia; ⁷Gorokhovetsky Central District Hospital, Gorokhovets, Russia; ⁸Pochinkovsky Central
District Hospital, Pochiniki, Russia)*

Summary. The work is devoted to the consideration of treatment options for vertebrogenic pain syndrome. Its frequent occurrence is associated with changes in living and working conditions in the modern world. Prolonged axial loads on the spine, inactivity, increased body weight negatively affect the balance of the spinal column, which at the initial stage is expressed by the appearance of pain syndrome. The authors, in their work, distinguish the main types of blockades depending on their purpose. The modern technological means for verification of anatomical structures, allowing to target the source of pain, are emphasized separately. Various methods of blockade such as epidural, caudal, transforaminal epidural, myofascial, sacroiliac joint blockade, intervertebral joints and piriformis muscle are described. Indications for their use, as well as important tactical nuances are highlighted. The analysis of the possibilities of using various drugs in the relief of vertebrogenic pain has been conducted. The probable risks of their application are specified. In conclusion, the authors emphasize the importance of minimally invasive interventions in the complex treatment of vertebrogenic pain syndrome.

Key words: back pain; epidural blockade; interventional therapy; caudal blockade; minimally invasive treatment; pain treatment.

Введение. В последние годы при лечении боли в спине широкомасштабно используют лечебные локальные инъекции лекарственных веществ (блокады), которые очень широко вариативны в зависимости от доступа к источнику болевого импульса, возможностей визуального контроля и вводимых лекарственных веществ [2;6]. Современная клиническая медицина имеет широкий выбор паравертебральных блокад и лекарственных препаратов. Стоит упомянуть, что проведение блокад обязывает наличие специфических навыков у клинициста, осуществляющего их, а иногда высокотехнологической медицинской аппаратуры, обеспечивающей корректное введение иглы в пораженную область [2;3;5]. По своему предназначению блокады делятся на диагностические, прогностические и лечебные. С помощью диагностических блокад производится выставление диагноза. Задача прогностической блокады – определить результаты продуктивности лечения и дать временно испытать человеку, что он будет чувствовать после денервации сустава или деструкции нерва и смо-

жет ли он выдерживать чувствительные и вегетативные расстройства, возникшие из-за данного воздействия [3;27]. Диагностическая блокада дугоотросчатого или крестцово-подвздошного сустава местным анестетиком не только дают возможность инициировать источник боли в спине, но и прогнозировать продуктивность малоинвазивной процедуры – дерцепции сустава [13]. В специализированных клиниках лечения боли в Европе и США широко применяют интервенционные методы с целью лечения болевых синдромов [11]. В США выполняются около 5 млн. интервенций в год только на позвоночнике, лечение боли выделено в самостоятельную дисциплину [7].

Навигация для интервенционных вмешательств. Более 100 лет блокады делают без всякой навигации по анатомическим ориентирам. В настоящее время для интервенционных вмешательств применяется аппаратура, дающая возможность правильного попадания иглы в пораженную зону, позволяя не допустить такого рода осложнений, как пневмоторакс, повреждение не-

рвов (постинъекционная невропатия) [5;14].

Современная навигация интервенции [8;12;15]:

- компьютерно-томографическая (КТ);
- рентгенографическая;
- ультразвуковая (УЗ);
- электромиографическая;
- нейростимуляционная.

Отрицательными сторонами рентгеннавигации представляются рентгеновское облучение больного и врача, плохая визуализация нижнешейного и верхнегрудного уровня в боковой проекции [1]. КТ навигация предоставляет возможность визуализации в трёх проекциях интраоперационно, а также в режиме объёмной реконструкции. Отрицательными сторонами КТ навигации представляются рентгеновское облучение больного и доктора, отсутствие контроля в реальном времени и высокая стоимость оборудования. В настоящее время при помощи УЗ возможно визуализировать практически все структуры позвоночника. В отличие от КТ, УЗ-навигация позвоночника может применяться как скрининговый метод из-за высокой доступности, более низкой стоимости оборудования и отсутствия рентгеновского излучения [1].

Основные принципы локальной инъекционной терапии [2;3]:

- выполнить блокаду нуждающемуся больному;
- в нужное место;
- ввести нужный препарат;
- в необходимом количестве;
- с правильными рекомендациями по дальнейшей терапии.

Показания к локальной инъекционной терапии [5]:

- неэффективность консервативного лечения и обезболивающих препаратов в течение 1-2 недель;
- нежелательные побочные эффекты системной терапии и стремление больного избежать системную терапию (НПВП, опиоидами, транквилизаторами, антидепрессантами и т.д.).

Разновидности локальной инъекционной терапии. Эпидуральная блокада (ЭБ). Показанием для эпидурального введения лекарственных препаратов являются радикулопатия, хронические боли в спине, многоуровневые корешковые конфликты [9;20;21]. Межламинарный доступ при ЭБ позволяет более точно достичь предполагаемого места патологии, требует меньшей дозы лекарства, чем каудальный доступ [15;16]. Все ЭБ должны выполняться только с флюороскопией и использованием контрастирования в режиме реального времени, при возможности с цифровой субтракцией [7].

Каудальная (сакральная) блокада. Каудальная эпидуральная блокада — инъекция, при которой вход в поясничный отдел позвоночного канала (ПК) осуществляется через *hiatussacralis* [23]. Для выполнения этой блокады применяются иглы диаметром 21-23 G [10;18]. Больной лежит на животе на «ломаном» операционном столе или с валиком под тазобедренными суставами. Игла вводится в проекции *hiatussacralis* по его ходу, до полного ее погружения [18]. На сегодняшний день использование крестцового отверстия для выполнения блокад является одним из наиболее распространенных методов. К преимуществам метода можно отнести возможность выполнения блокады без использования рентгенологического контроля, отсутствие большого мышечного массива, возможность попадания смеси не только в заднюю и переднюю камеры ПК [16]. Однако использование этого доступа не позволяет достичь пиковой концентрации активного вещества в высоко-расположенных сегментах – выше уровня L5, особенно при наличии рубцов в ПК [14;18]. При выраженном рубцовспаячном процессе и/или наличии абсолютного стеноза ПК, лекарственная смесь не достигает уровня S1 и покидает ЭП через фораминальные отверстия крестца [16]. Для проведения каудальной ЭБ на уровне L4-L5 и L5-S1 при отсутствии фиброзно-спаячного процесса и

абсолютного стеноза ПК достаточен объем лекарственной смеси около 10 мл [15;16;21].

Трансфораминальная эпидуральная блокада (ТФЭБ). Под термином ТФЭБ подразумевается введение лекарственных препаратов в переднее эпидуральное пространство через иглу, заведенную в фораминальное отверстие [1]. Она применяется при лечении болей, вызванных протрузией и грыжей межпозвонкового диска, латеральным стенозом ПК и постгерпетической невралгией, верификации источника болевого импульса, а также невозможности открытой хирургии [7;9;19]. Широкое распространение ТФЭБ можно разъяснить такими их преимуществами по сравнению с другими видами ЭБ, как точность инъекции, меньшее количество (1-3 мл.) и большая концентрация действующего препарата в непосредственной близости от корешка [1;26]. Однако имеется и немало скептиков, чье отрицательное отношение к ТФЭБ можно раскрыть достаточным количеством осложнений при их проведении [6]. По данным публикаций, процент их варьирует в пределах 10,0-21,4% и вариабелен от преходящей боли в участке инъекции до обширных и необратимых поражений ЦНС, вплоть до летальных исходов [2]. Для ТФЭБ грудной и поясничной локализации используют только дорсальный латеральный доступ, когда пациент располагается в положении сидя, лежа на животе или под углом 30° к горизонтальной плоскости [6]. Для ТФЭБ используется канюлированная игла, которая вводится из задне-латерального доступа в проекции основания верхнего суставного отростка нижележащего позвонка, что в боковой проекции соответствовало верхнему краю корня дуги и нижней части межпозвонкового отверстия [9;18;19]. Что же касается технических нюансов проведения ТФЭБ под контролем КТ, то для шейной локализации общеизвестен переднебоковой и боковой доступы, которые выполняются в положении пациента на спине и на боку и дорсальный латеральный доступ, который выполняется в положении лежа на животе, под углом 45° к горизонтальной плоскости, и на боку [6]. Стоит заметить, что убедительных доказательств превосходства какого-либо из них в современной литературе не найдено [28]. При введении контрастного препарата в поясничный отдел позвоночника (под контролем КТ-навигации) в объеме 0,5 мл раствора в 48% случаях отмечается распространяется в ЭП, при 1,0 мл – в 67%, при 2,0 мл – 75%. При введении 0,5 мл раствора отмечается в 24% распространение на соседние корешки, 1,0 мл – 27%, 2,0 мл – 33%, 5,0 мл – 90%, что снижает диагностическую ценность данной блокады [1;6].

Блокада крестцово-подвздошного сочленения. Когда применяют рентгеннавигацию, больного укладывают в положении лёжа на животе со слегка поднятым на валик контралатеральным бедром (около на 20° от горизонтальной плоскости) [12]. Это положение дает возможность соотнести переднюю и заднюю щели нижней трети сустава, предоставляя его максимальную визуализацию. Если рентгеннавигацию не используют, валик можно просто расположить под таз и нижнюю часть живота пациента, лежащего на животе. Под КТ-навигацией доказано, что нужно введения не более 2,0 мл препарата в данный сустав [12].

Блокады межпозвонковых суставов. В структуре боли в спине спондилоартроз достигает 50% [28]. В настоящее время блокады дугоотростчатых суставов продолжают использоваться с целью диагностики их поражения и для временной терапии боли [1]. Блокады проводятся заднебоковым доступом под обязательным навигационным контролем [1;24]. Более агрессивной методикой лечения фасет-синдрома является денервация сустава. Данный метод основан на локальном разрушении болевых рецепторов и их афферентов на межпозвонковом суставе. Денервацию суставов в зарубежной литературе часто называют нейротомией или ризотомией. В зависимости от разрушающего агента денервацию разделяют на радиочастотную, лазерную,

крио- и химическую [19;20].

Миофасциальная (триггерная) блокада. 65% пациентов с болью в спине имеют миофасциальный болевой синдром. Интенсивные болевые ощущения при данных болевых синдромах развиваются вследствие длительного перенапряжения мышц, развития спазма, ишемизации спазмированных участков мышц с формированием в них некробиотических изменений [24]. Обычно пальпируется пучок напряженных мышечных волокон, чувствительный узелок в глубине этого пучка. Человек подтверждает, что его боль воспроизводится при надавливании на данный узелок. Объем движений ограничен, движения и растяжения мышц болезненны. С целью лечения острого миофасциального болевого синдрома используют местный анестетик и глюкокортикостероид (ГКС). Для снижения побочных эффектов ГКС применяют препарат мелоксикам [4;5;22].

Блокада грушевидной мышцы. В положении пациента на животе идентифицируют три ориентира: верхняя задняя ость подвздошной кости, седалищный бугор и большой вертел; совмещают эти точки и проводят биссектрису угла; иглу постепенно устанавливают между нижней и средней частью биссектрисы на глубину 0,4-0,6 см до упора в крестцово-остистую связку [17].

Препараты для интервенционных вмешательств.

Требования к препаратам для блокад [4;5;22]:

- быстрое наступление обезболивания;
- длительность действия;
- отсутствие побочных эффектов;
- отсутствие локальной токсичности, некроза тканей;
- переносимость;
- доказанная эффективность.

Применяемые лекарственные вещества разделяются на 2 группы: основные (базовые) и дополнительные [3]. Из-за широкого спектра действия в роли базового препарата для всех типов блокад наибольшее использование обрели местные анестетики [5;13;25]. Однако, длительность действия местных анестетиков насчитывает от нескольких десятков минут до нескольких часов [22]. Помимо того, они не располагают противовоспалительным и противоотечным действием, следовательно длительное лечебное воздействие при их применении в большинстве инцидентов невозможно [3;4]. Препаратом первой линии в большинстве случаев является новокаин. Эффект от его применения наступает в течение 2-5 мин. после введения и сохраняется до 3-4 ч. Другие анестетики (лидокаин и ультракаин) используются реже из-за более высокой частоты аллергических реакций, хотя также обладают достаточно высокой продуктивностью. В последнее время все чаще предпочтение отдается 7,5%-ному ропивакаину, преимуществом которого представляется малая токсичность и более пролонгированный анальгетический эффект [25]. Лидокаин ингибирует рецептор EFG (эпидермального роста опухоли) и пролиферацию клеток опухоли *in vitro*, а ропивакаин подавляет рост клеток опухоли [5]. Что позволяет использовать эти препараты в боли при онкологии.

К ряду дополнительных средств, использующихся при лечебных блокадах, относятся гормональные препараты [2]. Пролонгируют действие анестетиков следующие препараты: глюкокортикостероиды, бупренорфин, клонидин, дексметомидин [5;22]. Наибольшую продуктивность и продолжительность действия доказал пролонгированный инъекционный двухкомпонентный ГКС-бетаметазон. Риски от применения ГКС: декомпенсация сахарного диабета, артериальной гипертензии и ИБС, иммуносупрессия, повышение массы тела, осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, остеопороз, атрофия подкожно-жировой клетчатки и суставного хряща [4]. Альтернативными дополнительными веществами, лишенными побочных эффектов ГКС, представляются НПВП (мелоксикам, диклофенак,

кетопрофен и т.д.) [3;4;13]. Они используются в основном для блокад триггерных зон при миофасциальных болевых синдромах и параартикулярных блокад при спондилоартрозе [2]. С целью улучшения качества состава синовиальной жидкости может быть достигнуто путем интраартикулярной инъекции препарата гиалуроновой кислоты высокой степени очистки с очень хорошими вязкоупругими свойствами [5;22]. Противовоспалительный потенциал гиалуроновой кислоты реализуется через снижение уровней простагландинов, прежде всего простагландина E2, ослабление экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , подавление синтеза металлопротеиназ с одновременным стимулированием синтеза тканевых ингибиторов эндопептидаз. Гиалуроновая кислота принимает участие в регенерации эпителия, предотвращает образование грануляций, спаек, рубцов, нормализует кровообращение, обеспечивает смазочный эффект, уменьшает отечность и ударную нагрузку.

Основной ошибкой врачей представляется применение для интервенционной терапии средств центрального и системного воздействия (нейролептики, витамины группы В, антиоксиданты, антигипоксанты) – в периферических тканях они не располагают противовоспалительным или противоотечным действием [5]. Не каждый клиницист знает об отсутствии фармакологической активности цианкобаламина (витамина В12), который должен трансформироваться в печени при помощи ферментов в активные коферменты (метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин). Гидрохлориды пиридоксина и тиамин также должны фосфорилироваться в гепатоцитах для того, чтобы получить фармакологическую активность. Следовательно, локальное введение витаминов группы В неэффективно [5].

Осложнения:

- аллергические реакции;
- токсические осложнения (введение больших доз лекарственных препаратов и внутрисосудистое введение);
- синдром Николау;
- инфекционные осложнения;
- геморрагические осложнения (кровотечение по ходу траектории иглы, вплоть до образования гематомы в непосредственной близости от спинномозгового корешка/эпидуральная гематома – 0,01-0,02%);
- повреждение невралических структур и сосудов;
- постпункционная головная боль (0,5-1%), тошнота, рвота, головокружение;
- дискомфорт в области укола.

Заключение. Малоинвазивные интервенционные вмешательства в настоящее время представляются интегративной частью мультидисциплинарных мероприятий по лечению вертеброгенной боли. Так как она является собой важную медицинскую и социальную проблему, в разрешение которой втянуты миллионы лиц во всем мире, как больные, так и медицинский персонал. Результаты аналитического изучения публикаций указывают о возрастающем интересе к навигационно контролируемым процедурам. Так же необходимо шире использовать интервенционные методы лечения боли в спине.

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: 24.06.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аслануков М.Н., Васильев С.А., Левин Р.С. и др. Пункционные методы лечения вертеброгенных болевых синдромов поясничного отдела позвоночника под контролем УЗИ // Российский журнал боли. 2018. №1 (55). С.51-63.
2. Баринов А.Н. Лечение радикулопатий // Медицинский совет. 2014. №5. С.50-59.
3. Баринов А.Н., Жестикова М.Г. Современные методы эффективной терапии дорсалгий // Эффективная фармакотерапия. 2015. №13. С.38-47.
4. Баринов А.Н., Рожков Д.О., Махино К.А. Вопросы эффективности и безопасности интервенционной терапии болевых синдромов в неврологии // Медицинский алфавит. 2016. Т. 4. №26. С.14-21.
5. Баринов А.Н., Рожков Д.О., Махино К.А. Лечение неспецифической боли в спине // Русский медицинский журнал. 2017. Т. 25. №21. С.1553-1560.
6. Барыш А.Е. Современная методика инъекционного лечения вертеброгенной боли под контролем компьютерной томографии // Боль. Суставы. Позвоночник. 2014. №1-2 (13-14). С.30-37.
7. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Алексанин С.С. Биологическая и радиационная безопасность пациентов при интервенционных и минимально-инвазивных вмешательствах при заболеваниях и травмах позвоночника: опыт отделения нейрохирургии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017. №3. С.38-46. DOI: 10.25016/2541-7487-2017-0-3-38-46.
8. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Возможности ультразвуковой навигации для радиочастотной денервации межпозвоночных суставов поясничного отдела позвоночника // Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. №4. С.29-38.
9. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А. и др. Радиочастотная импульсная абляция спинальных ганглиев в лечении послеоперационного корешкового болевого синдрома // Гений ортопедии. 2018. Т. 24. №3. С.349-356.
10. Гончаров Д.И. Комплексная реабилитация пациентов с корешковым болевым синдромом // Российский журнал боли. 2015. №3-4. С.19-21.
11. Гончаров Д.И., Медведева Л.А., Загоруйко О.И., Гнездилов А.В. Лечебные блокады в комплексной терапии болей в нижней части спины // Российский журнал боли. 2011. №3-4. С.16-19.
12. Евзиков Г.Ю., Егоров О.Е., Розен А.И. Радиочастотная денервация в лечении болевого синдрома при патологии крестцово-подвздошного сочленения // Нейрохирургия. 2015. №2. С.80-85.
13. Зайченко А.В., Баринов А.Н., Махино К.А., Брюханова Т.А. Лечение боли в спине, рефрактерной к нестероидным противовоспалительным средствам // Медицинский совет. 2013. №12. С.27-33.
14. Закарян Г.Г., Силаев М.А., Лифенцов И.Г. и др. Значение рентгеновизуализации при выполнении каудальных блокад // Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2017. №2. С.18-21.
15. Закарян Г.Г., Силаев М.А., Лифенцов И.Г. и др. Сравнительная оценка эффективности каудальных и эпидуральных блокад у пациентов с поясничной компрессионной радикулопатией // Российский журнал боли. 2018. №2. С.224-225.
16. Закарян Г.Г., Силаев М.А., Лифенцов И.Г. и др. Эффективность каудальной блокады в зависимости от пространства лекарственной смеси // Российский журнал боли. 2017. №1. С.91-92.
17. Канаев С.П., Кузьминов К.О., Козлов А.Е., Нефедов А.Ю. Анализ эффективности локальной инъекционной терапии спондилогенного рефлекторного синдрома грушевидной мышцы // Мануальная терапия. 2009. №4. С.10-15.
18. Кобец Ю.В. Трансфораминальные и трансакральные блокады при стенозе поясничного отдела позвоночника // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. №12. С.39-42.
19. Никитин А.С. Дегенеративный латеральный стеноз позвоночного канала на поясничном уровне // Нейрохирургия. 2016. №1. С.85-92.
20. Никитин А.С., Асратян С.А., Камчатнов П.Р. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № . С. 30-140.
21. Пизова Н.В., Лаврухин В.В., Носков С.М. Локальная глюкокортикоидная терапия при боли в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. №4. С.48-51.
22. Рожков Д.О., Зиновьева О.Е., Баринов А.Н. и др. Состояние скелетных мышц при хронической неспецифической боли в нижней части спины и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2018. №11. С.24-35.
23. Рой И.В., Фищенко Я.В., Гармиш А.Р. и др. Каудальные эпидуральные блокады в лечении болевых синдромов пояснично-крестцового отдела позвоночника при дегенеративно-дистрофических заболеваниях // Боль. Суставы. Позвоночник. 2017. Т. 7. №1. С.21-26.
24. Щербук Ю.А., Волчков В.А., Боровских Н.А. Современные методы лечения поясничных болей // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2009. №4. С.136-149.
25. Benyamini R.M., Manchikanti L., Parr A.T., et al. The Effectiveness of Lumbar Interlaminar Epidural Injections in Managing Chronic Low Back and Lower Extremity Pain. Systematic Review // Pain Physician. 2012. Vol. 15. №4. P.E363-404.
26. Fujiwara A., Watanabe K., Hashizume K., et al. Transforaminal vs Interlaminar Epidural Steroid Injection for Acute-Phase Shingles: A Randomized, Prospective Trial // Pain Physician. 2018. Vol. 21. №4. P.373-382.
27. Gibson J.N.A., Waddell G. Surgical Interventions for lumbar disc prolapse // Cochrane Database Syst Rev. 2009. 1: CD01350.
28. Ignjatovic S., Omid R., Kubik-Huch R.A., et al. The retroneural approach: an alternative technique for lumbar transforaminal epidural steroid injections // Acta Radiol. 2018. Vol. 59. №12. P.1508-1516. DOI: 10.1177/0284185118762248.

REFERENCES

1. Aslanukov M.N., Vasil'ev S.A., Levin R.S., et al. Punktsionnye metody lecheniya vertebrogennykh bolevykh sindromov poyasnichnogo otdela pozvonochnika pod kontrolem UZI. [Ultrasound control puncture methods for the treatment of lumbar spine vertebrogenic pain syndromes] // Rossiyskiy zhurnal boli. 2018. №1. P.51-63. (in Russian)
2. Barinov A.N. Lechenie radikulopatiy. [Treatment of radiculopathy] // Meditsinskiy sovet. 2014. №5. P.50-59. (in Russian)
3. Barinov A.N. Zhestikova M.G. Sovremennyye metody effektivnoy terapii dorsalgiy. [Modern methods of dorsalgia effective therapy] // Effektivnaya farmakoterapiya. 2015. №13. P.38-47. (in Russian)
4. Barinov A.N., Rozhkov D.O., Makhino K.A. Voprosy effektivnosti i bezopasnosti interventsionnoy terapii bolevykh sindromov v nevrologii. [Issues of the effectiveness and safety of pain syndromes interventional therapy in neurology] // Meditsinskiy alfavit. 2016. Vol. 4. №26. P.14-21. (in Russian)
5. Barinov A.N., Rozhkov D.O., Makhinov K.A. Lechenie nespetsificheskoy boli v spine. [Treatment of non-specific back pain] // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2017. Vol. 25. №21. P.1553-1560. (in Russian)
6. Barysh A.E. Sovremennaya metodika in ektzionnogo lecheniya vertebrogennoy boli pod kontrolem komp'yuternoy tomografii [The modern technique of vertebrogenic pain injection treatment under the CT control] // Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. 2014. №1-2. P.30-37. (in Russian)
7. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Aleksanin S.S. Biologicheskaya i radiatsionnaya bezopasnost' patsientov pri interventsionnykh i minimal'no-invazivnykh vmeshatel'stvakh pri zabelevaniyakh i travmakh pozvonochnika: opyt otdeleniya neyrokhirurgii Vserossiyskogo tsentraekstrennoy i radiatsionnoy meditsiny im. A.M. Nikiforova MChSRossii [Biological and radiation safety of patients during interventional and minimally invasive

interventions for diseases and injuries of the spine: the experience of the neurosurgery department of the All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named A.M. Nikiforova EMERCOM of Russia] // Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2017. №3. P.38-46. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-3-38-46. (in Russian)

8. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A., et al. Vozmozhnosti ul'trazvukovoy navigatsiidlya radiochastotnoy denervatsii mezhpozvonkovykh sustavov poyasnichnogo otdela pozvonochnika. [Possibilities of ultrasonic navigation for radiofrequency denervation of the lumbar spine intervertebral joints] // *Travmatologiya i ortopediyaRossii*. 2017. Vol. 23. №4. P.29-38. (in Russian)

9. Volkov I.V., Karabaev I.Sh., Ptashnikov D.A., et al. Radiochastotnaya impul'snaya ablyatsiya spinal'nykh gangliov v lechenii posleoperatsionnogo koreshkovogo bolevoogo sindroma. [Radiofrequency pulsed ablation of spinal ganglia in the postoperative radicular pain treatment] // *Geniyortopedii*. 2018. Vol. 24. №3. P.349-356. (in Russian)

10. Goncharov D.I. Kompleksnaya reabilitatsiya patsientov s koreshkovym boleвым sindromom. [Comprehensive rehabilitation of patients with radicular pain] // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2015. №3-4. P.19-21. (in Russian)

11. Goncharov D.I., Medvedeva L.A., Zagorul'ko O.I., Gnezdilov A.V. Lechebnye blokady v kompleksnoy terapii boley v nizhney chasti spiny. [Therapeutic blockade in the complex treatment of lower back pain] // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2011. №3-4. P.16-19. (in Russian)

12. Evzikov G.Yu., Egorov O.E., Rozen A.I. Radiochastotnaya denervatsiya v lechenii bolevoogo sindroma pri patologii kresttsovopodvdoshnogo sochleneniya. [Radiofrequency denervation in the treatment of pain with sacroiliac joint pathology] // *Neyrokhirurgiya*. 2015. №2. P.80-85. (in Russian)

13. Zaychenko A.V., Barinova A.N., Makhinov K.A., et al. Lechenie boli v spine, refrakternoy k nesteroidnym protivovospalitel'nyim sredstvam. [Treatment of back pain refractory to non-steroidal anti-inflammatory drugs] // *Meditsinskiy sovet*. 2013. №12. P.27-33. (in Russian)

14. Zakaryan G.G., Silaev M.A., Lifentsov I.G., et al. Effektivnost' kaudal'noy blokady v zavisimosti ot rasprostraneniya lekarstvennoy smesi. [The effectiveness of caudal blockade depending on the distribution of the drug mixture] // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2017. №1. P.91-92. (in Russian)

15. Zakaryan G.G., Silaev M.A., Lifentsov I.G., et al. Znachenie rentgenvizualizatsii pri vypolnenii kaudal'nykh blokad. [The value of x-ray visualization when performing caudal blockades] // *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy*. 2017. №2. P.18-21. (in Russian)

16. Zakaryan G.G., Silaev M.A., Lifentsov I.G., et al. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti kaudal'nykh i epidural'nykh blokad u patsientov s poyasnichnoy kompressionnoy radikulopatiey. [Comparative evaluation of caudal and epidural blocks in patients with lumbar compression radiculopathy] // *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2018. №2. P.224-225. (in Russian)

17. Kanaev S.P., Kuz'minov K.O., Kozlov A.E., Nefedov

A.Yu. Analiz effektivnosti lokal'noy in'ektsionnoy terapii spondilogenogo reflektornogo sindroma grushevidnoy myshtsy. [Analysis of the effectiveness local injection therapy of spondylogenic reflex piriformis muscle syndrome] // *Manual'naya terapiya*. 2009. №4. P.10-15. (in Russian)

18. Kobets Yu.V. Transforaminal'nye i transsakral'nye blokady pristenozepoyasnichnogo otdela pozvonochnika. [Transforaminal and transsacral blockade with stenosis of the lumbar spine] // *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016. №12. P.39-42. (in Russian)

19. Nikitin A.S. Degenerativnyy lateral'nyy stenoz pozvonochnogo kanala na poyasnichnom urovne. [Degenerative lateral stenosis of the spinal canal at the lumbar spine] // *Neyrokhirurgiya*. 2016. №1. P.85-92. (in Russian)

20. Nikitin A.S., Asratyan S.A., Kamchatnov P.R. Stenoz poyasnichnogo otdela pozvonochnogo kanala. [Stenosis of the lumbar spinal canal] // *Zhurnal nevrologii i psikhiatriiim*. C.C. Korsakova. 2015. Vol. 115. №7. P.130-140. (in Russian)

21. Pizova N.V., Lavrukhin V.V., Noskov S.M. Lokal'naya glyukokortikoidnaya terapiya pri boli v nizhneychasti spiny. [Local glucocorticoid therapy for pain in the lower back] // *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010. №4. P.48-51. (in Russian)

22. Rozhkov D.O., Zinov'eva O.E., Barinov A.N., et al. Sostoyanie skeletnykh myshts pri khronicheskoy nespetsificheskoy boli v nizhney chasti spiny i podkhody k terapii. [The condition of skeletal muscles in the lower back chronic nonspecific pain and approaches to therapy] // *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018. №11. P.24-35. (in Russian)

23. Roy I.V., Fishchenko Ya.V., Garmish A.R., et al. Kaudal'nye epidural'nye blokady v lechenii bolevykh sindromov poyasnichnokresttsovogo otdela pozvonochnika pri degenerativno-distroficheskikh zabolovaniyakh. [Caudal epidural blockade in the lumbosacral spine pain syndromes treatment with degenerative-dystrophic diseases] // *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2017. Vol. 7. №1. P.21-26. (in Russian)

24. ShcherbukYu.A., Volchok V.A., Borovskikh N.A. Sovremennyye metody lecheniya poyasnichnykh boley. [Modern methods of lumbar pain treating] // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2009. №4. P.136-149. (in Russian)

25. Benyamin R.M., Manchikanti L., Parr A.T., et al. The Effectiveness of Lumbar Interlaminar Epidural Injections in Managing Chronic Low Back and Lower Extremity Pain. Systematic Review // *Pain Physician*. 2012. Vol. 15. №4. P.363-404.

26. Fujiwara A., Watanabe K., Hashizume K., et al. Transforaminal vs Interlaminar Epidural Steroid Injection for Acute-Phase Shingles: A Randomized, Prospective Trial // *Pain Physician*. 2018. Vol. 21. №4. P.373-382.

27. Gibson J.N.A., Waddell G. Surgical Interventions for lumbar disc prolapse // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. 1: CD01350.

28. Ignjatovic S., Omid R., Kubik-Huch R.A., et al. The retroneural approach: an alternative technique for lumbar transforaminal epidural steroid injections // *ActaRadiol*. 2018. Vol. 59. №12. P.1508-1516. DOI: 10.1177/0284185118762248.

Информация об авторах:

Яриков Антон Викторович – к.м.н., врач-нейрохирург и врач-травматолог-ортопед, ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, Нижний Новгород, Россия, SPIN-код: 8151-2292, e-mail: anton-yarikov@mail.ru; Морев Антон Владимирович – врач-нейрохирург

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, Нижний Новгород, SPIN-код: 6756-1190;

Хасянов Марат Касимович – врач-невролог ГБУЗ НО «Арзамасская городская больница №1», 607223, Нижегородская область, г. Арзамас, ул. 50 лет ВЛКСМ, д.21, e-mail: makhas79@mail.ru; Пономарева Александра Ивановна – врач-невролог

ГБУЗ НО «Арзамасская городская больница №1», 607223, Нижегородская область, г. Арзамас, ул. 50 лет ВЛКСМ, д.21;

Столяров Сергей Игоревич – врач-невролог ГБУЗ НО «Центральная городская больница» 607221, Нижегородская область, г. Арзамас, ул. Зеленая, д. 2e-mail: arzamasno@gmail.com; Нестеренко Сергей Петрович – врач-невролог ГБУЗ

НО «Центральная городская больница» 607221, Нижегородская область, г. Арзамас, ул. Зеленая, д. 2,

e-mail: s.nesterenko1111@gmail.com; Наумов Алексей Константинович – врач-невролог ГБУЗ ВО «Вязниковская

районная больница», 601442, Владимирская область, Вязниковский р-н, г. Вязники, ул. Киселева, д.72,

e-mail: naumak@yandex.ru; Землянин Константин Олегович – врач-невролог ГБУЗ ВО «Ковровская центральная

городская больница», 601915, Владимирская область, г. Ковров, ул. Еловая, д. 5, e-mail: zemlyanikin.k@mail.ru;

Слипенко Елена Викторовна – врач-невролог ГБУЗ НО «Починковская ЦРБ», 607910, Нижегородская область,

Починковский район, с. Починки, ул. Луначарского д. 45, e-mail: a.slipenko@mail.ru; Жукова Юлия Александровна – врач-невролог ГБУЗ ВО «Гороховецкая ЦРБ», 601482, Владимирская область, Гороховецкий район, г. Гороховец,

Комсомольская улица, д. 23, e-mail: juliaghukova1990@yandex.ru.

Information About the Authors:

Yarikov Anton V. – MD, PhD (Medicine), neurosurgeon and traumatologist-orthopedist, Volga Regional Medical Center

FMBA and Municipal Clinical Hospital No. 39, Moskovskoye sh. 144, Nizhny Novgorod, Russia, SPIN code: 8151-2292, e-mail: anton-yarikov@mail.ru; Morev Anton V. – neurosurgeon doctor of the Municipal Clinical Hospital No. 39, Moscowhighway, 144, Nizhny Novgorod, SPIN-code: 6756-1190; Khasyanov Marat K. – neurologist, Arzamas Municipal Hospital №1, 607223, Nizhny Novgorod region, Arzamas, st. 50 years of the Komsomol, 21, e-mail: makhas79@mail.ru; Ponomareva Alexandra I. – neurologist, Arzamas Municipal hospital №1, 607223, Nizhny Novgorod region, Arzamas, st. 50 years of the Komsomol, 21; Stolyarov Sergey I. – neurologist, Central Municipal Hospital, 607221, Nizhny Novgorod region, Arzamas, st. Zelena, d. 2, e-mail: arzamasno@gmail.com; Nesterenko Sergey P. – neurologist, Central Municipal Hospital, 607221, Nizhny Novgorod region, Arzamas, st. Zelena, 2, e-mail: s.nesterenko1111@gmail.com; Naumov Aleksey K. – neurologist, Vyaznikovsky District Hospital, 601442, Vladimir region, Vyaznikovsky district, Vyazniki, st. Kiseleva, 72, e-mail: naumak@yandex.ru; Zemlyanin Konstantin O. – neurologist, Kovrov Central Municipal Hospital, 601915, Vladimir Region, Kovrov, st. Elovaya, 5, e-mail: zemlyanikin.k@mail.ru; Slipenko Elena V. – neurologist, Pochinki Central District Hospital, 607910, Nizhny Novgorod Region, Pochinkovsky District, s. Fixes, st. Lunacharsky, 45 e-mail: a.slipenko@mail.ru; Zhukova Julia A. – neurologist, Gorokhovetsky Central District Hospital, 601482, Vladimir Region, Gorokhovetsky district, Gorokhovets, Komsomolskaya st., 23, e-mail: juliaghukova1990@yandex.ru.

© КОРОБЕНКОВ Н.О., КОЧЕТОВ С.С., ГРИГОРОВ П.А. – 2019
УДК617.57-77

DOI: 10.34673/ismu.2020.13.79.004

БИОНИЧЕСКОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОНЕЧНОСТИ

Коробенков Н.О.¹, Кочетов С.С.², Григоров П.А.³

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

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;

³Иркутский национальный исследовательский технический университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Проблема реабилитации пациентов после травматической ампутации конечности была актуальной с древних времён. Первые протезы были найдены в Долине Нила в результате археологических раскопок: по мнению историков, данные находки датированы 3 тыс. лет до н. э. В Позднем Средневековье появились первые сообщения о так называемых «железных руках» – первых прототипах тяговых протезов. В XX веке в результате двух мировых войн и череды революций в Европе, а также появления новых видов вооружения, процент инвалидов, лишившихся конечностей, резко увеличился, что привело к появлению и развитию концепции рабочих протезов. Данные протезы позволяли инвалидам вернуться к выполнению их привычной рабочей деятельности, а также были разработаны протезы для многих профессий. В начале XIX века развитие получили бионические протезы, которые позволили вернуть двигательную активность пострадавшим, утратившим конечность. Британская компания RSL Steeper представила в 2010 г. первый серийный бионический протез кисти руки BeBionic. В 2013 г. в результате совместной работы Cleveland Veterans Affairs Medical Center и Case Western Reserve University разработан протез, сенсоры которого напрямую были «подключены» к нервным окончаниям культи, что позволило осуществить принцип обратной связи. Главной целью работы был сбор литературы и статистических данных по теме бионического протезирования конечности для последующей разработки и внедрения бионического протеза. Актуальность темы подтверждают данные протезно-ортопедических предприятий, указывающие на низкую обеспеченность функциональными протезами конечности (менее 30 % инвалидов обеспечены необходимыми протезами). На основании данных исследования контрольной группы 316 инвалидов, проводившегося Казанским протезно-ортопедическим центром «Реабилитация инвалидов», можно подчеркнуть, что ампутации затрагивают активные работоспособные группы населения: так, на возраст 20-29 лет приходится 39,5% (125 человек), на втором месте – возрастная группа от 0 до 19 лет – 23,7% (75 человек), на третьем – возрастная группа 30-39 лет – 16,7% (53 человека). Таким образом, на долю молодого и трудоспособного населения приходится 76,2% (241 человек), что приводит к колоссальным экономическим потерям для государства вследствие стойкой утраты трудоспособности и невозможности полноценно выполнять деятельность. По структуре травматических ампутаций преобладают ампутации, полученные в результате железнодорожных травм – 34,3% (106 человек, из них производственные – 48 человек), на втором месте – дорожно-транспортные происшествия – 30% (93 человека), на третьем месте – осложнённые переломы с необходимостью в ампутации – 18% (56 человек), затем минно-взрывные и огнестрельные травмы – 10% (31 человек) и заболевания, вызвавшие необходимость ампутации – 7,7% (24 человека). Проведённый анализ литературы и статистических данных доказывает низкую обеспеченность, нуждающихся в протезах конечности, что особенно касается лиц трудоспособного возраста, которые при оптимальном уровне реабилитации могли бы вернуться на свои рабочие места. В частности, при бионическом протезировании конечности пациент полностью восполняет функционал утраченной конечности. Также были выявлены проблемы в организации системы обеспечения и мониторинга подобных пациентов, что негативно сказывается на реабилитации после оперативного лечения. В дальнейшем необходимо создание условий для сокращения времени между этапами реабилитации и условий преемственности во всех звеньях реабилитации. Одним из главных факторов решения проблемы является разработка отечественного бионического протеза и внедрение его в производство, что позволит покрыть имеющийся дефицит протезов у населения.

Ключевые слова: бионическое протезирование; реабилитация инвалидов; протезирование конечности.

BIONIC LIMB PROSTHETICS

Korobenkov N.O.¹, Kochetov S.S.², Grigоров P.A.³

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

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

³Irkutsk National Research Technical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The problem of rehabilitation of patients after limb traumatic amputation has been relevant since ancient times. The first prostheses were found in the Nile Valley as a result of archaeological excavations: according to historians, these findings are dated 3 000 years BC. In the Late Middle Ages, the first reports appeared of the so-called “iron arms” – the first prototypes of traction prostheses. In the 20th century, as a result of two world wars and a series of revolutions in Europe, as well as the emergence of new types of weapons, the percentage of disabled people who lost limbs increased sharply, which led to the development of the concept of working prostheses. These prostheses allowed people with disabilities to return

to their usual work activities, and prostheses were developed for many professions. At the beginning of the 19th century, bionic prostheses evolved, which made it possible to return motor activity to victims who had lost a limb. In 2010, the British company RSLSteeper introduced the first bionic hand prosthesis BeBionic. In 2013, as a result of the joint work of Cleveland Veterans Affairs Medical Center and Case Western Reserve University, a prosthesis was worked out, which sensors were directly connected to the nerve endings of the stump, and that allowed the feedback principle to be implemented. The main goal of the present work was to review literature data and statistics on the topic of bionic prosthetics of the limb for the subsequent development and implementation of the bionic prosthesis. The relevance of the topic is confirmed by the data of prosthetic and orthopedic enterprises, indicating a low provision with functional limb prostheses (less than 30 % of disabled people are provided with necessary prostheses). Based on the data of the study of the control group of 316 disabled people conducted by the Kazan Prosthetic and Orthopedic Center "Rehabilitation of the Disabled", it can be emphasized that amputations affect working-age population: for example, 39,5% (125 people) are 20-29 years old. The second place is taken by the age group from 0 to 19 years old – 23,7% (75 people), the third – 30-39 years old – 16,7% (53 people). Thus, the share of the young and working-age population accounts for 76,2% (241 people), which leads to enormous economic losses for the state as a result of persistent disability and the inability to carry out activities to the full potential. The structure of traumatic amputations is dominated by amputations resulting from railway injuries – 34,3% (106 people, of whom industrial traumas – 48 people), traffic accidents – 30% (93 people) – take the second place, and complicated fractures with the need for amputation – the third place – 18% (56 people). They are followed by mine-blast traumas and gunshot injuries – 10% (31 people) and diseases that caused the need for amputation – 7,7% (24 people). An analysis of the literature and statistical data proves the low availability of limb prostheses, which is especially true for people of working age who, with an optimal level of rehabilitation, could return to their jobs. In particular, with bionic prosthetics of an extremity, the patient completely replenishes the functionality of the lost limb. Also, problems were identified in the organization of a system for providing and monitoring such patients, which negatively affects rehabilitation after surgical treatment. In the future, it is necessary to create conditions for reducing the time between the stages of rehabilitation and the conditions of continuity in all stages of rehabilitation. One of the main factors for solving the problem is the development of a domestic bionic prosthesis and its introduction into production, which will cover the existing shortage of prostheses in the population.

Key words: bionic prosthetics; rehabilitation of disabled people; limb prosthetics.

Введение

Стойкая потеря трудоспособности активного работоспособного населения является острой проблемой современности и приносит значительный экономический вред государству. На долю травм, по данным Росстата за 2017 год, среди причин первичной инвалидности приходится 13,2%, и до последнего времени травмы занимают третье место, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [40]. В ряде регионов России инвалидность вследствие травм выходит на первое-второе места [22]. В структуре травм ампутированных конечностей занимают 0,7% от общего количества травмированного населения [33]. Ампутиации приводят к нарушению двигательной активности пострадавшего и стойкой утрате трудоспособности, что в последующем приводит к инвалидности [33]. На основании данных исследования контрольной группы 316 инвалидов, проводившегося Казанским протезно-ортопедическим центром «Реабилитация инвалидов», можно подчеркнуть, что ампутиации затрагивают активные работоспособные группы населения: так, на возраст 20-29 лет приходится 39,5% (125 человек), на втором месте возрастная группа от 0 до 19 лет – 23,7% (75 человек), третье место занимает возрастная группа 30-39 лет – 16,7% (53 человека). Таким образом, на долю молодого и трудоспособного населения приходится 76,2% (241 человек), что приводит к колоссальным экономическим потерям для государства вследствие стойкой утраты трудоспособности и невозможности полноценно выполнять деятельность. Также в ходе исследования было выявлено, что на долю ампутиации верхней конечности приходится 3,8% (12 человек, в т.ч. врождённые аномалии развития конечности) [33]. По структуре травматических ампутиаций преобладают ампутиации, полученные в результате железнодорожных травм – 34,3% (106 человек, из них производственные – 48 человек), на втором месте дорожно-транспортные происшествия – 30% (93 человека), на третьем месте – осложнённые переломы с необходимостью в ампутиации – 18% (56 человек), затем минно-взрывные и огнестрельные травмы – 10% (31 человек) и заболевания, вызвавшие необходимость ампутиации, – 7,7% (24 человека) [3]. К 2010 г. на учёте в ПрОП (протезно-ортопедических предприятиях) в России состояло 948532 пациента, испытывавших необходимость в протезно-ортопедической помощи, из которых инвалидами являлись 80,7% [34]. В протезировании культей конечностей всего нуждались 17,9% пациентов

(170063 человека). Было изготовлено 46800 протезов, включая первичное протезирование, что составило менее 30% от общего числа пациентов [34].

История вопроса

Проблема после ампутиационного протезирования конечности была актуальной ещё на заре цивилизации. Так, появление первых известных исторической науке функциональных протезов было зафиксировано в Древнем Египте около 3 тыс. лет до н. э. [20]. В Каирском историческом музее хранятся остатки протеза правой руки, сделанного для неизвестного высокопоставленного египтянина в эпоху династии фараона Джосера в конце XXVII века до н. э. [20]. В новое время, на рубеже XVII-XVIII столетий ввиду постоянства войн и низкого уровня медицины получила популярность особая форма протезирования руки – так называемые «железные руки», которые посредством тросиков позволяли владельцам брать и удерживать предметы, это были первые прототипы тяговых протезов, получивших в дальнейшем распространённость [19]. В России первый протез был спроектирован и изготовлен изобретателем Иваном Петровичем Кулибиным в 1791 году, но проект не попал в серийное производство. Как отрасль протезирование в России появилась только в конце XIX века [30]. В 1883 году в Санкт-Петербурге был открыт «Мариинский приют для ампутированных и увечных воинов», где инвалиды получали первые протезы рук с рабочими приспособлениями [30]. В 1919 году был открыт Петроградский институт протезирования (в будущем Ленинградский научно-исследовательский институт протезирования) на базе бывшего Мариинского приюта, директором которого стал травматолог-ортопед, профессор Герман Александрович Альбрехт – основоположник протезирования в Российской Империи и СССР, изобретатель первых в отечественной практике активных механических протезов верхних конечностей [30].

В 20 веке в результате двух мировых войн и чреды революции в Европе, а также появления новых видов вооружения, процент инвалидов, лишившихся конечностей резко увеличился, это привело к появлению и развитию концепции рабочих протезов [18]. Данные протезы позволяли инвалидам вернуться к выполнению их привычной рабочей деятельности, были разработаны протезы для многих профессии [18].

В начале 21 века развитие получили бионические

протезы, данные протезы позволили вернуть двигательную активность пострадавшим, утратившим конечность. Британская компания RSLSteeper представила в 2010 году первый серийный бионический протез кисти руки BeBionic [27]. На тот момент протез имел четыре функциональных захвата, что позволяло выполнять большой спектр простых функциональных действий (удерживать предметы, выполнять простые манипуляции) [27]. В 2014 году в госпитале Университета Джона Хопкинса (Балтимор, США) был представлен протез обеих рук с функциональными плечевым, локтевым, лучезапястным суставами и кистью. Для функционирования данного протеза используется стандартный тип управления – за счёт ЭМГ система считывала сигналы с грудных мышц [27].

В 2013 году в результате совместной работы Cleveland Veterans Affairs Medical Center (Кливлендский медицинский центр ветеранов) и Case Western Reserve University (Кейсовский университет Западного резервного района) разработан протез, сенсоры которого напрямую были «подключены» к нервным окончаниям культы, что позволило осуществить принцип обратной связи [27].

DARPA (Управление перспективных исследовательских проектов Министерства обороны США) в середине 2013 года разработала протез с обратной связью в рамках программы RE-NET (Reliable Neural-Interface Technology). Агентство собиралось работать по данному проекту до 2016 года. О результатах программы пока не сообщалось [17].

Одной из самых больших проблем современного протезостроения является дороговизна подобных изделий из-за большой стоимости материалов и отсутствия принципа конвейера сборки. Данную проблему решили распространение и развитие 3D-моделирования и 3D-печати. Ряд западных компаний уже разработал бионические протезы, в основе которых лежит принцип 3D-печати, что позволило снизить себестоимость подобных изделий.

В России на данный момент протезированием занимаются Федеральные Государственные Унитарные «Протезно-ортопедические предприятия», осуществляющие помощь населению. В 2015 году в России была открыта компания «Моторика», производящая разработку тяговых протезов, в 2017 году компания представила первый российский бионический протез [38].

Классификация

На данный момент существует следующая классификация протезов конечностей (по ГОСТу Р 56138-2014, разработанному Санкт-Петербургским научно-практическим центром медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта):

1) в зависимости от уровня ампутации и/или врождённого недоразвития:

- протезы пальцев и кисти;
- протезы предплечья;
- протезы плеча;
- протезы после вычленения плеча

2) по способу управления:

- косметические;
- функционально-косметические;
- активные;

3) в зависимости от механизмов управления:

- рабочие
- тяговые (активные, механические)
- миоэлектрические (биоэлектрические, бионические) [5].

Остановимся на основных видах протезов, существующих в настоящее время.

Косметические протезы – пассивные протезы, выполняющие декоративную функцию восполнения утраченной конечности. Состоят из культеприемной гильзы, каркаса кисти и перчатки, имитирующей кожные покровы. Из плюсов данного вида протеза можно отме-

тить – хороший внешний вид, простота изготовления, низкая стоимость. Недостатком является исключительно декоративная функция без восполнения функции утраченной конечности [32].

Тяговые (механические) протезы, помимо декоративно функции возмещения утраченной конечности, имитируют движения, давая ограниченный функционал – функция хвата кисти имитируется за счёт натяжения тросов, которые связаны с пальцами протеза и фиксируются на предплечье [4]. Натяжение тросов происходит при движении в лучезапястном суставе. Таким же образом возможна имитация ограниченного количества движений при ампутации более высокого уровня [4]. Плюсом данных протезов является их относительная простота устройства, невысокая стоимость, возможность выполнять ограниченный спектр движения [4]. Минусами данных протезов являются: ограниченная сила хвата, ограниченная степень движения (относительно бионических протезов) [4]. Также в эту категорию протезов входят «рабочие протезы» – данный тип протеза выполнен по принципу механического протеза, но с целью выполнения специфической трудовой деятельности протез имеет приемник для рабочих насадок и позволяет использовать различные инструменты (молоток, зубило, зажим для отверток, тату-машинки), а также позволяет удерживать бытовые приборы [21].

Активные миоэлектрические протезы работают на основе принципов двигательной и интегративной функции нервной системы [2]. Обычно мышца возбуждается при поступлении потенциалов действия от иннервирующих мотонейронов в результате передачи через нервно-мышечные синапсы, генерируются мышечные потенциалы действия, приводящие к мышечному сокращению и выполнению определенного движения в конечности [2].

Для принятия сигнала используется специальный аппарат – электромиограф, представляющий собой электронный усилитель и регистрирующую систему (осциллограф). Он обеспечивает возможность усиления биотоков мышцы в 1 млн раз и более и регистрирует их в виде графической записи [2]. Отведение мышечных биопотенциалов осуществляется с помощью поверхностных электродов, которые позволяют регистрировать суммарную электрическую активность многих мышечных волокон. При снятии и анализе ЭМГ учитывается частота биопотенциалов, величина их амплитуды (вольтаж), а также общая структура осциллограмм (монотонность осцилляции или их расчлененность на залпы, частота и длительность этих залпов и пр.) [31].

ЭМГ датчик принимает сигнал с мышцы пациента, после чего посылает к процессору на плате аналоговый сигнал [24]. При преодолении порогового значения, происходит передача сигнала на исполнительный механизм. Существует несколько способов реализации движения в исполнительной части, в итоге приводящие к движению в искусственной кисти [12]. При ампутации конечности происходит нарушение механизма на разных уровнях модели «нервная система- регулируемый орган» (в зависимости от уровня ампутации) происходит нарушение нервной проводимости по поврежденному аксону мотонейрона, повреждение мышечной единицы или утрата сухожильно-костного эффекторного аппарата. Основным принципом работы современных бионических протезов является использование электромиографии [35].

Особенности электромиографии в условиях травматической ампутации

Обязательным условием является проведение ЭМГ-исследования конечности для определения пригодности культы для протезирования [23]. Предварительное ЭМГ-исследование позволяет выявить нарушения в проведении нервного импульса до двигательных единиц, а также в структуре самих мышечных волокон, обусловленных травматической ампутацией [9]. ЭМГ-характеристика состояния мышечных волокон в усло-

виях нормы проявляется стабильным потенциалом покоя и возникновением потенциала действия при прямом раздражении волокна или поступлении нервного импульса [28].

При повреждении соответствующего нерва, иннервируемые им мышцы претерпевают денервационную атрофию, что доказывает зависимость состояния мышечных волокон от сохранности контакта с соответствующим нервом [29]. Через 24 ч после денервации отмечается расширение области холинорецептивной мембраны мышечных волокон, что связано с формированием новых холинорецепторов на поверхности мембраны [29]. Это сопровождается появлением спонтанной электрической активности мембраны мышечных волокон [24]. На 2-3-й день после денервации выявляется патология внутриклеточных органелл: ядра изменяют свою несколько вытянутую в нормальном состоянии форму на округлую, это приводит к уменьшению диаметра мышечных волокон, в свою очередь это проявляется функциональными изменениями, прежде всего уменьшением мембранного потенциала покоя [26]. Денервационные изменения мышечных волокон возникают при длительном их лишении нервного контроля. Они возникают обычно в результате травмы, когда утрачены все источники иннервации мышцы [10]. В этом случае срабатывает существующая в нервно-мышечном аппарате система аварийной защиты – компенсаторная иннервация мышечных волокон сохранившимися нервными элементами [8]. Компенсаторная иннервация предотвращает гибель клеточных элементов, лишенных нервного контроля [8]. По мере нормализации функции поврежденных аксонов происходит восстановление исходной иннервации – реиннервация, являющаяся необходимым условием более или менее полного функционального и морфологического благополучия ранее денервированных структур [8]. При нарушении функции части аксонов иннервирующих мышц восстановление утраченной функции осуществляется за счет сохранившихся нервных волокон, причем последние начинают интенсивно ветвиться, давая многочисленные волокна, направляющиеся к денервированным мышечным волокнам [25]. Это ветвление, свойственное не только двигательным аксонам, но и всем нервным клеткам, получило в литературе название «спрутинг» от английского «sprout» – пускать ростки, ветвиться [7].

Следует указать, что денервация – основная, но не единственная причина изменения электрогенеза мышечных волокон или их изолирующих свойств. Спонтанная активность мышечных волокон может возникать при некоторых формах нарушений обмена (главным образом Са), а также при увеличении возбудимости мембраны мышечных волокон, например, при миотонии [6].

Данные изменения отражаются при проведении ЭМГ-исследования. Увеличение количества мышечных волокон, иннервируемых каждым мотонейроном, и распространение зоны его иннервации, вследствие терминального и коллатерального спрутинга, приводит к увеличению длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, так и средней их длительности. Данный ЭМГ-признак стал критерием диагностики нервного процесса в мышцах [15].

Еще одним звеном в системе передачи нерв-мышца является передача сигнала по нервно-мышечному синапсу. Механизмы передачи возбуждения с нерва на мышцу достаточно хорошо изучены – как правило ветвления аксона образуют контакты с мышечным волок-

ном (в здоровой мышце – каждое мышечное волокно имеет один нервно-мышечный контакт) [13]. В условиях патологии число мышечных волокон, имеющих несколько источников иннервации, может значительно увеличиваться, что так же отражается при проведении ЭМГ-исследования [13].

Последним звеном в системе «мотонейрон – мышечное волокно» является мышца.

При длительной денервации и невозможности спрутинга – вследствие высокой перерезки крупных нервов, наступает развитие миодистрофии, которая при ЭМГ-исследовании проявляется в виде отсутствия ответа на импульс [1]. Таким образом ЭМГ-исследование позволяет определить пригодность культи к протезированию бионическим протезом. Выявить уровни и места крепления накожных датчиков, настроить их конфигурацию и внести в программу определенные коррективы, позволяющие пациенту использовать бионический протез или же прибегнуть к другому методу протезирования, проведение первичной подготовки культи к протезированию с помощью бионического протеза [16].

Заключение

По данным тестирования пациентов, получивших лечение ампутацией конечности, проведенным Рязанским государственным медицинским университетом имени академика И.П. Павлова, своевременная и правильно выполненная ампутация конечности приводит к существенному улучшению качества жизни [14], но возникает острая проблема в правильности и преемственности этапов реабилитации данной группы пациентов.

Как было отмечено выше, потребность в протезировании культей конечностей составляет 17,9% (17063 человека), но изготавливается 46800 протезов, что составляет менее 30% от общего числа нуждающихся в протезировании пациентов, включая первичное протезирование [14]. Данный показатель характеризует низкую обеспеченность нуждающихся в протезах конечности, особенно это касается лиц трудоспособного возраста, которые при оптимальном уровне реабилитации могли быть вернуться на свои рабочие места [11]. В частности, при бионическом протезировании конечности пациент полностью восполняет функционал утраченной конечности. Отсутствует или слабо организована система мониторинга подобных пациентов, что негативно сказывается на реабилитации после оперативного лечения [35].

В дальнейшем необходимо создание условий для сокращения времени между этапами реабилитации и условиями преемственности во всех звеньях реабилитации. Одним из главных факторов решения проблемы является разработка отечественного бионического протеза и внедрение его в производство, что позволит покрыть имеющийся дефицит протезов у населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

Работа поступила в редакцию: 11.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики // Социальные аспекты здоровья населения. 2010. №4. С.2.

2. Бернев В.П. Исследование скорости проведения нерва

и лабильности нервно-мышечного аппарата в диагностике повреждений срединного и локтевого нервов. М., 1973. С.337-339.

3. Бернев В.П. Классическая электродиагностика и опре-

деление кривой «интенсивность – длительность» при повреждении нервов: методические рекомендации. М., 1974. 21 с.

4. Биктимирова Ф.М. Структура инвалидности, связанной с ампутацией конечности // Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92. №2. С.281-284.

5. Бунчук Н.В., Никитин С.С. Диагностика ревматической полимиалгии // Клиническая медицина. 1986. №5. С.80-86.

6. Волков Е.М., Поletaev Г.И. Влияние денервации и возможные механизмы нейротрофического контроля хемочувствительных и электрогенной мембран скелетных мышечных волокон // Успехи физиологических наук. 1982. Т. 13. №3. С.9-30.

7. Гехт Б.М., Гундаров В.П., Гладышев С.С. Перспектива использования различных методов автоматического анализа суммарной ЭМГ // Применение методических методов обработки медико-биологических данных. М., 1984. С.45-50.

8. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М., 1982. 352 с.

9. Гехт Б.М., Касатина Л.Ф. Элетромиографический анализ стадий денервационно-реиннервационного процесса. М., 1983. С.27-31.

10. Гехт Б.М., Коломенская Е.А., Строчков И.А. Электромиографические характеристики нервно-мышечного передачи у человека. М., 1974. 174 с.

11. Гидиков А.А. Теоретические основ электромиографии. М., 1975. 180 с.

12. Голухов Г.Н., Редько И.А. Травматизм взрослого населения // Здравоохранение Российской Федерации. 2007. №5. С.49-51.

13. Гордиевская Е.О., Овчинников Б.В. Индивидуально-психологические особенности инвалидов с ампутациями конечностей как значимый фактор их реабилитации // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016. Вып. 2. С.339-343.

14. ГОСТ Р 56138-2014. Протезы верхних конечностей. Технические требования.

15. Гурфинкель В.С., Левик Ю.С. Скелетная мышца: структура и функция. 1985. 143 с.

16. Дувидович Б.Д., Сергеев С.В., Пузин С.Н. и др. Первичное протезирование как медико-техническая реабилитация инвалидов с ампутационными культями конечностей // Вестник травматологии и ортопедии. 2014. №4. С.49-54.

17. Дьячкова Л.Н., Давыдова Т.В., Якобсон Н.К. Роль митохондрий в образовании синаптических пузырьков. М., 1962. 147 с.

18. Звездина Н.В. Статистический анализ смертности в России // Экономика, статистика, информатика. 2017. №2. С.125-130.

19. Здравоохранение в России 2017: Статистический сборник. М., 2017. 170 с.

20. Зефирова Г.С., Мирзоянц Г.Г., Молашенко Н.П., Строчков И.А. Гипотиреоидная миопатия. 1978. С.126-130.

21. Казаров Д., Шапков Ю.Т. Двигательная единица скелетных мышц человека. М., 1983. 251 с.

22. Клиническая электромиография / Под ред. С.Т. Байкушева. М., 1987. 122 с.

23. Корж Н.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В., Тимченко И.Б. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеointegrации в реконструкции кости // Ортопедия, травматология и протезирование. 2003. №2. С.150-157.

24. Крыжановский Г.Н. Поздняков О.М., Полгар А.А. Патология синоптического аппарата мышцы. 1974. 184 с.

25. Матюшин Д.П. Основы электрофизиологии. 1984. 103 с.

26. Перваков И.В., Семенцова К.Р. Детское протезирование: технология и культурологические аспекты // Культурологический журнал. 2018. №4 (34). С.4-8.

27. Никитин С.С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии // Нервно-мышечные болезни. 2015. №2. С.16-24. DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-2-16-24

28. Персон Р.С. Электромиография в исследованиях человека. М., 1969. 231 с.

29. Персон Р.С. Спинальные механизмы управления мышечным сокращением. М., 1985. 184 с.

30. Петров В.Г., Замилацкий Ю.И., Буров Г.Н. и др. Технология изготовления протезов верхних конечностей. СПб.: Гиппократ, 2008. 128 с.

31. Постановление правительства РФ от 07.04.2008 г. №240 «О порядке обеспечения инвалидов техническими средствами реабилитации и отдельных категорий граждан из числа ветеранов протезами (кроме зубных протезов), протезно-ортопедическими изделиями».

32. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 13.02.2018 г. №85н «Об утверждении Сроков пользования техническими средствами реабилитации, протезами и протезно-ортопедическими изделиями до их замены».

33. Росков Р.В., Андреевская А.О., Смирнов А.В. Ортезирование при травмах конечностей и их последствиях: учебно-практическое пособие. СПб. – Тюмень, 2006. Кн. 1. С.6-7. 2007. Кн. 2. С.26.

34. Самойлов М.И. Выявление субклинических форм нервно-мышечной передачи при различных формах поражений периферического нейромоторного аппарата у человека // Актуальные вопросы заболевания и выздоровления. 1983. С.135-140.

35. Токарев А.Е., Козюков В.Г. Первичные восстановительные операции при открытых повреждениях кисти и пальцев, направленные на восстановление функции захвата // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. XXX. №3. С.41-45.

36. Цема Е.В., Динец А.В. Изучение поражающих факторов современной войны, приводящих к потере конечности // Новости хирургии. 2018. Т. 26. №3. С.321-330.

37. Элланский Ю.Г. Вопросы реабилитации инвалидов в свете основных положений концепции социальной независимости // Медико-социальная реабилитация. 2007. №1. С.24-28.

38. Jandial R., Hoshide R. Bionicbrain: controlling a prosthetic hand // World Neurosurgery. 2017. №105. P.980-982.

39. The Bone and Joint Decade 2000-2010 for prevention and treatment of musculo-skeletal disorders // Acta Orthop. Scand. 1998. Vol. 69. Suppl. 281. P.1-80.

REFERENCES

1. Andreeva T.M. Injury in the Russian Federation based on statistics // Social aspects of the population health. 2010. №4. P.2. (in Russian)

2. Berenev V.P. Investigation of the speed of nerve conduction and lability of the uneven-muscular apparatus in the diagnosis of damage to the median and ulnar nerves. Moscow, 1973. P.337-339. (in Russian)

3. Berenev V.P. Classical electrodiagnostics and the definition of the curve "intensity - duration" for nerve damage: guidelines. Moscow, 1974. 21 p. (in Russian)

4. Biktimirova F.M. The structure of disability associated with limb amputation // Kazan Medical Journal. 2011.V. 92. No. 2. P. 281-284. (in Russian)

5. Bunchuk N.V., Nikitin S.S. Diagnosis of rheumatic polymyalgia // Clinical Medicine. 1986. P.80-86. (in Russian)

6. Volkov EM, Poletaev G.I. The effect of denervation and possible mechanisms of neurotrophic control of chemosensitive and electrogenic membranes of skeletal muscle fibers // UspekhiF

iziologicheskikhNauk. 1982. Vol. 13. №2. P.9-30. (in Russian)

7. Gekht B.M., Gundarov V.P., Gladyshev S.S. The prospect of using various methods of automatic analysis of total EMG // Application of Methodological Methods for Processing Biomedical Data. 1984. №5. P.45-50. (in Russian)

8. Geht B.M., Ilyina N.A. Neuromuscular disease. Moscow, 1982. 352 p. (in Russian)

9. Geht B.M., Kasatina L.F. Electromyographic analysis of the stages of the denervation-reinnervation process. Moscow, 1983, P.27-31. (in Russian)

10. Gekht B.M., Kolomenskaya E.A., Strokov I.A. Electromyographic characteristics of neuromuscular transmission in humans. Moscow, 1974. 174 p. (in Russian)

11. Gidikov A.A. The theoretical foundations of electromyography. Moscow, 1975. 180 p. (in Russian)

12. Golukhov G.N., Redko I.A. Injury to the adult population // Health of the Russian Federation. 2007. №5. P.49-51. (in Russian)

13. *Gordievskaya E.O., Ovchinnikov B.V.* Individual psychological characteristics of people with disabilities with amputations of limbs as a significant factor in their rehabilitation // Bulletin of St. Petersburg University. 2016. Iss. 2.P. 339-343. (in Russian)
14. GOST R 56138-2014. Prostheses of the upper limbs. Technical requirements. (in Russian)
15. *Gurfinkel V.S., LevikYu.S.* Skeletal muscle: structure and function. Moscow, 1985.143 p. (in Russian)
16. *Duvidovich B.D., Sergeev S.V., Puzin S.N., Spivak B.G., Pantelev M.I.* Primary prosthetics as a medical and technical rehabilitation of disabled people with amputation stumps of limbs // Bulletin of Traumatology and Orthopedics. 2014. №4. P.49-54. (in Russian)
17. *Dyachkova L.N., Davydova T.V., Yakobson N.K.* The role of mitochondria in the formation of synaptic vesicles. Moscow, 1962.147 p. (in Russian)
18. *Zvezdina N.V.* Statistical analysis of mortality in Russia // Economics, Statistics, Informatics. 2017. №2. P.125-130. (in Russian)
19. Health in Russia 2017: Statistical Digest. Moscow, 2017.170 p. (in Russian)
20. *Zefirova G.S., Mirzoyants G.G., Molashenko N.P., Stokov I.A.* Hypothyroid myopathy. Moscow, 1978. P.126-130. (in Russian)
21. *Kazarov D., ShapkovYu.T.* The motor unit of human skeletal muscles. Moscow, 1983. 251 p. (in Russian)
22. Clinical electromyography / ed. S.T. Baykusheva. Moscow, 1987.122 p. (in Russian)
23. *Korzh N.A., Kladchenko L.A., Malyshkina S.V., Timchenko I.B.* Implant materials and osteogenesis. The role of biological fixation and osseointegration in bone reconstruction // Ortopediya, travmatologiyaiprotezirovaniye. 2003. No 2. P.150-157. (in Russian)
24. *Kryzhanovsky G.N., Pozdnyakov O.M., Polgar A.A.* Pathology of the synoptic apparatus of the muscle. Moscow, 1974. 184 p. (in Russian)
25. *Matyushin D.P.* Fundamentals of electrophysiology. Moscow, 1984. 103 p. (in Russian)
26. *Pervakov I.V., Sementsova K.R.* Children's prosthetics: technology and cultural aspects // Cultural Journal. 2018. №4 (34). P.4-8. (in Russian)
27. *Nikitin S.S.* Electromyographic stages of the denervation-reinnervation process in neuromuscular diseases: the need for revision // Nervno-myshechnyyebolezni. 2015. №2. P.16-24. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-16-24. (in Russian)
28. *Person R.S.* Electromyography in human studies. Moscow, 1969. 231 p. (in Russian)
29. *Person R.S.* Spinal mechanisms for controlling muscle contraction. Moscow, 1985. 184 p. (in Russian)
30. *Petrov V.G., Zamilaczky Yu.I., Burov G.N., et al.* Technology of making of prosthetic appliances of overhead extremities. SPb.: Gipokrat, 2008. 128 p. (in Russian)
31. Decree of the Government of the Russian Federation of 7.04.2008 №240 "On the procedure for providing disabled people with technical rehabilitation equipment and certain categories of citizens from among veterans with prostheses (except dentures), orthopedic and orthopedic products". (in Russian)
32. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of February 13, 2018 №85н "On approval of the Terms for the use of technical rehabilitation equipment, prostheses and prosthetic and orthopedic products until they are replaced". (in Russian)
33. *Roskov R.V., Andreevskaya A.O., Smirnov A.V.* Orthotics for injuries of the extremities and their consequences: a training manual. 2006. Book 1. P.6-7. 2007. Book 2. P.26. (in Russian)
34. *Samoilov M.I.* Identification of subclinical forms of neuromuscular transmission in various forms of lesions of the peripheral neuromotor apparatus in humans // Actual Problems of the Disease and Recovery. 1983. P.135-140. (in Russian)
35. *Tokarev A.E., Kozyukov V.G.* Primary reconstructive operations for open injuries of the hand and fingers, aimed at restoring the capture function // Perm Medical Journal. 2013. Vol. XXX. №3. P.41-45. (in Russian)
36. *Tsema E.V., Dinets A.V.* The study of the damaging factors of modern warfare, leading to loss of limb // Surgery News. 2018. Vol. 26. №3. P.321-330. (in Russian)
37. *Ellanskiy Yu.G.* Issues of rehabilitation of persons with disabilities in the light of the main provisions of the concept of social independence // Medical and Social Rehabilitation. 2007. №1. P.24-28. (in Russian)
38. *Jandial R., Hoshide R.* Bionicbrain: controlling a prosthetic hand // World Neurosurgery. 2017. №105. P.980-982.
39. The Bone and Joint Decade 2000-2010 for prevention and treatment of musculo-skeletal disorders // Acta Orthop. Scand. 1998. Vol. 69. Suppl. 281. P.1-80.

Информация об авторах:

Коробенков Никита Олегович – ординатор ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: kno2008@mail.ru; Кочетов Степан Сергеевич – ординатор ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университета» Минздрава России, e-mail: kagiss@yandex.ru; Григоров Павел Александрович – студент института «Авиа-Машиностроения и технологий» ФГБОУ ВО «Иркутский национальный исследовательский технический университет».

Information About the Authors:

Korobnikov Nikita O. – resident physician of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: kno2008@mail.ru; Kochetov Stepan S. – resident physician of the Irkutsk State Medical University, e-mail: kagiss@yandex.ru; Grigorov Pavel A. – Student of the Institute of Aircraft and Machine Construction of the Irkutsk National Research Technical University.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Лебедева Д.В.¹, Ильичева Е.А.², Григорьев Е.Г.^{1,2}¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;²Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Представлен обзор литературы, демонстрирующий современные аспекты хирургического лечения диффузного токсического зоба. Учитывая высокую распространенность доброкачественных заболеваний щитовидной железы, в том числе среди работоспособного населения, актуальным является вопрос о выборе эффективного метода лечения диффузного токсического зоба. Отсутствует комплексный подход к лечению таких пациентов. Долгое время хирургическое лечение было ограничено, и сейчас во многих странах (США, Западная Европа) господствует радиоiodотерапия. Отмечается увеличение числа тиреоидэктомий, что может быть обусловлено не только ростом доброкачественных заболеваний щитовидной железы, но и высокой эффективностью данного метода лечения. Оперативное лечение широко применяется в России, Японии и странах Восточной Европы. При осложненных формах тиреоидэктомия является единственным возможным методом лечения, помощь таким пациентам оказывается в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. Показаниями к тиреоидэктомии согласно федеральным клиническим рекомендациям являются загрудинное расположение зоба, диффузные и узловые формы зоба с компрессионным синдромом, отказ пациента от радиоiodотерапии. Зарубежные авторы рекомендуют расширять эти показания, аргументируя тем, что тиреоидэктомия – наиболее быстрый и эффективный способ ликвидации тиреотоксикоза. Дооперационное ведение заключается в коррекции тиреотоксикоза антитиреоидными препаратами до достижения эутиреоидного состояния. В связи с развитием фармакологии гипотиреоз больше не является осложнением тиреоидэктомии. Послеоперационная заместительная гормональная терапия препаратами левотироксина не снижает продолжительность и качество жизни у пациентов после тиреоидэктомии по сравнению со здоровыми людьми. Отрицательные результаты лечения послеоперационного гипотиреоза можно объяснить низкой комплаентностью пациентов к лечению. При выполнении органосохраняющих операций существует риск рецидива тиреотоксикоза, что потребует выполнения повторной операции. Исходя из этого не вызывает сомнения, что именно тиреоидэктомия является «золотым стандартом» при выборе операции при ДТЗ. Послеоперационная гипокальциемия и парез гортани остаются наиболее обсуждаемыми осложнениями тиреоидэктомии во всем мире, активно разрабатываются методы их коррекции. Использование интраоперационного мониторинга позволило профилировать повреждение возвратного гортанного нерва при тиреоидэктомии. Такие осложнения, как гемостаз и послеоперационная лимфоррея, в литературе освещаются реже, но являются также актуальной проблемой, так как могут быть причиной развития других состояний, значительно ухудшающих результаты лечения диффузного токсического зоба. Представлены данные об использовании новых технологий во время операции для достижения гемостаза, таких как Harmonic или Ligasure, что позволяет значительно сократить время оперативного вмешательства. Упоминание интраоперационной диффузной кровотоковости практически не встречается в доступной литературе. Отсутствуют исследования, направленные на изучение изменения вазомоторной и гемостатической функции эндотелия при подготовке больных к хирургическому вмешательству по поводу токсического зоба. Многие авторы длительное время пытались разработать предикторы сложной тиреоидэктомии, шкалы сложности тиреоидэктомии. Убедительных данных, которые бы могли использоваться в практике, не получено. Анализ данной литературы свидетельствует об актуальности осложнений при токсическом зобе и постоянном поиске новых методов хирургической и медикаментозной профилактики осложнений. Снижение частоты осложнений представляет важную задачу современной хирургии.

Ключевые слова: тиреотоксикоз; диффузный токсический зоб; тиреоидэктомия; хирургическое лечение; осложнения тиреоидэктомии; послеоперационный гипотиреоз; послеоперационный парез гортани; послеоперационный гипопаратирез; гемостаз при тиреоидэктомии.

THE MODERN ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF DIFFUSE TOXIC GOITER

Lebedeva D.V.¹, Iljicheva E.A.², Grigorjev E.G.^{1,2}¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;²Irkutsk Scientific Center for Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. The presented literature review demonstrates the current aspects of surgical treatment of diffuse toxic goiter. Given the high prevalence of benign thyroid diseases, including the working population, the issue of choosing an effective treatment for diffuse toxic goiter is relevant. There is no comprehensive approach to the treatment of such patients. Surgical treatment was limited for a long time, and now radioiodine therapy dominates in many countries (USA, Western Europe). There is an increase in the number of thyroidectomies, which may be due not only to an increase in benign thyroid diseases, but also to the high effectiveness of this treatment method. Surgical treatment is widely used in Russia, Japan and Eastern Europe. In complicated forms, thyroidectomy is the only possible treatment method, assistance to such patients is provided as part of high-tech medical care. Indications for thyroidectomy according to federal clinical recommendations are the retrosternal location of goiter, diffuse and nodular goiter with compression syndrome, and patient refusal from radioiodine therapy. Foreign authors recommend expanding these indications, stating that thyroidectomy is the fastest and most effective way to eliminate thyrotoxicosis. Preoperative management involves the correction of thyrotoxicosis with antithyroid drugs until the euthyroid state is reached. With the development of pharmacology, hypothyroidism is no longer a complication of thyroidectomy. Postoperative hormone replacement therapy with levothyroxine preparations does not reduce the duration and quality of life in patients after thyroidectomy compared with healthy people. The negative results of treatment of postoperative hypothyroidism can be explained by the low compliance of patients to treatment. When performing organ-preserving operations, there is a risk of thyrotoxicosis recurrence, which will require a second operation. Based on this, there is no doubt that it is thyroidectomy that is the “gold standard” when choosing an operation for Graves’ disease. Postoperative hypocalcemia and laryngeal paresis remain the most discussed complications of thyroidectomy worldwide. Methods for their correction are being actively developed. The use of intraoperative monitoring made it possible to prevent injuries of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. Complications such as hemostasis and postoperative lymphorrhea are less

frequently reported in the literature, but are also an urgent problem, as they can cause the development of other conditions that significantly worsen the results of treatment of diffuse toxic goiter. The data presented on the use of new technologies during surgery to achieve hemostasis, such as Harmonic or Ligasure, can significantly reduce the time of surgery. Mention of intraoperative diffuse bleeding is practically not found in the available literature. There are no studies aimed at studying changes in the vasomotor and hemostatic function of the endothelium in preparing patients for surgery for toxic goiter. Many authors for a long time tried to develop predictors of complex thyroidectomy, the scale of the complexity of thyroidectomy. Convincing data that could be used in practice has not been obtained. An analysis of the literature data indicates the relevance of complications of toxic goiter and the constant search for new methods of surgical and drug prevention of complications. Reducing the frequency of complications is an important task of modern surgery.

Key words: thyrotoxicosis; Graves' disease; thyroidectomy; complications of thyroidectomy; surgical treatment; postoperative hypothyroidism; postoperative laryngeal paresis; postoperative hypoparathyroidism; hemostasis in thyroidectomy.

Эпидемиология. Заболевания щитовидной железы по частоте встречаемости среди патологии органов эндокринной системы занимают второе место после сахарного диабета, причем в эндемичных районах достигают 50% от общего количества эндокринопатий [8,10]. Диффузный токсический зоб (Болезнь Грейвса-Базедова) – аутоиммунное заболевание, возникающее в результате выработки стимулирующих антител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), которые равномерно атакуют ткань щитовидной железы, вызывая хроническую гиперпродукцию ее гормонов, результатом чего являются симптомы тиреотоксикоза. Патологические состояния, относящиеся к формам осложненного тиреотоксикоза – фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, надпочечниковая недостаточность, периодический паралич, токсический гепатит, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, хакексия и пр.

По оценкам ВОЗ в России более миллиона больных имеют патологические изменения в щитовидной железе в виде ее увеличения и/или дисфункции различной степени выраженности [3,10]. Такой высокий уровень заболеваемости можно объяснить не только техногенными кагастрофами, изменением характера питания за счёт недостатка потребления йодосодержащих продуктов, но и неэффективностью государственной системы профилактики зоба и йододефицитных состояний. При этом существуют исследования, демонстрирующие обратную картину: значительное увеличение потребления йода в районах йододефицита может провоцировать манифестацию диффузного токсического зоба у предрасположенных лиц. Австралийские ученые выявили рост распространенности диффузного токсического зоба с 5 до 25,8% на фоне йодной профилактики, при этом развитие тиреотоксикоза вследствие автономных узлов, напротив, уменьшилось с 12,5 до 3,9% [54]. Так, в Китае благодаря этому государство было вынуждено снизить уровень йодирования соли [12]. Особенно тяжело ощущаются последствия тиреотоксикоза: затрагивая процессы метаболизма, он вызывает поражения, часто необратимые, во многих системах организма (сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, репродуктивной и др.).

Мета-анализ европейских исследований показал, что средний показатель распространенности среди мужчин и женщин составляет 0,75%, а показатель заболеваемости – 51 на 100 000 человек в год [42]. По результатам исследования, проведенного датскими учеными (йододефицитный регион), распространенность болезни Грейвса – 38,9%. В Исландии болезнь Грейвса обуславливает 84,4% всех случаев тиреотоксикоза. В США и Англии частота новых случаев болезни Грейвса колеблется от 30 до 200 случаев на 100 000 населения в год [43]. По данным эпидемиологических исследований распространённость тиреотоксикоза в России составляет 18,4 случаев на 100 000 населения. Частота впервые выявленного тиреотоксикоза среди женщин составляет 0,5%, заболеваемость – 0,08% женщин в год. В исследовании NHANES III, (1988-1994, США) [59], манифестный тиреотоксикоз был диагностирован у 0,5%, а субклинический – в 0,8% от общей популяции в возрасте от 12

до 80 лет. К одной из наиболее часто встречаемых причин тиреотоксикоза (80%) относится болезнь Грейвса-Базедова – диффузный токсический зоб (ДТЗ) [4], причем среди женщин данное заболевание распространено в 10-20 раз чаще, чем среди мужчин [7]. Пик заболеваемости затрагивает население трудоспособного возраста (30-50 лет), что имеет социально-экономическое значение, хотя дебют диффузного токсического зоба возможен и в более позднем возрасте [7,17].

Место тиреоидэктомии в лечении диффузного токсического зоба.

В 1848 году Диффенбах охарактеризовал операцию на щитовидной железе как «одно из самых неблагодарных, самых опасных начинаний, которое, если не полностью запрещено, по крайней мере, должно быть ограничено». Вскоре после этого Гросс (1866) отметил, что «ни один разумный человек не будет... пытаться искоренить зоб щитовидной железы... каждый его шаг будет сопровождаться трудностями, и каждый удар его ножа сопровождается потоком крови и ударей будет для него, если его жертвы живут достаточно долго, чтобы позволить ему закончить свою ужасную бойню...». В начале 1900-х годов Эмиль Теодор Кохер был первым, кто использовал точную хирургическую технику и тщательный гемостаз, чтобы снизить смертность до 0,5% при более чем 5000 тиреоидэктомий [34].

Наблюдаемый рост количества операций на щитовидной железе является следствием как увеличения количества больных, страдающих тиреоидными заболеваниями, так и большей эффективности тиреоидэктомии при данных состояниях. Поэтому вопросы диагностики, определения тактики лечения, периоперационного ведения таких пациентов при диффузном токсическом зобе в настоящее время представляют собой актуальную проблему, поскольку отсутствует комплексный подход к коррекции данного состояния, особенно у пациентов старших возрастных групп. При осложненных формах тиреотоксикоза его осложнения лечатся как изолированные патологии, не учитывается участие тиреоидных гормонов в патогенезе этих состояний для целенаправленного воздействия на те или иные отклонения в системе гомеостаза в каждом конкретном случае. Не изучена возможная коррекция патогенетических звеньев при тиреотоксикозе еще задолго до развития осложнений. У части больных после операции не происходит обратного развития осложнений, возникших при тиреотоксикозе. Это приводит к снижению качества жизни и субъективной удовлетворенности от выполненного хирургического вмешательства.

В неосложненных случаях тиреостатики представляют собой лечение первой линии в большинстве стран за пределами США, особенно в Европе и Японии [22], а также в Азии, Океании и Латинской Америке [25]. На настоящем этапе радикальное лечение диффузного токсического зоба представлено 2 способами: оперативным путем либо путем радиойодтерапии. Радиоактивный йод применяют при диффузном токсическом зобе более 60 лет. Лечение радиоактивным йодом в абсолютном большинстве случаев используется в качестве терапии первой линии в США и странах Западной Европы [25], хотя в последние годы наблюдается рост использования тиреостатиков [23]. В странах Европы расширяются по-

казания для проведения радиойодтерапии. Напротив, в Японии подобный подход к лечению встречается нечасто, вероятно, в результате трагических событий во время Второй мировой войны, повлекших тяжелые последствия радиации. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют, что несмотря на высокую эффективность радиойодтерапии, в 17-20% случаев после лечения развивается рецидив тиреотоксикоза [26,44].

Опрос 2011 года, посвященный изучению моделей клинической практики клиник Северной Америки, которые оказывают помощь пациентам с неосложненной болезнью Грейвса, показал, что менее 1% респондентов предпочитают хирургическое вмешательство [25]. Оперативное лечение широко применяется в России, Японии и странах Восточной Европы. В Южной Корее 10% клиницистов рекомендуют тиреоидэктомию в качестве терапии первой линии [58]. Роль хирургии щитовидной железы в качестве лечения первой линии долгое время была ограничена во всем мире, за исключением России, где ситуация до недавнего времени была противоположной. Отчасти, это обусловлено тем, что долгое время в тиреодологии господствовала школа О.В. Николаева. При предложенной им субтотальной резекции щитовидной железы процент осложнений в виде рецидива тиреотоксикоза по данным различных авторов достигает от 5 до 39% [13,14,33]. Тем не менее, хирургический вариант может быть важен в странах, где средства для введения радиоактивного йода не легко доступны или долгосрочная терапия тиреостатиками слишком дорогостояща [23]. Тиреоидэктомия занимает важное место в лечении диффузного токсического зоба, а в некоторых клинических ситуациях является единственно возможным методом лечения. Поэтому, несмотря на возрастающую доступность радиоактивного йода в нашей стране, частота осложненного тиреотоксикоза в структуре хирургической патологии остается стабильно высокой и помощь таким пациентам оказывается в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению тиреотоксикоза 2014 года оперативное лечение показано при загрудинном расположении зоба, диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом, отказе пациента от радиойодтерапии [18]. Некоторые зарубежные авторы рекомендуют расширять показания к хирургическому лечению, так как это наиболее быстрый способ избавления от тиреотоксикоза. Тиреоидэктомия предпочтительна в таких ситуациях, как: большой зоб с симптоматической компрессией или без нее; непереносимость, неэффективность или рецидив после лечения тиреостатиками (по литературным данным частота рецидива колеблется от 35% до 80% случаев [27]); противопоказания к применению радиоактивного йода; документированные или подозреваемые злокачественные новообразования щитовидной железы; один или несколько крупных узлов щитовидной железы; сосуществующая активная офтальмопатия Грейвса средней и тяжелой степени; заболевания печени; молодой возраст; планирование женщиной беременности в течение 6 месяцев; пациенты с периодическим параличом; сосуществующий первичный гиперпаратиреоз, требующий хирургического вмешательства [55,56]. Пациентам с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном показано выполнение тиреоидэктомии [18].

Часто больные, перенесшие тиреоидэктомию, в послеоперационном периоде сообщают о повышении массы тела. Отмечено, что масса тела пациента продолжает увеличиваться, несмотря на получаемую им заместительную терапию L-тироксином. Предполагается существование еще нераспознанного фактора, ассоциированного с прибавкой массы тела у пациентов, получающих заместительную гормональную терапию, а также

до конца не исследовано влияние на массу тела самой тиреоидэктомии. Постменопауза обуславливает повышенный риск прибавки массы тела [35]. Помимо указанных аспектов, авторы выделяют еще одну проблему, связанную с ухудшением общего самочувствия и психического статуса пациентов после оперативного вмешательства. После тиреоидэктомии некоторые авторы указывают на развитие некомпенсируемого гипотиреоза у ряда больных, «несмотря на многократные коррекции заместительной гормонотерапии», что вызывает типичную клинику гипотиреоза (сердечно-сосудистые нарушения, гиперхолестеринемия, бесплодие и пр.). У данной группы пациентов выявляются патологическая прибавка массы тела, ухудшение эмоционального состояния в виде нарастания тревоги и длительной депрессии [6]. Данное исследование демонстрирует результаты, противоречащие мировой статистике. Доказано, что качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-тироксином, несущественно отличается от такового для лиц без гипотиреоза. Подтверждением служит популяционное исследование Peterson K. с соавт., которое продолжалось в течение 12 лет (с 1968-69 по 1980-81 годы) и включало 1462 женщин среднего возраста, получавших заместительную терапию препаратами L-тироксина по поводу гипотиреоза. Проведено анкетирование, в котором оценивались риск возникновения инфаркта миокарда, сахарного диабета, инсульта, рака и смерти от любой причины, а также качество жизни. В результате исследования было продемонстрировано, что продолжительность и качество жизни, а также риск развития основных заболеваний, определяющих эти показатели, не отличались у женщин с гипотиреозом, получавших терапию препаратами L-тироксина и в контрольной группе (n = 968) [50]. Полученные материалы и задают направление развитию современной тиреодологии. В.В. Фадеев и соавт. [16] обозначают гипотиреоз целью хирургического лечения, аргументируя тем, что гипотиреоз был серьезным послеоперационным осложнением в эру отсутствия препаратов левотироксина, но достижения фармакологии полностью решили проблему компенсации гипотиреоза, создав точно дозированные синтетические препараты тиреоидных гормонов. Зарубежные сообщества эндокринных хирургов также рекомендуют в качестве цели оперативного лечения достигать стойкого гипотиреоза, которого можно добиться только тиреоидэктомией, поскольку риск, который несет с собой рецидив тиреотоксикоза (особенно повторное оперативное вмешательство), несоизмерим с тем дискомфортом, который обусловлен необходимостью однократного ежедневного приема L-тироксина. Очевидно, результаты исследования М.В. Гудиевой и соавт. [6] в виде неудачи лечения послеоперационного гипотиреоза можно объяснить низкой комплаентностью пациентов (несоблюдением пациентом рекомендаций по приему препарата). Терапия L-тироксином при гипотиреозе справедливо считается «золотым стандартом» и нет оснований подвергать этот факт сомнению.

Хирургические осложнения при лечении диффузного токсического зоба и современные методы их профилактики.

Тщательное периоперационное ведение необходимо для оптимизации результатов хирургического лечения. Перед выполнением тиреоидэктомии необходима нормализация гормонального статуса, приведение пациента в эутиреоидное состояние (нормальный уровень свободного трийодтиронина и свободного тироксина) на фоне терапии тиреостатиками, чтобы избежать риска тиреотоксического криза во время операции. В федеральных клинических рекомендациях указано о включении плазмафереза или плазммерунга (назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β-блокаторами) в случаях, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антигипотиреидные препараты,

агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии [18]. Американские авторы указывают, помимо назначения йодида калия и β -блокаторов, на применение глюкокортикоидов и потенциально холестирамина в предоперационном периоде [56].

Наиболее обсуждаемыми осложнениями тиреоидэктомии во всем мире остаются послеоперационный гипопаратиреоз и парез гортани. Меньше внимания уделяется интра- и послеоперационным кровотечениям, которые в свою очередь могут стать причиной довольно грозных осложнений, ведущих к увеличению заболеваемости и смертности. Естественно, этот аспект также интересует тех пациентов, кто решается на хирургическое лечение и должен осознавать все риски предстоящей операции.

По данным некоторых авторов выявление послеоперационного транзиторного гипопаратиреоза при тиреоидэктомии не превышает 3,1% [8,19,38], а стойкого гипопаратиреоза – 1,6% [47]. Авторы отмечают, что тиреоидэктомия при диффузном токсическом зобе сопряжена с наибольшим риском развития гипопаратиреоза, так как по причине аутоиммунной агрессии обнаруживают выраженные сращения между капсулой железы и паратиреоидными железами [20,31,36]. Это приводит к их травматизации во время этапа мобилизации, повреждению питающих сосудов, кровоизлиянию, к случайному удалению паратиреоидных желез. Также у пациентов с тиреотоксикозом отмечается активная послеоперационная остеоабсорбция кальция [11]. Послеоперационная коррекция заключается в лекарственной заместительной терапии препаратами кальция и витамина D с последующей коррекцией их дозы вплоть до полной отмены.

В ряде исследований частота повреждений возвратного гортанного нерва варьирует от 0,2 до 15% [38,47]. Визуализация возвратного гортанного нерва считается золотым стандартом для предотвращения его интраоперационного повреждения. Введение интраоперационного нейромониторинга позволило более внимательно следить за функциональностью возвратного гортанного нерва. Прерывистый нейромониторинг может выявлять нарушение работы нерва только после возникновения повреждения нерва, что является существенным недостатком метода [27,40]. Недавнее внедрение непрерывного интраоперационного нейромониторинга, по-видимому, представляет собой значительный шаг вперед, потенциально позволяющий хирургу реагировать до того, как возвратный гортанный нерв будет необратимо поврежден. Несмотря на это, Pisanu A. и соавт. представили обзор с метаанализом, не выявившим статистически значимых различий в частоте паралича возвратного гортанного нерва при использовании интраоперационного нейромониторинга и прямой визуализации во время тиреоидэктомии [52]. Это может говорить о дифференцированном применении данной технологии, например, при обнаружении факторов риска развития послеоперационного пареза гортани. Лечение описанного осложнения зависит от выраженности нарушения функции голосовых связок и включает консервативную терапию, назначенную совместно с оториноларингологом и физиотерапевтом, направленную на восстановление нервной проводимости по возвратным гортанным нервам.

Менее освещенной, но не менее важной, проблемой в хирургии щитовидной железы являются гемостаз и послеоперационная лимфорея. Частота послеоперационных кровотечений по данным литературы колеблется от 0,1 до 9,0 % [9,15]. Щитовидная железа у пациентов с болезнью Грейвса обильно васкуляризирована, и тиреоидэктомия может быть связана с более высокой частотой кровотечений по сравнению с операциями при другой патологии. Повышает опасность кровотечения, особенно послеоперационного, усиление фибринолитической активности крови у больных зобом. Ситуацию

осложняет «теснота» операционного поля, хрупкость сосудов, отсутствие клапанов в венах. Иногда при загрудинном расположении зоба осложняет операцию повышенное давление в венах шеи. В некоторых случаях создает угрозу послеоперационного кровотечения низкое венозное давление, связанное с присасывающим действием грудной клетки. Интраоперационное кровотечение окрашивает ткани и затемняет важные структуры, что увеличивает риск повреждения других анатомических образований. Осложнения включают гематомы, которые могут вызвать нарушение проходимости дыхательных путей и удушье, серомы, рецидивирующую ишемию/дисфункцию гортанного нерва, инфекцию и гипопаратиреоз. Все это может привести к увеличению времени восстановления и пребывания в больнице [37]. Таким образом, существует необходимость уменьшения интраоперационной кровопотери. Причем надо учитывать, что речь идет не только о кровотечениях из достаточно крупных сосудов, устранимых путем элементарной перевязки сосуда, но и о чрезмерной диффузной кровоточивости, характерной для диффузного токсического зоба, которая также может приводить к послеоперационным осложнениям, но причины ее развития и возможные методы коррекции в литературе описаны недостаточно.

Описаны результаты применения усовершенствованных методов профилактики послеоперационных кровотечений при операциях на щитовидной железе. Для уменьшения лимфореи целесообразно перевязывать каждый, даже самый мелкий, сосуд, в том числе сосуды кожи и подкожной мышцы шеи. На достаточном расстоянии от возвратного гортанного нерва для целей гемостаза используется простая диатермокоагуляция, а если лечебное учреждение может себе позволить, то и технологии LigaSure или Harmonic. Согласно проведенным мета-анализам гармонический скальпель и LigaSure сократили время операции по сравнению с обычным гемостазом, при использовании гармонического скальпеля продолжительность операции самая короткая [41,45].

С целью предупреждения интраоперационного кровотечения, уменьшения уровня послеоперационной экссудации, подкожных гематом шеи и верхней части грудной клетки О.Ф. Безруков говорит об использовании препарата транексамовой кислоты (транексат). По механизму действия препарат относится к группе антифибринолитиков, но помимо этого препятствует образованию кининов и других активных пептидов, принимающих участие в аллергических и воспалительных реакциях. Следовательно, оказывает дополнительный противовоспалительный эффект. Обычно рекомендуется использовать транексамовую кислоту за 30 минут до операции в дозе 500 мг внутривенно. Спустя 8 часов после первого введения, повторно внутривенно вводят 500 мг препарата [1].

Рационально с точки зрения уменьшения отечного синдрома в области оперативного вмешательства назначение внутривенного введения препарата «L-лизинаэсцинат 0,1%» 5-10 мл [5]. Первое введение проводится на операционном столе во время наркоза для улучшения венозного кровотока, нарушившегося после укладывания больного с запрокинутой головой на операционный стол. Затем препарат вводится ежедневно путём внутривенных инъекций: 1-е сутки – дважды, а затем 1 раз в сутки по 1 ампуле (5 мл) в течение 5 дней, капельно, предварительно растворив его в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат вводят ежедневно в течение 4-5 дней.

В раннем послеоперационном периоде заявлено о местном использовании препарата «Лиотон-гель» для наружного применения. Препарат оказывает антитромботическое действие, а также антиэкссудативный и умеренный противовоспалительный эффект [1]. С первого послеоперационного дня 3-5 см геля 3-4 раза в сутки наносят в область раны и осторожно втирают в кожу.

Было показано, что гипертонический тест из 0,5 мл 1,0% раствора Мезатона, выполненного до окончания операции, а также уменьшение объема ложа с удаленной железой с использованием оригинальной фасциотрахеопексии позволил снизить частоту кровотечений в щитовидной железе с 0,36% на 2750 операций в 2005-2007 годах до 0,16% на 826 хирургических процедур в период 2008-2010 годов [15].

В мета-анализе G. Polychronidis и соавт. не было доказано, что общее использование местных гемостатических средств при операциях на щитовидной железе снижает частоту клинически значимых кровотечений [53].

В 1925 году была описана компрессия интра-тиреоидных кровеносных сосудов после терапии раствором Люголя. Возможно это объясняется тем, что первые тиреостатики были внедрены в клиническую практику для лечения синдрома тиреотоксикоза только в 40-е годы прошлого столетия, поэтому все оперативные вмешательства до этого момента выполнялись на фоне декомпенсированного тиреотоксикоза. Итальянские исследователи также заявляют о введении в течение короткого периода до операции раствора калия йодида или раствора Люголя, не только чтобы уменьшить выброс гормонов щитовидной железы, но и улучшить сосудистую функцию щитовидной железы в целях снижения интраоперационной кровопотери. В прошлом короткий курс использовался для контроля гипертиреоза у пациентов (эффект Вольфа-Чайкова) и уменьшения вероятности и тяжести интраоперационного или послеоперационного тиреотоксического криза. В настоящее время итальянскими учеными выдвигается, на наш взгляд, спорное обоснование использования раствора Люголя в предоперационном периоде в целях снижения васкуляризации и рыхлости щитовидной железы, что облегчает тиреоидэктомию [51]. В то же время такой вариант подготовки больного к операции общепринят при непереносимости тиреостатиков.

Выполнение операций у больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы показывает, что увеличение сроков консервативного лечения при показаниях к операции в значительной степени затрудняет технику ее выполнения. Это обусловлено развитием спаечного процесса между паренхимой щитовидной железы и окружающими ее органами и тканями, что особенно наглядно прослеживается у пациентов с диффузным токсическим зобом [2].

В литературе обсуждается роль факторов, выявленных до операции, в качестве предикторов сложной тиреоидэктомии и их влияния на частоту возникновения осложнений. Так, в 2014 году Schneider и соавт. [57] предложили шкалу сложности тиреоидэктомии (TDS), основанную на послеоперационной оценке четырех параметров (васкуляризация, рыхлость, фиброз и размер железы), чтобы предсказать возможные трудности во время операции. После анализа данных они обнаружили, что повышенная васкуляризация щитовидной железы больше связана с гипертиреозом, так же как и с наличием тиреоидита, который влияет на развитие паренхиматозного фиброза. Авторы пришли к выводу, что высокие баллы были связаны с более длительным временем операции и более высоким риском осложнений.

Впоследствии Mok и соавт. [46] сравнили переменные, используемые для TDS, с патологическими особенностями населения и подчеркнули, что пациенты с гипертиреозом, высоким уровнем тиреоглобулина и

антителами против тиреоглобулина показали более высокий общий балл, поэтому имели повышенный риск осложнений.

Kwak и соавт. [39] в 2017 году предложили послеоперационную оценку, определяющую продолжительность операции как фактор сложной тиреоидэктомии. Хотя они продемонстрировали, что молодой возраст и мужской пол являются прогностическими факторами трудной тиреоидэктомии с точки зрения времени операции, частота осложнений статистически не выше в группе потенциально трудных тиреоидэктомий. Результаты сопоставимы с результатами предыдущих исследований, в которых сообщалось, что более высокий ИМТ можно считать прогностическим фактором более продолжительного времени операции и более выраженной болезненности [24]; другие авторы предположили, что окружность шеи, а не ИМТ, может коррелировать с продолжительностью операции как предиктор сложности [28].

В исследовании D'OraziV и соавт. прогностические факторы сложной тиреоидэктомии, не влияли на частоту осложнений, в отличие от предыдущих исследований [30]. Даже анализ данных о продолжительности госпитализации не показал статистической корреляции.

Имеются убедительные доказательства того, что большая продолжительность операции коррелирует с повышенной сложностью хирургического вмешательства. Тем не менее, подтверждено многочисленными доказательствами в литературе, что тотальная тиреоидэктомия, проводимая опытными хирургами с помощью микрохирургической техники под оптическим увеличением, позволяет значительно снизить частоту гипопаратиреоза и поражений возвратного гортанного нерва [29,32,48,49].

Заключение. Анализ современных публикаций, посвященных хирургическому лечению диффузного токсического зоба, свидетельствует о том, что тиреоидэктомия занимает важное место в хирургическом лечении диффузного токсического зоба.

Несмотря на развитие хирургических технологий, сохраняется возможность возникновения интра- и послеоперационных осложнений, которые затрудняют технику операции, особенно при позднем ее выполнении.

Изучение характера взаимосвязи между нарушением параметров гомеостаза, гемостаза и вазомоторной регуляции, патогенетическое обоснование медикаментозной коррекции выявленных нарушений, направленной на снижение частоты послеоперационных осложнений, является информационной нишей и определяет перспективы проведения дальнейших исследований в этом направлении.

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: 16.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безруков О.Ф. Операции на щитовидной железе: задачи и нерешенные проблемы // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015. №1. С.74-75.
2. Белоконев В.И., Старостина А.А., Ковалёва З.В., Селезнёва Е.В. Обоснование подходов к отбору пациентов с заболеваниями щитовидной железы для оперативного лече-

ния // Новости хирургии. 2012. №4. С.17-21.

3. Вон С.А., Ветшев П.С., Новик А.А. Оценка качества жизни больных доброкачественными заболеваниями щитовидной железы, как критерий эффективности хирургического лечения // Вестник Национального медико-хирургического центра. 2009. №4. С.84-87.

4. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Болезнь Грейвса (клиническая лекция) // Эндокринная хирургия. 2013. №1. С.23-33.
5. Грубнік В.В., Тарабрін О.О., Буднюк О.О., та ін. Стан центрального контролю в хворих в положенні для струмектомії. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012. №1. С.9-11.
6. Гудіева М.Б., Дора С.В., Красильникова Е.И., Седов В.М., Волкова А.Р. Отдаленные результаты оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2013. №3. С.53-57.
7. Заривчацкий М.Ф., Денисов С.А., Блинов С.А. и др. Особенности предоперационной подготовки больных с диффузным токсическим зобом // Современные аспекты хирургической эндокринологии. М., 2005. С.144-146.
8. Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Волчанская С.В. и др. Новые подходы к хирургическому лечению заболеваний щитовидной железы // Анналы хирургии. 2002. №6. С.67-70.
9. Куликовский В.Ф., Карпачев А.А., Ярош А.Л. и др. Анализ результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной и паращитовидной желез. // Таврический медико-биологический вестник. 2017. №3-2. С.151-156.
10. Кухтенко Ю.В., Косивцов О.А., Михин И.В., Рясков Л.А. Результаты хирургического лечения пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы // Вестник ВолгГМУ. 2015. №6. С.67-71.
11. Меньков А.В., Меликян А.А. Нарушения кальциевого статуса у пациентов после тиреоидэктомии // Таврический медико-биологический вестник. 2019. Т. 22. №1. С.69-74.
12. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2015. №1. С.12-21.
13. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. СПб.: ИПК «Вести», 2009.
14. Романчишен А.Ф., Яковлев П.Н. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом // Международный эндокринологический журнал. 2009. №6. С.68-71.
15. Романчишен А.Ф. Ургентные хирургические вмешательства при заболеваниях щитовидной железы и осложнениях раннего послеоперационного периода // Педиатр. 2013. №4. С.103-115.
16. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза // Медицинский совет. 2013. №4. С.76-81.
17. Фархутдинова Л.М., Бруй А.Л. Возрастные особенности диффузного токсического зоба. Случай из практики // Архив внутренней медицины. 2015. №3. С.40-44.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым/многочузловым зобом. М., 2014.
19. Харнас С.С., Ипполитов Л.И., Мамаева С.К. Отдаленные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы XVI Российского симпозиума с международным участием по хирургической эндокринологии, 18-20 сентября, 2007. Саранск, 2007. С.255-256.
20. Шулушко А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е. и др. Риск гипокальциемии после операций на щитовидной железе // Хирургия. 2015. №11. С.35-40. DOI:10.17116/hirurgia20151135-40
21. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P.1073-1077.
22. Bartalena L., Burch H.B., Burman K.D., et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // Clin Endocrinol (Oxf). 2016. Vol. 84. P.115-120.
23. Bartalena L., Chiovato L., Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any) // Journal of Endocrinological Investigation. 2016. Vol. 39. P.1105-1114.
24. Buerba R., Roman S.A., Sosa J.A. Thyroidectomy and parathyroidectomy in patients with high body mass index are safe overall: analysis of 26,864 patients // Surgery. 2011. Vol. 150. P.950-958.
25. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P.4549-4558.
26. Cardoso Lu., Rodrigues D., Silva M., et al. Predictive factors of outcomes in radioiodine treatment for Graves' disease // Endocrine Abstracts. 2016. P.41.
27. Chiang F.Y., Lu I.C., Kuo W.R., et al. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery – the application of intraoperative neuromonitoring // Surgery. 2008. Vol. 43. P.743-749.
28. Consorti F., Milazzo F., Notarangelo M., et al. Factors influencing the length of the incision and the operating time for total thyroidectomy // BMC Surg. 2012. Vol. 31. P.12-15.
29. D'Orazi V., Ortensi A. Use of optical magnification and microsurgical technique in general surgery // Australas Med J. 2017. Vol. 10. P.989-992.
30. D'Orazi V., Sacconi A., Trombetta S., et al. May predictors of difficulty in thyroid surgery increase the incidence of complications? Prospective study with the proposal of a preoperative score // BMC Surg. 2019. Vol. 18. P.116.
31. Edafe O., Antakia R., Laskar N., et al. Systematic review and metaanalysis of predictors of postthyroidectomy hypocalcaemia // Br. J. Surg. 2014. Vol. 101. P.307-320.
32. Gambardella C., Polistena A., Sanguinetti A., et al. Unintentional recurrent laryngeal nerve injuries following thyroidectomy: is it the surgeon who pays the bill? // Int J Surg. 2017. Vol. 41. P.55-59.
33. Gibelin H., Sierra M., Mothes D., et al. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients // World J. Surg. 2004. Vol. 28. P.1079-1082.
34. Hannan S.A. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery // Int J Surg. 2006. Vol. . P.187-191.
35. Jonklaas J., Nsouli-Maktabi H. Weight changes in euthyroid patients undergoing thyroidectomy // Thyroid. 2011. Vol. 21. P.1343-1351.
36. Kakava K., Tournis S., Papadakis G., et al. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review // In Vivo. 2016. Vol. 30. №3. P.171-179.
37. Khadra H., Bakeer M., Hauch A., et al. Hemostatic agent use in thyroid surgery: a meta-analysis. Gland Surg. 2018. №7. P.34-41.
38. Ku C.F., Lo C.Y., Chan W.F. Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves // ANZ J. Surg. 2005. Vol. 75. P.528-531.
39. Kwak H.Y., Dionigi G., Liu X., et al. Predictive factors for longer operative times for thyroidectomy // Asian J Surg. 2017. Vol. 40. P.139-144.
40. Lombardi C.P., Carnassale G., Damiani G., et al. The final countdown: Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis // Surgery. 2016. Vol. 160. P.1693-1706.
41. Luo Y., Li X., Dong J., Sun W. A comparison of surgical outcomes and complications between hemostatic devices for thyroid surgery: a network meta-analysis // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017. Vol. 3. P.1269-1278.
42. Madariaga A.G., Palacios S.S., Guillén Grima F., Galofré J. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a metaanalysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P.923-931.
43. Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K., et al. Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype // J Clin Endocrinol Metab. 2006. Vol. 12. P.4873-4880.
44. Manohar K., Mittal B.R., Bhoil A., et al. Factors Predicting Treatment Failure in Patients Treated with Iodine-131 for Graves' Disease // World J Nucl Med. 2013. Vol. 2. P.57-60.
45. Materazzi G., Ambrosini C.E., Fregoli L., et al. Prevention and management of bleeding in thyroid surgery // Gland Surg. 2017. Vol. 5. P.510-515.
46. Mok V.M., Oltmann S.C., Chen H., et al. Identifying predictors of a difficult thyroidectomy // J Surg Res. 2014. Vol. 190. P.157-163.
47. Nart A., Uslu A., Aykas A. Total thyroidectomy for the treatment of recurrent graves' disease with ophthalmopathy // As. J. Surg. 2008. Vol. 3. P.115-118.
48. Ortensi A., Panunzi A., Trombetta S., et al. Advancement of thyroid surgery video recording: a comparison between two full HD head mounted video cameras // Int J Surg. 2017. Vol. 41. P.65-69.
49. Pata G., Casella C., Mittempergher F., et al. Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy // Am Surg. 2010. Vol. 76. P.1345-50.
50. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L., et al. Morbidity, mortality, and quality of life for patients treated with levothyroxine

// Arch Intern Med. 1990. Vol. 150. P.2077-2081.

51. Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease // Gland surgery. 2017. Vol. 6. P.476-481.

52. Pisanu A., Porceddu G., Podda M., et al. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy // J Surg Res. 2014. Vol. 188. P.152-161.

53. Polychronidis G., Hüttner F.J., Contin P., et al. Network meta-analysis of topical haemostatic agents in thyroid surgery // Br J Surg. 2018. Vol. 12. P.1573-1582.

54. Riccabona G., Ladurner D., Steiner E. Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter // World Journal of Surgery. 1983. Vol. 7. P.195-200.

55. Rosato L., De Crea C., Bellantone R., et al. Diagnostic,

therapeutic and health-care management of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB) // J Endocrinol Invest. 2016. Vol. 39. P.939-953.

56. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // Thyroid. 2016. Vol. 26. P.1343-1421.

57. Schneider D.F., Mazeh H., Oltmann S.C., et al. Novel thyroidectomy difficulty scale correlates with operative times // World J Surg. 2014. Vol. 38. P.1984-1989.

58. Taylor P.N., et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. Vol. 14. P.301-316.

59. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). 1988-94.

REFERENCES

1. Bezrukov O.F. Surgery of thyroid gland: objects and unsolved problems // Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2015. №1. P.74-75. (in Russian)

2. Belokonev V.I., Starostina A.A., Kovaleva Z.V., Selezneva E.V. Substantiation of approaches to the selection of patients with thyroid diseases for the operation // Novosti Khirurgii. 2012. №4. P.17-22. (in Russian)

3. Von S.A., Vetshev P.S., Novik A.A., Znamensky A.A. Evaluation of quality of life of patients with benign illness of thyroid as an efficiency criterion of surgical treatment // Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra. 2009. №4. P.84-87. (in Russian)

4. Vanushko V.E., Fadeev V.V. Graves' disease (clinical lecture) // Endokrinnaya khirurgiya. 2013. №1. P.23-33. (in Russian)

5. Grubnik V.V., Tarabrin O.O., Budnyuk O.O., et al. The condition of the central contravers in patients in the position for strumectomy // Klinichna endokrynolohiya ta endokrynnakhirurhiya. 2012. №1. P.9-11. (in Ukrainian)

6. Gudieva M.B., Dora S., Krasil'nikova E.I., et al. Long-term results of surgical treatment of the patients with Graves disease (toxic goiter) // Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.P. Pavlova. 2013. №3. P.53-57. (in Russian)

8. Zarivchatskiy M.F., Denisov S.A., Blinov S.A. Features of preoperative preparation of patients with diffuse toxic goiter // Modern aspects of surgical endocrinology. Moscow, 2005. P.144-146. (in Russian)

8. Ivanov Yu.V., Soloviev N.A., Volchanskaya S.V., et al. New approaches to surgical treatment of thyroid diseases // Annaly Khirurgii. 2002. №6. P.67-70. (in Russian)

9. Kulikovskiy V.F., Karpachev A.A., Yarosh A.L., et al. Analysis of the results of surgical treatment of thyroid and parathyroid diseases // Tavricheskii Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2017. №3-2. P.151-156. (in Russian)

10. Kukhtenko Yu.V., Kosivtsov O.A., Mikhin I.V., Ryaskov L.A. Outcomes of surgery in patients with thyroid disease // Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta. 2015. №6. P.67-71. (in Russian)

11. Menkov A.V., Melikyan A.A. Violations of calcium status in patients after thyroidectomy // Tavricheskii Mediko-Biologicheskii Vestnik. 2019. Vol. 22. №1. P.69-74. (in Russian)

12. Platonova N.M. Iodine deficiency: current status // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. 2015. №1. P.12-21. (in Russian)

13. Romanchishen A.F. Khirurgiya shchitovidnoy i okoloshchitovidny khzhelez. Saint Petersburg: IPK «Vesti», 2009. (in Russian)

14. Romanchishen A.F., Yakovlev P.N. The immediate and long-term results of surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter // Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal. 2009. №6. P.68-71. (in Russian)

15. Romanchishen A.F., Romanchishen F.A., Karpatskiy I.V., Vabalayte K.V. Urgent surgery for thyroid diseases and complications of early postoperative period // Pediatr. 2013. №4. P.103-115. (in Russian)

16. Fadeev V.V. Modern principles for the diagnosis and treatment of hypothyroidism // Meditsinskiy sovet. 2013. №4. P.76-81. (in Russian)

17. Farkhutdinova L.M., Bruy A.L. Age features of diffus et oxic goiter. Case report. // Arkhiv vnutrenney meditsiny. 2015.

№3. P.40-44. (in Russian)

18. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (diffuse toxic goiter, Graves-Bazedov disease), nodular/multinodular goiter. Moscow. 2014. (in Russian)

19. Kharnas S.S., Ippolitov L.I., Mamaev S.K. Long-term results of surgical treatment of diffuse toxic goiter // Modern aspects of surgical endocrinology. Saransk. 2007. P.255-256. (in Russian)

20. Shulutko A.M., Semikov V.I., Gryaznov S.E., et al. Risk of hypocalcemia after thyroid surgery // Khirurgiya. 2015. Vol. 11. P.35-40. DOI: 10.17116/hirurgia20151135-40 (in Russian)

21. Alexander E.K., Larsen P.R. High dose 131I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P.1073-1077.

22. Bartalena L., Burch H.B., Burman K.D., et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // Clin Endocrinol (Oxf). 2016. Vol. 84. P.115-120.

23. Bartalena L., Chiovato L., Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves disease: frequently asked questions and answers (if any) // Journal of Endocrinological Investigation. 2016. Vol. 39. P.1105-1114.

24. Buerba R., Roman S.A., Sosa J.A. Thyroidectomy and parathyroidectomy in patients with high body mass index are safe overall: analysis of 26,864 patients // Surgery. 2011. Vol. 150. P.950-958.

25. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P.4549-4558.

26. Cardoso Lu., Rodrigues D., Silva M., et al. Predictive factors of outcomes in radioiodine treatment for Graves' disease // Endocrine Abstracts. 2016. P.41.

27. Chiang F.Y., Lu I.C., Kuo W.R., et al. The mechanism of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery – the application of intraoperative neuromonitoring // Surgery. 2008. Vol. 43. P.743-749.

28. Consorti F., Milazzo F., Notarangelo M., et al. Factors influencing the length of the incision and the operating time for total thyroidectomy // BMC Surg. 2012. Vol. 31. P.12-15.

29. D'Orazi V., Ortensi A. Use of optical magnification and microsurgical technique in general surgery // Australas Med J. 2017. Vol. 10. P.989-992.

30. D'Orazi V., Sacconi A., Trombetta S., et al. May predictors of difficulty in thyroid surgery increase the incidence of complications? Prospective study with the proposal of a preoperative score // BMC Surg. 2019. Vol. 18. P.116.

31. Edefe O., Antakia R., Laskar N., et al. Systematic review and metaanalysis of predictors of postthyroidectomy hypocalcaemia // Br. J. Surg. 2014. Vol. 101. P.307-320.

32. Gambardella C., Polistena A., Sanguinetti A., et al. Unintentional recurrent laryngeal nerve injuries following thyroidectomy: is it the surgeon who pays the bill? // Int J Surg. 2017. Vol. 41. P.55-59.

33. Gibelin H., Sierra M., Mothes D., et al. Risk factors for recurrent nodular goiter after thyroidectomy for benign disease: case-control study of 244 patients // World J. Surg. 2004. Vol. 28. P.1079-1082.

34. Hannan S.A. The magnificent seven: a history of modern thyroid surgery // Int J Surg. 2006. Vol. . P.187-191.

35. Jonklaas J., Nsouli-Maktabi H. Weight changes in euthyroid patients undergoing thyroidectomy // Thyroid. 2011. Vol. 21.

P.1343-1351.

36. *Kakava K., Tournis S., Papadakis G., et al.* Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review // *In Vivo*. 2016. Vol. 30. №3. P.171-179.

37. *Khadra H., Bakeer M., Hauch A., et al.* Hemostatic agent use in thyroid surgery: a meta-analysis. *Gland Surg*. 2018. №7. P.34-41.

38. *Ku C.F., Lo C.Y., Chan W.F.* Total thyroidectomy replaces subtotal thyroidectomy as the preferred surgical treatment for Graves // *ANZ J. Surg*. 2005. Vol. 75. P.528-531.

39. *Kwak H.Y., Dionigi G., Liu X., et al.* Predictive factors for longer operative times for thyroidectomy // *Asian J Surg*. 2017. Vol. 40. P.139-144.

40. *Lombardi C.P., Carnassale G., Damiani G., et al.* The final countdown: Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis // *Surgery*. 2016. Vol. 160. P.1693-1706.

41. *Luo Y., Li X., Dong J., Sun W.* A comparison of surgical outcomes and complications between hemostatic devices for thyroid surgery: a network meta-analysis // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017. Vol. 3. P.1269-1278.

42. *Madariaga A.G., Palacios S.S., Guillén Grima F., Galofré J.* The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014. Vol. 99. P.923-931.

43. *Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K., et al.* Influences of age, gender, smoking and family history on autoimmune thyroid disease phenotype // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. Vol. 12. P.4873-4880.

44. *Manohar K., Mittal B.R., Bhoil A., et al.* Factors Predicting Treatment Failure in Patients Treated with Iodine-131 for Graves' Disease // *World J Nucl Med*. 2013. Vol. 2. P.57-60.

45. *Materazzi G., Ambrosini C.E., Fregoli L., et al.* Prevention and management of bleeding in thyroid surgery // *Gland Surg*. 2017. Vol. 5. P.510-515.

46. *Mok V.M., Oltmann S.C., Chen H., et al.* Identifying predictors of a difficult thyroidectomy // *J Surg Res*. 2014. Vol. 190. P.157-163.

47. *Nart A., Uslu A., Aykas A.* Total thyroidectomy for the treatment of recurrent graves' disease with ophthalmopathy // *As.*

J. Surg. 2008. Vol. 3. P.115-118.

48. *Ortensi A., Panunzi A., Trombetta S., et al.* Advancement of thyroid surgery video recording: a comparison between two full HD head mounted video cameras // *Int J Surg*. 2017. Vol. 41. P.65-69.

49. *Pata G., Casella C., Mittempergher F., et al.* Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy // *Am Surg*. 2010. Vol. 76. P.1345-50.

50. *Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L., et al.* Morbidity, mortality, and quality of life for patients treated with levothyroxine // *Arch Intern Med*. 1990. Vol. 150. P.2077-2081.

51. *Piantanida E.* Preoperative management in patients with Graves' disease // *Gland surgery*. 2017. Vol. 6. P.476-481.

52. *Pisanu A., Porceddu G., Podda M., et al.* Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy // *J Surg Res*. 2014. Vol. 188. P.152-161.

53. *Polychronidis G., Hüttner F.J., Contin P., et al.* Network meta-analysis of topical haemostatic agents in thyroid surgery // *Br J Surg*. 2018. Vol. 12. P.1573-1582.

54. *Riccabona G., Ladurner D., Steiner E.* Changes in thyroid surgery during iodine prophylaxis of endemic goiter // *World Journal of Surgery*. 1983. Vol. 7. P.195-200.

55. *Rosato L., De Crea C., Bellantone R., et al.* Diagnostic, therapeutic and health-care management of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB) // *J Endocrinol Invest*. 2016. Vol. 39. P.939-953.

56. *Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al.* American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis // *Thyroid*. 2016. Vol. 26. P.1343-1421.

57. *Schneider D.F., Mazeh H., Oltmann S.C., et al.* Novel thyroidectomy difficulty scale correlates with operative times // *World J Surg*. 2014. Vol. 38. P.1984-1989.

58. *Taylor P.N., et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2018. Vol. 14. P.301-316.

59. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). 1988-94.

Информация об авторах:

Лебедева Дарья Владимировна – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: daria_lebe@mail.ru) ORCID orcid.org/0000-0001-7388-1679; **Ильичева Елена Алексеевна** – д.м.н., профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 40-78-28; e-mail: lana_isi@mail.ru) ORCID orcid.org/0000-0002-2081-8665; **Григорьев Евгений Георгиевич** – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, научный руководитель ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 407809; e-mail: egg@iokb.ru) ORCID orcid.org/0000-0002-5082-7028

Information About the Authors:

Lebedeva Daria Vladimirovna – postgraduate student of the Department of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education Irkutsk State Medical University (664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya St., 1; e-mail: daria_lebe@mail.ru) ORCID orcid.org/0000-0001-7388-1679; **Ilyicheva Elena Alekseyevna** – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Thoracic Surgeon at the Thoracic Surgical Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 40-78-28; e-mail: lana_isi@mail.ru) ORCID orcid.org/0000-0002-2081-8665; **Grigoryev Evgeny Georgievich** – Corresponding Member RAS, supervisor of the Federal State Budgetary Scientific Institution Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, head. Department of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Establishment of Higher Education Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, 1 Bortsov Revolyutsii St.; tel. (3952) 407809; e-mail: egg@iokb.ru) ORCID orcid.org/0000-0002-5082-7028

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© БЕРЕЗИНА О.В., ПОСПЕЛОВА Т.И., ХАЛЬЗОВ К.В. – 2019
УДК: 616-006.444-07-08

DOI: 10.34673/ismu.2020.98.45.006

АССОЦИАЦИЯ «НУЛЕВЫХ» ГЕНОТИПОВ *GSTM1* И *GSTT1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ

Березина О.В.^{1,2}, Поспелова Т.И.^{1,2}, Хальзов К.В.³

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

²Городская клиническая больница №2, Новосибирск, Россия; ³Министерство здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск, Россия)

Резюме.

Введение. «Нулевые» генотипы глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (*GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0*) приводят к снижению экспрессии генов и значительному уменьшению ферментативной активности, и могут опосредовать предрасположенность к неходжкинским злокачественным лимфомам (НХЗЛ).

Цель исследования: определить роль «нулевых» генотипов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в формировании риска развития диффузной В-крупноклеточной, диффузной В-мелкоклеточной (фенотип В-ХЛЛ) лимфом и фолликулярной лимфомы (grade 1 и 2).

Материалы и методы. Обследованы 88 пациентов (42 мужчины и 46 женщин; средний возраст 52,6±12,5 года) с диагнозом НХЗЛ, из них у 56 (63,6%) больных была верифицирована агрессивная НХЗЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунобластный вариант, у 32 пациентов – индолентные НХЗЛ: диффузная В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) – 17 (19,3%), и фолликулярная лимфома grade 1 и grade 2 – 15 (17,1%) больных. Контрольная группа состояла из 177 жителей г. Новосибирска, средний возраст – 31,0±12,02 года. Выявление делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с интеркалирующим флюоресцентным красителем SYBR GreenI и анализом кривых плавления.

Результаты. В настоящем исследовании была изучена связь с риском развития отдельных вариантов НХЗЛ: диффузной В-крупноклеточной лимфомы, диффузной В-мелкоклеточной (В-ХЛЛ) лимфомы и фолликулярной лимфомы grade 1 и grade 2. Обнаружена ассоциация делеции в гене *GSTM1* с повышением риска развития фолликулярной лимфомы (OR = 3,06, С.И. [1.01-9,32], p < 0,039).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что гены метаболизма ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* могут играть роль в патогенезе определенных вариантов НХЗЛ.

Ключевые слова: лимфома; ДВККЛ; В-ХЛЛ; фолликулярная лимфома; *GSTM1*; *GSTT1*; гены метаболизма ксенобиотиков; полиморфизм.

ASSOCIATION OF *GSTM1* AND *GSTT1* NULL GENOTYPES WITH RISK OF NON-HODGKIN MALIGNANT LYMPHOMA

Berezina O.V.^{1,2}, Pospelova T.I.^{1,2}, Halzov K.V.^{1,3}

(¹Novosibirsk State Medical University, ²Municipal Clinical Hospital №2, Novosibirsk,

³Ministry of health of Novosibirsk region)

Summary.

The null genotypes of glutathione S-transferases M1 and T1 (*GSTM1 0/0* and *GSTT1 0/0*) lead to a decrease in gene expression and a significant decrease in enzymatic activity, and can mediate a susceptibility to non-Hodgkin malignant lymphomas (NHL).

Aim: to determine the role of the “null” genotypes of glutathione-S-transferases M1 and T1 in creating a risk of developing diffuse B-large cell, diffuse B-small cell (B-CLL phenotype) lymphomas and follicular lymphoma (grade 1 and 2).

Methods. 88 patients (42 men and 46 women; average age 52,6±12,5 years) with a diagnosis of NHL were examined, of which 56 people (63,6%) were verified aggressive NHL – diffuse B-large cell lymphoma, immunoblastic variant, in 32 patients, indolent NHL: diffuse B-small cell lymphoma (B-CLL phenotype) – 17 (19,3%) patients, and follicular lymphoma grade 1 and grade 2 – 15 (17,1%) patients. The control group consisted of 177 residents of Novosibirsk, the average age was 31,0±12,02 years. The deletions in the *GSTM1* and *GSTT1* genes were detected by the method of real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) with intercalating fluorescent dye SYBR GreenI and analysis of melting curves.

Results. In the present study we investigated the connection with risks of development of individual variants of NHL: diffuse B-large cell lymphoma, diffuse B-small cell (B-CLL) lymphoma and follicular lymphoma grade 1 and grade 2. It was revealed the association of *GSTM1 0/0* with an increased risk of follicular lymphoma (OR = 3.06, C.I. [1.01–9.32], p < 0.039).

Conclusion. This data indicate that the xenobiotic metabolizing gene *GSTM1* and *GSTT1* may play a role in the pathogenesis of certain variants of NHL.

Key words: lymphoma; DBCCL; B-CLL; follicular lymphoma; *GSTM1*; *GSTT1*; xenobiotic metabolizing gene; polymorphism.

Опухолевые заболевания системы крови (гемобластозы), такие как острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы, являются ведущими причинами заболеваемости и смертности от онкологической патологии во всем мире [3;13;18]. Несмотря на большой прогресс в ранней диагностике и фармакологическом

лечении за последние несколько десятилетий, число новых случаев гематологических неоплазий и связанных с ними смертей продолжает увеличиваться, что является одной из основных угроз для общественного здравоохранения [10]. На сегодняшний день точная причина гемобластозов неясна, хотя химические, радиационные

воздействия и вирусные инфекции были идентифицированы как потенциальные патогенные факторы для возникновения опухолевых заболеваний крови [11;16]. Тот факт, что существуют большие межиндивидуальные различия восприимчивости к возникновению опухолей у тех, кто подвергался воздействию вышеупомянутых канцерогенных факторов, позволяет предположить, что имеет большое значение генетическая предрасположенность.

Ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, играют важную роль в биотрансформации потенциальных канцерогенов. Глутатион-S-трансферазы (GST) являются ферментами второй фазы биотрансформации ксенобиотиков – фазы нейтрализации и осуществляют инактивацию экзогенных и эндогенных соединений, тем самым защищая клетки от окислительного стресса и связанного с ним повреждения ДНК [19].

В настоящее время идентифицированы несколько классов глутатион-S-трансфераз, из которых классы μ (мю) (GSTM) и θ (тета) (GSTT) являются наиболее широко изученными [24]. Глутатион-S-трансферазы состоят из ряда изоэнзимов с широкой субстратной специфичностью, и, следовательно, уровень экспрессии отдельных GST является решающим фактором в определении чувствительности клеток к широкому спектру токсичных химических веществ. Кроме этого, полиморфизм генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы, определяет межиндивидуальные различия в ответах не только на ксенобиотики, но также и на химиотерапевтические препараты у онкологических пациентов [17].

Исследования показали, что «нулевые» аллели полиморфных локусов *GSTM1* (*GSTM1 0/0*) и *GSTT1* (*GSTT1 0/0*), возникшие в результате делеции, приводят к снижению экспрессии генов и значительному уменьшению ферментативной активности [14;20]. Следовательно, биологически обосновано, что эти полиморфизмы могут служить генетическими маркерами злокачественных новообразований. Ассоциации между полиморфизмами GST и различными вариантами гемобластозов интенсивно изучаются. Было выполнено несколько мета-анализов, объединяющих данные по влиянию «нулевых» аллелей *GSTM1* и *GSTT1* на предрасположенность к развитию гематологических неоплазий, которые включали в себя выборку российских пациентов, но это были пациенты с острыми лейкозами [9;15;22]. Исследования, посвященные изучению роли глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в возникновении неходжкинских злокачественных лимфом, в российской популяции не представлены.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), диффузная В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) (ДВМКЛ) и фолликулярная лимфома grade 1 и grade 2 (ФЛ) являются одними из наиболее распространенных вариантов НХЗЛ. Субстратом ДВККЛ являются низкодифференцированные клетки, что обуславливает агрессивное течение заболевания, субстратом ДВМКЛ и ФЛ – зрелые и созревающие клетки, в связи с чем данные лимфомы имеют индолентное течение. Различные молекулярные события на этапе образования и прогрессии опухоли приводят к нарушению дифференцировки, пролиферации, апоптоза в клетках и формированию определенного опухолевого клона. При этом полиморфные локусы GST также могут играть роль на этапе селекции опухолевых клеток, и их вклад в лимфогенез может быть разным при отдельных вариантах НХЗЛ, поэтому важно исследовать полиморфизмы в однородных подгруппах.

В связи с вышесказанным была поставлена цель исследования: определить роль «нулевых» генотипов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в формировании риска развития диффузной В-крупноклеточной, диффузной В-мелкоклеточной (фенотип В-ХЛЛ) лимфом и фолликулярной лимфомы (grade 1 и 2).

Материалы и методы

Выборки. Группу обследованных составили 88 пациентов (42 мужчины и 46 женщин; средний возраст $52,6 \pm 12,5$ года) гематологического отделения Городской клинической больницы №2 г. Новосибирска (заведующая гематологическим отделением – к.м.н. И.Н. Нечунаева) с диагнозом неходжкинской злокачественной лимфомы. Из них у 56 (63,6%) больных была верифицирована агрессивная НХЗЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома, иммунобластный вариант, у 32 пациентов – индолентные НХЗЛ: диффузная В-мелкоклеточная лимфома (фенотип В-ХЛЛ) – 17 (19,3%) больных и фолликулярная лимфома grade 1 и grade 2 – 15 (17,1%). Диагностика и лечение НХЗЛ проводилось согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [5]. Верификация варианта НХЗЛ осуществлялась согласно классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ 2016 года [21].

Контрольная группа состояла из 177 жителей г. Новосибирска, средний возраст – $31,0 \pm 12,02$ года.

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

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

ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Выявление делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR GreenI и анализом кривых плавления. Праймеры для ПЦР были выбраны внутри области делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1* таким образом, чтобы обеспечивалось отсутствие синтеза соответствующего продукта ПЦР при анализе образцов ДНК с *GSTM1 0/0* или *GSTT1 0/0* соответственно. Для того чтобы отличить наличие гомозиготной делеции в генах *GSTT1* и *GSTM1* от отсутствия ДНК матрицы или ингибирования реакции ПЦР, в амплификационную смесь вводили праймеры для амплификации короткого легкоплавкого А/Т-богатого фрагмента ДНК (LTM – low temperature melting). Последовательности праймеров и условия проведения реакций изложены в [4].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA, версия 6.0. Частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфных локусов в выборке больных НХЗЛ сравнивали с таковыми в контрольной группе. Значимость различий оценивалась с помощью критерия χ^2 . В случае, если абсолютные частоты более 20% признаков в группе не превышали 5, использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Соответствие контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга проверяли с помощью критерия χ^2 (<https://ihg.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%. При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m).

Результаты и обсуждение

«Нулевые» аллели *GSTM1* и *GSTT1* достаточно широко распространены в человеческих популяциях. Число людей, гомозиготных по этим аллелям – генотипы *GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0* – составляет среди европейцев 40-60% и 15-30%, негроидов – 27-35% и 22-29%, монголоидов – 32-53% и 38-58% соответственно [4]. Высокая представленность мутантного аллеля в попу-

лляции позволяет проводить исследования и на небольших выборках.

В настоящем исследовании были определены частоты встречаемости генотипов и их сочетаний *GSTM1* и *GSTT1* у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами и у лиц контрольной группы. В выборке относительно здоровых жителей г. Новосибирска частота *GSTM1* 0/0 составила 39,5%, *GSTT1* 0/0 – 27%, распределение частот встречаемости генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга.

Частоты «нулевого» генотипа *GSTT1* и двойного «нулевого» генотипа (*GSTM1* 0/0/*GSTT1* 0/0) статистически значимо не отличались между группой контроля и пациентами с диффузной В-крупноклеточной, диффузной-В-мелкоклеточной и фолликулярной лимфомами (табл. 1), что свидетельствует об отсутствии ассоциации между данными полиморфными локусами с риском развития указанных вариантов НХЗЛ.

Носительство *GSTM1* 0/0 не влияет на риск развития агрессивной ДВККЛ, но ассоциировано с предрасположенностью к возникновению медленно прогрессирующих вариантов заболевания, а именно фолликулярных лимфом grade 1 и grade 2. У пациентов с фолликулярными лимфомами частота *GSTM1* 0/0 составила 10/15 (67%), что почти в 2 раза чаще, чем в группах больных ДВККЛ и контроле (табл. 1). «Нулевой» генотип *GSTM1* увеличивает риск развития фолликулярной

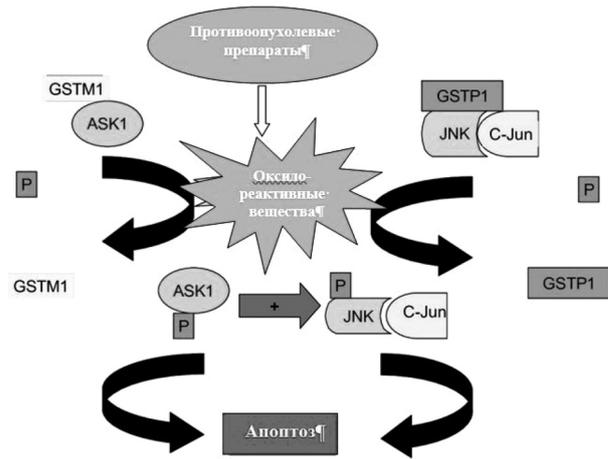


Рис. 1. (адаптировано из [12]) Действие *GSTM1* и *GSTP1* на пути апоптоза: ASK1, JNK – сигнальные киназы, P – атом фосфора, *GSTM1* и *GSTP1* – глутатион-S-трансферазы M1 и P1.

комплекс диссоциирует, высвобождая ферменты для ASK1-фосфорилирования и сигнализируя об апоптозе (рис. 1). У носителей «нулевого» генотипа *GSTM1* вследствие низкой активности фермента нарушается процесс конъюгации с глутатионом и образование комплекса с ASK1-киназой, что необходимо для ингибирования этого пути апоптоза [12].

Таблица 1

Частота генотипов генов метаболизма ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* в группе пациентов с НХЗЛ и контрольной группе. Ассоциация исследуемых полиморфизмов с риском развития НХЗЛ

	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ)					
Генотипы	<i>GSTM1</i> +	<i>GSTM1</i> 0/0	<i>GSTT1</i> +	<i>GSTT1</i> 0/0	<i>GSTM1</i> 0/0/ <i>GSTT1</i> 0/0
Контроль (177)	107 (60,5)	70 (39,5)	129 (73)	48 (27)	22 (12,5)
Пациенты (56)	38 (68)	18 (32)	38 (68)	18 (32)	8 (14)
OR	1.38	0.72	1.38	0.72	1.17
CI	0.73-2.56	0.39-1.38	0.73-2.56	0.39-1.38	0.52-2.84
p	0.40	0.40	0.40	0.40	0.89
Диффузная В-мелкоклеточная лимфома (ДВМКЛ)					
Генотипы	<i>GSTM1</i> +	<i>GSTM1</i> 0/0	<i>GSTT1</i> +	<i>GSTT1</i> 0/0	<i>GSTM1</i> 0/0/ <i>GSTT1</i> 0/0
Контроль (177)	107 (60,5)	70 (39,5)	129 (73)	48 (27)	22 (12,5)
Пациенты (17)	8 (47)	9 (53)	14 (82)	3 (18)	-
OR	0.58	1.72	3,05	0.33	-
CI	0.22-1.55	0.63-4.51	0.81-9.07	0.11-1.23	-
p	0.42	0.42	0.13	0.13	-
Фолликулярная лимфома (ФЛ)					
Генотипы	<i>GSTM1</i> +	<i>GSTM1</i> 0/0	<i>GSTT1</i> +	<i>GSTT1</i> 0/0	<i>GSTM1</i> 0/0/ <i>GSTT1</i> 0/0
Контроль (177)	107 (60,5)	70 (39,5)	129 (73)	48 (27)	22 (12,5)
Пациенты (15)	5 (33)	10 (67)	11 (73)	4 (27)	4 (27)
OR	3.06	0.33	1.80	0.56	256
CI	1.01-9.32	0.11-1.0	0.54-5.19	0.19-1.85	0.83-8.77
p	0.039	0.039	0.48	0.48	0.25

Примечание: *n – абсолютное число пациентов.

лимфомы grade 1 и grade 2 в 3 раза (OR = 3,06, С.І. [1.01-9,32], p<0,039), тогда как нормальный генотип *GSTM1* обладает протективным эффектом. В то же время ассоциации с риском развития другого варианта индолентных НХЗЛ – диффузной В-мелкоклеточной лимфомой (фенотип В-ХЛЛ) – не обнаружено. Выявленные различия демонстрируют молекулярную гетерогенность НХЗЛ, связанную не только с соматическими мутациями в опухолевых клетках, но и с врожденными полиморфизмами генов.

Делеция в гене *GSTM1* приводит к значительному снижению активности фермента *GSTM1*, который участвует в метаболизме большого количества ксенобиотиков. Ферменты, кодируемые геном *GSTM1*, катализируют конъюгацию электрофильных соединений и свободных радикалов с глутатионом и ингибируют апоптоз посредством ASK1-киназы. Такое ингибирование происходит, когда ферментные комплексы *GSTM1*/ASK1 связаны между собой. В присутствии высоких концентраций оксидоактивных веществ этот

Длительная персистенция активных метаболитов с мутагенными и канцерогенными свойствами увеличивает число мутаций, вызывающих такие изменения ДНК, которые в дальнейшем не поддаются репарации, что может приводить к озлокачествлению клетки [8;23]. В том числе, может возрастать частота мутаций в гене апоптоза p53 у носителей *GSTM1* 0/0, что было показано для ряда неоплазий [6; 7]. Нарушение функции p53 в результате точечных мутаций, делеций, образования комплекса с другим клеточным регулятором или изменение внутриклеточной локализации приводит к утрате супрессивных свойств и стимулирует опухолевый процесс. Фолликулярные лимфомы grade 1 и grade 2 относятся к зрелоклеточным НХЗЛ, характеризующимся индолентным течением. Для данной группы лимфом нарушения процессов апоптоза являются ключевыми в патогенезе [1]. Частота мутаций в гене p53 у пациентов с лимфомами меньше по сравнению с солидными неоплазиями, но в то же время при фолликулярных лимфомах – несколько больше по сравнению с другими вариантами НХЗЛ, в частности ДВККЛ, и возрастает до 16% [2]. Вышесказанное может объяснять большую частоту «нулевого» генотипа *GSTM1* именно у пациентов с фолликулярной лимфомой.

В мета-анализе Bin Q. et al., 2012, который включал в себя пациентов с НХЗЛ, в объединенной выборке не было отмечено ассоциации «нулевого» генотипа *GSTM1* с риском развития лимфом, а *GSTT1* 0/0 повышает риск развития НХЗЛ [9]. В мета-анализе Li M. et al., 2018 для обоих полиморфных локусов не обнаружено значимой ассоциации с риском развития неходжкинских злокачественных лимфом [15]. Основным недостатком приведенных работ является то, что расчет риска осуществлялся в общей группе НХЗЛ, в то время как неходжкинские злокачественные лимфомы – это гетерогенная группа по морфологическим, молекулярным и генетическим характеристикам. Также наблюдался

большой разброс значений отношения шансов и 95% доверительного интервала между исследованиями, включенными в мета-анализ. Вероятно, такие различия в результатах связаны с влиянием этнических особенностей выборок.

Заключение

Проведенное исследование выявило ассоциацию «нулевого» генотипа *GSTM1* с увеличением риска развития зрелоклеточных фолликулярных лимфом. Влияния полиморфного локуса *GSTT1* на возникновение диффузной В-крупноклеточной, диффузной-В-мелкоклеточной и фолликулярных лимфом не обнаружено. Полиморфный локус *GSTM1* может рассматриваться как потенциальный маркер риска развития НХЗЛ, но необходимо продолжение исследования с дальнейшим увеличением количества выборки паци-

ентов с фолликулярной лимфомой и проведение мета-анализа данных для отдельных вариантов неходжкинских злокачественных лимфом.

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: 18.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М., 2007. 1120 с.
2. Ворopaева Е.Н., Пospelова Т.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Результаты комплексного анализа статуса гена TP53 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61. № 3. С.138-143.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.
4. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15. №3. С.448-461.
5. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Издательство ООО «Буки-Веди», 2016. 324 с.
6. Agodi A., Barchitta M., Cipresso R., Marzagalli R., et al. Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20. №1. P.141-146.
7. Avti P.K., Vaiphei K., Pathak C.M., Khanduja K.L. Involvement of various molecular events in cellular injury induced by smokeless tobacco // Chem. Res. Toxicol. 2010. Vol. 2. №7. P.1163-1174.
8. Bellido M., Capello D., Altés A., et al. Bcl-6 p53 mutations in lymphomas carrying the bcl-2 rearrangement // Haematologica. 2002. Vol. 87. №9. P.908-917.
9. Bin Q., Luo J. Role of polymorphisms of *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review // Leuk Lymphoma. 2013. Vol. 54. №1. P.14-20.
10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68. №6. P.394-424.
11. Chiu B.C., Hou N. Epidemiology and etiology of Non-Podgkin lymphoma // Cancer Treat Res. 2015. Vol. 165. P.394-424.
12. De Óliveria A.L., et al. Chemotherapy and mechanisms of resistance in Breast Cancer // Neoadjuvant Chemotherapy – Current Applications in Clinical Practice. 2012. URL: <https://www.researchgate.net/publication/221923640>
13. Ferlay J., Colombet M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur J Cancer. 2018. Vol. 103. P.356-387.
14. Hollman A., Tchounwou P., Huang H.C. The association between gene-environment interactions and diseases involving the human GST superfamily with SNP variants // Int J Environ Res Public Health. 2016. Vol. 13. №4. P.379.
15. Li M., Zheng M., Chen H., Yu H. Effects of GST variants on the risk odds of hematological malignancy: A meta-analysis // J Cell Biochem. 2018. P.1-11.
16. Mannetje A., De Roos A.J., Boffetta P., et al. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium // Environ Health Perspect. 2016. Vol. 124. №4. P.396-405.
17. Megias-Vericat J.E., Martinez-Cuadron D., Herrero M.J., et al. Pharmacogenetics of Metabolic Genes of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia // Curr Drug Metab. 2018. Vol. 19. №1. P.55-74.
18. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // CA Cancer J Clin. 2019. Vol. 69. №1. P.7-34.
19. Singh S. Cytoprotective and regulatory functions of glutathione S-transferases in cancer cell proliferation and cell death // Cancer Chem other Pharmacol. 2015. Vol. 75. P.1-15.
20. Strange R.C., Spiteri M.A., Ramachandran S., et al. Glutathione-S-transferase family of enzymes // Mutat Res. 2001. Vol. 482. №1-2. P.21-26.
21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101477951>
22. Wang J., Wu D., Sun A. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to leukemia: A meta-analysis // Exp Mol Pathol. 2019. Vol. 108. P.137-142.
23. Wani M.A., Zhu Q., El-Mahdy M., et al. Enhanced sensitivity to anti-benzo(a)pyrene-diol-epoxide DNA damage correlates with decreased global genomic repair attributable to abrogated p53 function in human cells // Cancer Res. 2000. Vol. 60. №8. P.2273-2280.
24. Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery // Trends Pharmacol Sci. 2012. Vol. 33. №12. P.656-668.

REFERENCES

1. Volkova M.A. Clinical Oncohematology. Moscow, 2007. 1120 p. (in Russian)
2. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. The results of a comprehensive analysis of the status of the TP53 gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma // Hematology and Transfusiology. 2016. Vol. 61. №3. P.138-143. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIОI im. P.A. Herzen – a branch of the FSBI “NIIRTS” Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (in Russian)
4. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A., et al. Polymorphism of xenobiotics biotransformation genes *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, probable risk markers of cancer, in populations of indigenous ethnic groups and Russians of Northern Siberia // Vavilov Journal of Genetics and Selection. 2011. Vol. 15. №3. P.448-461. (in Russian)
5. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow: Publishing house LLC “Buki-Vedi”, 2016. 324 p. (in Russian)
6. Agodi A., Barchitta M., Cipresso R., Marzagalli R., et al.

- Distribution of p53, GST, and MTHFR polymorphisms and risk of cervical intraepithelial lesions in sicily // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2010. Vol. 20. №1. P.141-146.
7. Avti P.K., Vaiphei K., Pathak C.M., Khanduja K.L. Involvement of various molecular events in cellular injury induced by smokeless tobacco // *Chem. Res. Toxicol.* 2010. Vol. 2. №7. P.1163-1174.
8. Bellido M., Capello D., Altés A., et al. Bcl-6 p53 mutations in lymphomas carrying the bcl-2 rearrangement // *Haematologica*. 2002. Vol. 87. №9. P.908-917.
9. Bin Q., Luo J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review // *Leuk Lymphoma*. 2013. Vol. 54. №1. P.14-20.
10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018. Vol. 68. №6. P.394-424.
11. Chiu B.C., Hou N. Epidemiology and etiology of Non-Podgkin lymphoma // *Cancer Treat Res*. 2015. Vol. 165. P.394-424.
12. De Oliveria A.L., et al. Chemotherapy and mechanisms of resistance in Breast Cancer // *Neoadjuvant Chemotherapy – Current Applications in Clinical Practice*. 2012. URL: <https://www.researchgate.net/publication/221923640>
13. Ferlay J., Colombet M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // *Eur J Cancer*. 2018. Vol. 103. P.356-387.
14. Hollman A., Tchounwou P., Huang H.C. The association between gene-environment interactions and diseases involving the human GST superfamily with SNP variants // *Int J Environ Res Public Health*. 2016. Vol. 13. №4. P.379.
15. Li M., Zheng M., Chen H., Yu H. Effects of GST variants on the risk odds of hematological malignancy: A meta-analysis // *J Cell Biochem*. 2018. P.1-11.
16. Mannetje A., De Roos A.J., Boffetta P., et al. Occupation and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Its Subtypes: A Pooled Analysis from the InterLymph Consortium // *Environ Health Perspect*. 2016. Vol. 124. №4. P.396-405.
17. Megias-Vericat J.E., Martinez-Cuadron D., Herrero M.J., et al. Pharmacogenetics of Metabolic Genes of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia // *Curr Drug Metab*. 2018. Vol. 19. №1. P.55-74.
18. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin*. 2019. Vol. 69. №1. P.7-34.
19. Singh S. Cytoprotective and regulatory functions of glutathione S-transferases in cancer cell proliferation and cell death // *Cancer Chem other Pharmacol*. 2015. Vol. 75. P.1-15.
20. Strange R.C., Spiteri M.A., Ramachandran S., et al. Glutathione-S-transferase family of enzymes // *Mutat Res*. 2001. Vol. 482. №1-2. P.21-26.
21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues // (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101477951>
22. Wang J., Wu D., Sun A. Effects of GST null genotypes on individual susceptibility to leukemia: A meta-analysis // *Exp Mol Pathol*. 2019. Vol. 108. P.137-142.
23. Wani M.A., Zhu Q., El-Mahdy M., et al. Enhanced sensitivity to anti-benzo(a)pyrene-diol-epoxide DNA damage correlates with decreased global genomic repair attributable to abrogated p53 function in human cells // *Cancer Res*. 2000. Vol. 60. №8. P.2273-2280.
24. Wu B., Dong D. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery // *Trends Pharmacol Sci*. 2012. Vol. 33. №12. P.656-668.

Информация об авторах:

Березина Ольга Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52; тел/факс (383) 279-94-06, SPIN-код: 8681-4310, e-mail: ovber23@gmail.com; Поспелова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 52; тел/факс (383) 222-22-86, SPIN-код: 1004-0283, e-mail: postatgem@mail.ru; Хальзов Константин Васильевич – к.м.н., министр здравоохранения Новосибирской области, 630007, г. Новосибирск, ул. Красный Проспект, 18; тел/факс (383) 238-63-68, AuthorID: 464455, e-mail: zdrav@nso.ru

Information About the Authors:

Berezina Olga V. – MD, PhD (Medicine), assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 52; tel / fax (383) 279-94-06, SPIN-code: 8681-4310, e-mail: ovber23@gmail.com; Pospelova Tatyana I. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, vice-rector for scientific work, head of the department of therapy, hematology and transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 52; tel / fax (383) 222-22-86, SPIN code: 1004-0283, e-mail: postatgem@mail.ru; Halzov Konstantin V. – MD, PhD (Medicine), Minister of Health of the Novosibirsk Region, 630007, Novosibirsk, Krasny Prospekt str., 18; tel / fax (383) 238-63-68, AuthorID: 464455, e-mail: zdrav@nso.ru

**СПОСОБ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ФОСФОЛИПИДНЫХ ЗОН,
ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ**Пивоваров Ю.И.¹, Мухомедзянова С.В.¹, Дмитриева Л.А.^{1,2}¹Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия;²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)**Резюме.**

Цель исследования: апробировать собственный алгоритм обработки хроматограмм фосфолипидов для количественной оценки содержания липидных компонентов в мембране эритроцитов с использованием компьютерной программы «Mathcad 2001 Professional».

Материал и методы. В качестве объекта исследования использованы хроматограммы фосфолипидов (фосфотидилхолина и фосфотидилэтаноламина) мембраны эритроцитов, полученные методом тонкослойной хроматографии. Эритроцитарные мембраны инкубировали в физиологическом растворе и растворе этилметилгидроксипиридина сукцината. Элюирование фосфолипидов проводили одноступенчато вертикальным способом. В качестве индикатора служили пары йода.

Результаты. Представленная программа даёт возможность оценить различные количественные характеристики хроматограмм фосфолипидов. Смысл предлагаемого алгоритма заключается в выделении и записи каждого из хроматографических пятен отдельным файлом в виде квадратной матрицы и объединении их в графическом редакторе Photoshop. После считывания отсканированных образцов из подготовленных файлов с расширением (.pcx) фосфолипидные пятна подвергаются автоматической обработке в математическом пакете «Mathcad-2001 Professional» для определения площади и/или массы липидных компонентов мембраны эритроцитов с учётом интенсивности тёмно-серых оттенков фосфолипидных пятен. Программой предусмотрено выведение результатов обработки хроматографических пятен не только в цифровом, но и в иллюстрированном вариантах.

Заключение. Предлагаемый алгоритм математической обработки хроматограмм может быть успешно применен для количественной оценки содержания липидных компонентов клеточных мембран как в клинических, так и экспериментальных исследованиях.

Ключевые слова: мембраны эритроцитов; липиды; тонкослойная хроматография.

**THE METHOD OF MATHEMATICAL PROCESSING OF PHOSPHOLIPID ZONES OBTAINED
BY THIN LAYER CHROMATOGRAPHY**

Pivovarov Yu.I., Mukhomedzyanova S.V., Dmitrieva L.A.

¹Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology;²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)**Resume.**

Aim: to develop an algorithm for processing phospholipid chromatograms to quantify the content of lipid components in the erythrocyte membrane.

Methods. Chromatograms of phospholipids (phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine) of erythrocyte membranes obtained by thin layer chromatography were used as an object of study. Erythrocyte membranes were incubated in physiological solution and Mexidol solution. Elution of phospholipids was performed in a single-step vertical method. Iodine vapor served as an indicator.

Results. The presented program makes it possible to evaluate various quantitative characteristics of phospholipid chromatograms. The meaning of the proposed algorithm is to select and record each of the chromatographic spots in a separate file in the form of a square matrix and combine them in the Photoshop graphic editor. After reading-in process, scanned samples of phospholipid spots from prepared files with an extension (.pcx) are automatically processed in the Mathcad-2001 Professional mathematical package to determine the area and/or mass of erythrocyte membrane lipid components taking into account the intensity of dark gray phospholipid spots. The program provides for the export of the results of processing of chromatographic spots not only in digital, but also in illustrated forms.

Conclusion. The proposed algorithms for mathematical processing of chromatograms can be used in various aspects of comparative analysis of the content of lipid components of the erythrocyte membrane, both in clinical and experimental studies.

Key words: erythrocyte membrane; lipids; thin layer chromatography.

В последние годы, в связи с активным изучением молекулярных механизмов развития патологических состояний на уровне мембранных образований клеток и их ультраструктур значительно усилился интерес к особенностям биологического функционирования фосфолипидов. В биомембранах липидный компонент, организованный в функционально-активную матрицу, интегрирует внешние влияния и участвует в запуске программ клеточного управления [1,5].

В исследовательской практике одно из ведущих мест в качественном и полуколичественном анализе сложных объектов занимает тонкослойная (планарная) хроматография [4,6]. Для количественной оценки содержания липидных компонентов в хроматографических зонах используют различные методы [2,7]. Наиболее часто определение соединений проводится непосредственно

на пластинке методом визуального сравнения размеров площадей пятен и их окраски с соответствующими параметрами пятен стандартных образцов. Метод денситометрии, позволяющий повысить точность результатов, основан на сканировании хроматограмм в видимом и УФ-свете с помощью хроматографических спектрофотометров – денситометров. Сравнительно новым методом для количественной оценки хроматограмм является метод видеодеденситометрии. Принцип метода заключается во введении изображения хроматограммы в компьютер с помощью видеокамеры или цифровой камеры с последующим сравнением интенсивности пятен стандартных и определяемых соединений. Однако, отсутствие названных приборов не позволяет с достаточно высокой точностью количественно оценить содержание различных липидных компонентов в зонах,

полученных методом тонкослойной хроматографии.

Цель работы: апробировать собственный алгоритм обработки хроматограмм фосфолипидов для количественной оценки содержания липидных компонентов в мембране эритроцитов с использованием компьютерной программы «Mathcad 2001 Professional».

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использованы хроматограммы фосфолипидов (фосфотидилхолина и фосфотидилэтаноламина) мембраны эритроцитов, полученные методом тонкослойной хроматографии. Эритроцитарные мембраны инкубировали в физиологическом растворе и растворе этилметилгидроксипиридина сукцината (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Элюирование фосфолипидов проводили одноступенчато вертикальным способом. В качестве индикатора служили пары йода.

Результаты и обсуждение

Наличие у пользователя системы компьютерной математики «Mathcad 2001 Professional» или других версий с успехом может компенсировать отсутствие названных приборов и позволяет разрабатывать собственные алгоритмы обработки изображений [3]. Эта система математически прозрачна и требует только незначительной подготовки видеоизображения. Она заключается в выделении и записи каждого из хроматографических пятен отдельным файлом, в виде квадратной матрицы ($n = m$), объединении их в графическом редакторе Photoshop и сохранении как самостоятельный файл с расширением .psx. В последующем исследуемые пробы обрабатываются автоматически с учётом некоторой коррекции видеоизображения.

В качестве примера предлагается листинг математической обработки хроматограмм фосфотидилэтаноламина, выделенного из мембран эритроцитов, после их инкубации с физиологическим раствором и раствором этилметилгидроксипиридина сукцината у трёх доноров (рис. 1), а также комментарии к нему. В данном случае элюирование фосфолипида проводилось одноступенчато вертикальным способом. В качестве индикатора служили пары йода.

Листинг. Математическая обработка хроматограмм фосфолипида

1. Определение пути (f) и считывание общего файла хроматограмм – A, (рис. 1a):

```
ORIGIN:= 1      f := "D:\OY\1012.pcx"      A := READ_IMAGE(f)
```

```
n := rows(A)    i := 1..n      j := 1..n      M := submatrix
```

2. Формирование матрицы (Q) с индексами строк и столбцов, исследуемых хроматограмм (при другом количестве хроматографических пятен эта матрица долж-

$$P := \begin{pmatrix} 1 & n + 1 & 2n + 1 & 3n + 1 & 4n + 1 & 5n + 1 \\ n & 2n & 3n & 4n & 5n & 6n \end{pmatrix} \quad Q := P^T$$

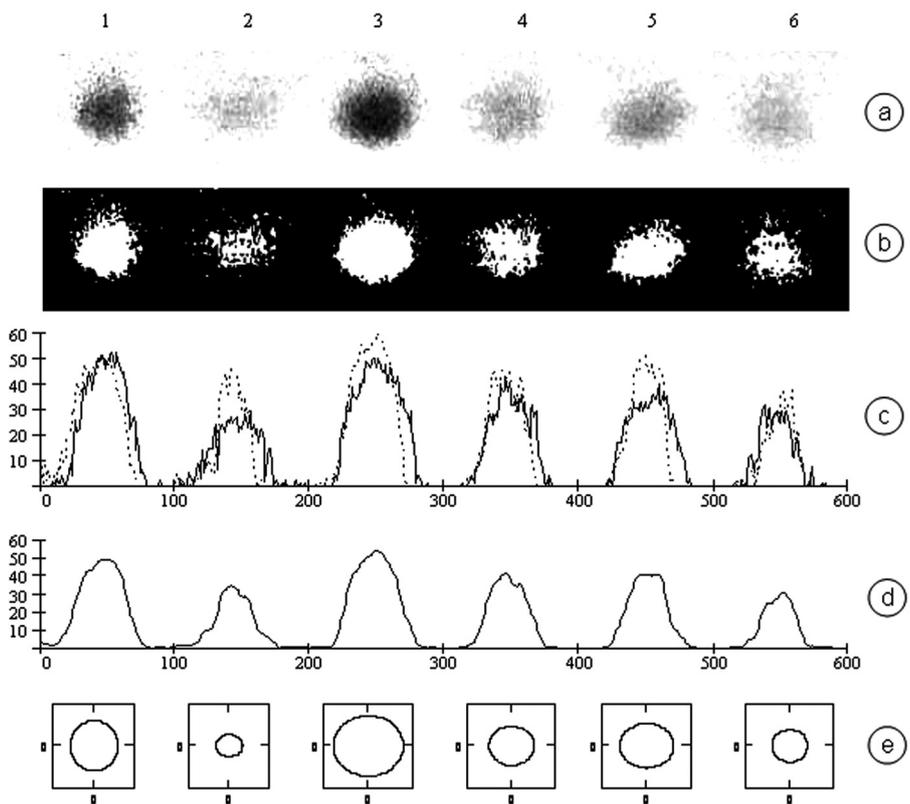


Рис. 1. Нечётные номера пятен фосфолипида – инкубация эритроцитов с физиологическим раствором, чётные – инкубация эритроцитов с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (объяснение в тексте).

на соответствовать их числу):

3. Последовательное выделение исследуемых хроматограмм из общего файла – A с помощью функции submatrix (M):

$$\begin{aligned} Z_1 &:= M(A, 1, n, Q_{1,1}, Q_{1,2}) & Z_2 &:= M(A, 1, n, Q_{2,1}, Q_{2,2}) & Z_3 &:= M(A, 1, n, Q_{3,1}, Q_{3,2}) \\ Z_4 &:= M(A, 1, n, Q_{4,1}, Q_{4,2}) & Z_5 &:= M(A, 1, n, Q_{5,1}, Q_{5,2}) & Z_6 &:= M(A, 1, n, Q_{6,1}, Q_{6,2}) \end{aligned}$$

4. Расчёт среднего числа каждой из матриц $Z_1 - Z_6$ с общим знаменателем – k, величина которого выставлена с учётом выраженности тёмно-серых оттенков фосфолипидных пятен:

$$p := 1..6 \quad k := 1.12 \quad W_p := \text{mean}(Z_p) \div k$$

5. Формирование матриц B1–B6, элементы которых состоят только из максимального кода интенсивности белого цвета – 255 и нулей:

$$\begin{aligned} B_{1,i,j} &:= \left[(Z_1)_{i,j} \leq W_1 \right] \cdot 255 & B_{2,i,j} &:= \left[(Z_2)_{i,j} \leq W_2 \right] \cdot 255 & B_{3,i,j} &:= \left[(Z_3)_{i,j} \leq W_3 \right] \cdot 255 \\ B_{4,i,j} &:= \left[(Z_4)_{i,j} \leq W_4 \right] \cdot 255 & B_{5,i,j} &:= \left[(Z_5)_{i,j} \leq W_5 \right] \cdot 255 & B_{6,i,j} &:= \left[(Z_6)_{i,j} \leq W_6 \right] \cdot 255 \end{aligned}$$

6. Объединение матриц B1–B6 по горизонтали (D), (рис. 1b) и A с D – по вертикали (E):

$$D := \text{augment}(B1, B2, B3, B4, B5, B6) \quad E := \text{stack}(A, D)$$

7. Формирования векторов-тензоров Str и Stb путём суммирования единиц по строкам и столбцам в матрице-тензоре $B_{i,j}$. Раздельное объединение u^p и z^p возвращает соответственно векторы Y (сплошные линии) и X (пунктирные линии) (рис. 1c), а элементы вектора yu содержат усреднённые данные от суммы элементов векторов Y и X:

$$B_{i,j} := (B_{1,j} \ B_{2,j} \ B_{3,j} \ B_{4,j} \ B_{5,j} \ B_{6,j})$$

$$Str_j := \frac{1}{255} \left(\sum_{i=1}^n B_{i,j} \right) \quad Stb_i := \frac{1}{255} \left(\sum_{j=1}^n B_{i,j} \right) \quad u_{i,p} := \left[(Str_{i,1})^{(p)} \right]_1 \quad z_{i,p} := \left[(Stb_{i,1})^{(p)} \right]_1$$

$$Y := stack(u^{(1)}, u^{(2)}, u^{(3)}, u^{(4)}, u^{(5)}, u^{(6)}) \quad X := stack(z^{(1)}, z^{(2)}, z^{(3)}, z^{(4)}, z^{(5)}, z^{(6)}) \quad vy := \frac{Y+X}{2}$$

8. Сглаживание данных вектора – *vy* с помощью регрессии отрезками полиномов образует кривую функции *f(x)*, которая показана на рис. 1d:

фолипида (рис. 1e):

$$Y(t) = b_p \sin(t) \quad X(t) = a_p \cos(t)$$

$$j := 1..6n \quad vx_j := j \quad x_j := j \quad span := 0.03 \quad r := loess(vx,vy,span) \quad f(x) := interp(r,vx,vy,x)$$

Результаты установленной интегральной площади пятен фосфолипида (в усл. ед.):

9. Определение локализации корней по оси *x* (*r1_p* и *r2_p*) в начале и в конце каждого из шести отрезков кривой *f(x)*. Для того чтобы определить эти корни от функции *f(x)* отнимается необходимая величина – *m*, в данном случае *m = 1,0*:

$$S_1 = 1539 \quad S_2 = 702 \quad S_3 = 2101 \quad S_4 = 1215 \quad S_5 = 1472 \quad S_6 = 938$$

$$r1_p := root(f(x) - m, x, Q_{p,1} + 5, Q_{p,2} - \frac{n}{2}) \quad r2_p := root(f(x) - m, x, Q_{p,2} - \frac{n}{2}, Q_{p,2})$$

Коэффициенты пропорциональности:

$$K1 = -0,544 \quad K2 = -0,422 \quad K3 = -0,363$$

10. Вычисление интегральной площади шести пятен фосфолипида (*S_p*), ограниченных кривой подинтегральной функции *f(x)*, осью *x* и заданными пределами интегрирования *r1_p* и *r2_p*:

В случае закрытия вычислительного блока, которое предусмотрено в системе Mathcad, значения *k* и *m* должны быть выведены за его пределы в виде глобальных переменных.

$$S_p := \int_{r1_p}^{r2_p} f(x) dx$$

Кроме того, при необходимости можно изучить количественную характеристику каждой хроматограммы по уровню интенсивности окраски её пятна. Например, на рис. 2а представлена базовая кривая функции *f(x)*, отражающая свойство шестого пятна фосфолипида (*p*), на которой показаны два уровня его дискриминации.

11. Расчёт коэффициентов пропорциональности относительно площади пятен фосфолипида, выявленных при инкубации эритроцитов с физиологическим раствором:

Такая дискриминация определяется элементами вектора – *q*, которые выставляются пользователем произвольно под визуальным контролем в зависимости от характера кривой функции *f(x)*:

$$K1 := \frac{S_2}{S_1} - 1 \quad K2 := \frac{S_4}{S_3} - 1 \quad K3 := \frac{S_6}{S_5} - 1 \quad p := 6 \quad x := Q_{p,1} \cdot Q_{p,2} \quad q := \begin{pmatrix} 6 \\ 26.5 \end{pmatrix}$$

12. Определение модулей каждого из векторов для установления ½ длины осей эллипсов *b* и *a*:

Они, в свою очередь, формируют интервалы *r1_p* и *r2_p* по оси *x*, в рамках которых будет проводиться дискриминация кривой – *x = 525,4–564,6*, нижний уровень дискриминации: *f(r1_p)* (пунктирная линия), а также функцию *u1(x)* (рис. 2b):

$$b := \frac{stack(|u^{(1)}|, |u^{(2)}|, |u^{(3)}|, |u^{(4)}|, |u^{(5)}|, |u^{(6)}|)}{2} \quad a := \frac{stack(|z^{(1)}|, |z^{(2)}|, |z^{(3)}|, |z^{(4)}|, |z^{(5)}|, |z^{(6)}|)}{2}$$

13. Параметрические уравнения, с помощью которых могут иллюстрироваться размеры реконструированных пятен фосфолипида: $r1_p := root(f(x) - q_1, x, Q_{p,1} + 5, Q_{p,2} - \frac{n}{2})$ $r2_p := root(f(x) - q_1, x, Q_{p,2} - \frac{n}{2}, Q_{p,2})$
 $u1(x) := f(x) - f(r1_p)$

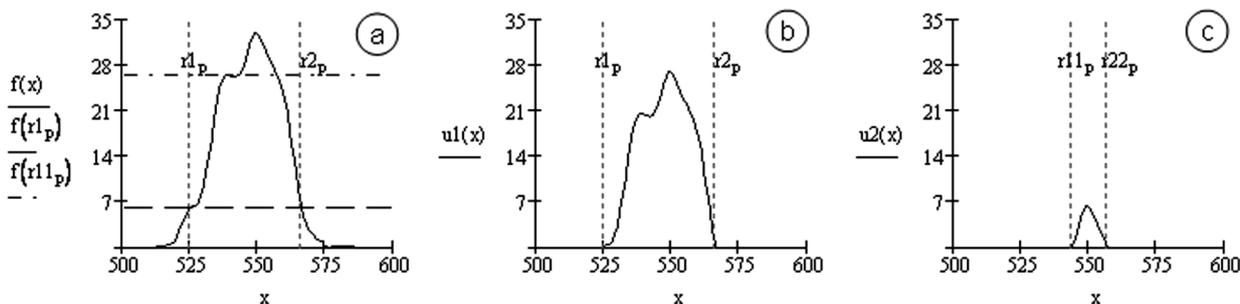


Рис. 2. Базовая кривая функции *f(x)*, отражающая свойство шестого пятна фосфолипида (*p*), на которой показаны два уровня его дискриминации.

Следующий уровень дискриминации кривой функции $f(x)$ определяется $f(r11_p)$, найденными интервалами $r11_p, r22_p$ ($x = 543,7-557$) и функцией $u2(x)$ (рис. 2с). На рис. 2а – пунктирная линия с точкой:

$$r11_p := \text{root}\left(f(x) - q_2, x, Q_{p,1} + 5, Q_{p,2} - \frac{n}{2}\right) \quad r22_p := \text{root}\left(f(x) - q_2, x, Q_{p,2} - \frac{n}{2}, Q_{p,2}\right)$$

$$u2(x) := f(x) - f(r11_p)$$

После чего производится интегральное вычисление площади $S1$ под кривой, показанной на рис. 2с и площади – $S2$, заключённой между дискриминирующими линиями. При расчёте $d2$ и $d1$ можно определить также площадь основания каждого из выделенных по интенсивности пятен фосфолипида:

$$S := \int_{r1_p}^{r2_p} u1(x) dx \quad S = 652.6 \quad S1 := \int_{r11_p}^{r22_p} u2(x) dx \quad S2 := S - S1$$

$$S1 = 46.3 \quad S2 = 606.3$$

$$d2 = r22_p - r11_p \quad S1 = \pi \left(\frac{d2}{2}\right)^2 \quad d1 = r2_p - r1_p \quad S2 = \pi \left(\frac{d1}{2}\right)^2$$

$$S1 = 138.7 \quad S2 = 1332.3$$

Следовательно, при данных уровнях дискриминации по интенсивности окрашивания 6-го пятна фосфолипида определялись количественные характеристики тёмно-серой ($S1$), серой ($S2$) и светло-серой зон пятна. Площадь последней вычисляется разницей между общей площадью пятна (S_0) и S (в данном случае – 285,4 усл. ед.).

В программе не представлена обработка интенсивности пятна стандарта фосфотидэтаноламина, которая необходима для оценки количественного содержания исследуемых фосфолипидов. В этом случае в листинг дополнительно вводится файл стандарта и отдельно вычисляется его площадь аналогичным образом, что и у исследуемых пятен фосфолипида – формула (1), где x_1, x_2 являются интервалами подинтегральной функции $g(x)$.

Поскольку количество фосфолипида в стандарте известно (0,0103 г/мл), после его пересчёта на один микролитр (mass) вычисляется коэффициент с учётом объёма

вносимого стандарта (v). Этот коэффициент умножается на площадь фосфолипидов в исследуемых пробах – формула (2), где $v1$ – объём вносимых проб на хроматографическую пластинку, и определяется количество фосфолипида в изучаемых пробах:

$$\frac{\text{mass}}{S \div v} \cdot \frac{1}{v1} \left(\int_{r1_p}^{r2_p} f(x) dx \right) \quad (2)$$

При этом следует напомнить, что количественные характеристики как стандартного, так и изучаемых проб фосфолипида будет напрямую зависеть от величины переменной k , которую пользователь может выставлять вручную в зависимости от стоящей перед ним задачи.

Если пользователь в качестве количественной характеристики пятен фосфолипида предпочтёт использовать площадь эллипса, то эти расчёты следует проводить с помощью формулы: $S_{элр} = \pi \cdot ar \cdot \beta_{\pi}$. Однако необходимо учитывать тот факт, что показатели площади эллипса будут существенно отличаться от показателей интегральной площади одноимённых пятен, прежде всего потому, что последние являются производной от сглаженных средних величин векторов Y и X (см. 7-й и 8-й программные блоки).

Заключение. Таким образом, предлагаемые алгоритмы математической обработки хроматограмм дают возможность использовать их в различных аспектах сравнительного анализа содержания липидных компонентов мембраны эритроцитов, как в клинических, так и экспериментальных исследованиях.

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: 15.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А., Кляваряйнен Е.И., Илюха В.А. Биомембранология: Учебное пособие. Петрозаводск: Изд-во Кар НЦ РАН, 2006. – 226 с.
2. Джавадов А.К., Зулев Г.С., Клепикова Э.А. Определение классов липидов и подклассов фосфолипидов в биологических материалах методом тонкослойной хроматографии с последующей денситометрией // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. 2016. №1. С.9-14.
3. Кирьянов Д.В. Самоучитель Mathcad 12. СПб.: БХВ-Петербург, 2004. 576 с.
4. Лобаева Т.А. Тонкослойная хроматография липидов, входящих в состав фитопрепаратов на основе жирных растительных масел // Вестник Российского университета Дружбы Народов. Серия: Медицина. 2013. №4. С.20-23.
5. Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Богданова О.В. и др. Липиды биологических мембран в норме и при патологии (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2017. Т. 2. №5-1. С.43-49.
6. Сумина Е.Г., Штыков С.Н., Углонова В.З., Кулакова Н.В. Тонкослойная хроматография. Теоретические основы и практическое применение: Учебное пособие. Изд. 3-е, доп. Саратов, 2012. 128 с.
7. Demchenko A.P. Modern views on the structure and dynamics of biological membranes // Biopolymers and Cell. 2012. Vol. 28. №1. P.24-38.

REFERENCES

1. Boldyrev A.A., Kyayvaryaynen E.I., Ilyukha V.A. Biomembranology: Tutorial. Petrozavodsk: Izd-vo Kar NTs RAN, 2006. 226 p. (in Russian)
2. Dzhavadov A.K., Zulev G.S., Klepikova E.A. Evaluation of classes of lipids and subclasses of phospholipids in biological materials by thin layer chromatography followed by densitometry // *Tekhnologiya i tovarovedenie innovatsionnykh pishchevykh produktov*. 2016. №1. P.9-14. (in Russian)
3. Kir'yanov D.V. Self-instruction manual on Mathcad 12. St. Petersburg: BKhV-Peterburg, 2004. 576 p. (in Russian)
4. Lobaeva T.A. Thin layer chromatography of lipids that make up phytopreparations based on fatty vegetable oils // *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2013. №4. P.20-23. (in Russian)
5. Mukhomedzyanova S.V., Pivovarov Yu.I., Bogdanova O.V., et al. Lipids of biological membranes in health and disease (literature review) // *Acta Biomedica Scientifica*. 2017. Vol. 2. №5-1. P.43-49. (in Russian)
6. Sumina E.G., Shtykov S.N., Uglanova V.Z., Kulakova N.V. Thin layer chromatography. Theoretical Foundations and Practical Application: Tutorial. Saratov, 2012. 128 p. in Russian.
7. Demchenko A.P. Modern views on the structure and dynamics of biological membranes // *Biopolymers and Cell*. 2012. Vol. 28. №1. P.24-38.

Информация об авторах:

Пивоваров Юрий Иванович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», SPIN-код: 7221-7606 (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-50; e-mail: iscst@mail.ru); Мухомедзянова Светлана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-50; e-mail: iscst@mail.ru); Дмитриева Людмила Аркадьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», SPIN-код: 8254-7507 (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3908) 666-94-37; e-mail: viclud2009@mail.ru)

Information about the authors:

Pivovarov Yuriy I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Cellular Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, SPIN-code: 7221-7606 (664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; tel. (3952) 29-03-50; e-mail: iscst@mail.ru); Mukhomedzyanova Svetlana V. – Junior Research Officer at the Laboratory of Cellular Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; tel. (3952) 29-03-50; e-mail: iscst@mail.ru); Dmitrieva Lyudmila A. – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Cellular Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, SPIN-code: 8254-7507 (664003, Russia, Irkutsk, Bortsov Revolyutsii str., 1; tel. (3908) 666-94-37; e-mail: viclud2009@mail.ru)

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© СОЙНОВ И.А., ОМЕЛЬЧЕНКО А.Ю., КЕЙЛЬ И.М., ЛЕЙКЕХМАН А.В., ЧАЩИН О.В., ГАЛСТЯН М.Г., ГОРБАТЫХ Ю.Н., АРХИПОВ А.Н. – 2019
УДК 616.12-007-053.3

DOI: 10.34673/ismu.2020.84.17.008

ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Сойнов И.А., Омельченко А.Ю., Кейль И.М., Лейкехман А.В., Чащин О.В., Галстян М.Г., Горбатов Ю.Н., Архипов А.Н.

(Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина, Новосибирск, Россия)

Резюме.

Цель исследования: продемонстрировать клиническое наблюдение применения гемодинамического лечения новорожденному при синдроме гипоплазии левых отделов сердца.

Материалы и методы. Новорожденному с врожденным пороком сердца, который влияет на нормальный кровоток через сердце и характеризуется критическим недоразвитием левых отделов сердца (синдромом гиперплазии левых отделов сердца), выполнена процедура Norwood. Представлено также наблюдение в межэтапный период и информация о проведении процедуры двунаправленного кавопульмонального анастомоза.

Результаты. Синдром гипоплазии левых отделов сердца составляет 1,4-3,8% среди всех врожденных пороков сердца и 16% среди критических врожденных пороков сердца. Летальность в крупных кардиохирургических центрах в настоящее время не превышает 15%. Однако, летальность среди пациентов с низкой массой тела составляет до 51% после первой стадии паллиативного лечения. В нашем клиническом случае мы описываем ребенка с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и низкой массой тела, а также гемодинамическое лечение (процедуру Norwood, межэтапный период и процедуру двунаправленного кавопульмонального анастомоза).

Заключение. Паллиативная гемодинамическая коррекция у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и низкой массой тела менее может быть выполнена с хорошими ранними и отдаленными результатами.

Ключевые слова: синдром гипоплазии левых отделов сердца; процедура Norwood; двунаправленный кавопульмональный анастомоз.

PALLIATIVE SURGERY OF A PATIENT WITH HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME AND LOW BODY WEIGHT

Soynov I.A., Omelchenko A.Y., Keyl I.M., Leykekhman A.V., Chaschin O.V., Galstyan M.G., Gorbatiikh Y.N., Arhipov A.N.
(Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia)

Summary.

Aim: to demonstrate a clinical observation of the use of hemodynamic treatment in a newborn with hypoplasia syndrome of the left heart.

Methods. A newborn with a congenital heart disease that affects normal blood flow through the heart and is characterized by critical underdevelopment of the left heart (left heart hyperplasia syndrome) underwent the Norwood procedure. It also provides observation during the inter-stage period and information on the procedure of bidirectional cavopulmonary anastomosis.

Results. Hypoplasia syndrome of the left heart is 1.4-3.8% among all congenital heart defects and 16% among critical congenital heart defects. Mortality in large cardiac surgery centers currently does not exceed 15%. However, mortality among patients with low body weight is up to 51% after the first stage of palliative treatment. In our clinical case, we describe a child with hypoplasia of the left heart and low body weight, as well as hemodynamic treatment (Norwood procedure, inter-stage period and bidirectional cavopulmonary anastomosis procedure).

Conclusion. Palliative hemodynamic correction in patients with hypoplasia syndrome of the left heart and low body weight can be performed with good early and long-term results.

Key words: hypoplastic left heart syndrome; Norwood procedure; bidirectional cavopulmonary anastomosis procedure.

За последние 10 лет показатели выживаемости после первого этапа паллиативной коррекции синдрома гипоплазии левых отделов сердца (СГЛС) значительно улучшились, достигая в настоящее время 85-90% в некоторых центрах [2]. Параллельно развитию хирургии новорожденных, развивалась и хирургия детей с низкой массой тела при рождении (<2,5 кг) и недоношенных детей. В настоящее время хирургическое лечение бивентрикулярных пороков сердца у детей с низкой массой тела имеют хорошие результаты [1,2,8]. Ограниченные литературные данные демонстрируют высокие показатели летальности (от 45 до 51% после процедуры Norwood) у пациентов с СГЛС и низкой массой тела [4,6,11,14]. Мы представляем клиническое наблюдение успешного лечения I этапа гемодинамической коррекции (процедура Norwood) пациента с СГЛС и низкой массой тела.

Мальчик 2 суток, массой 2,4 кг поступил в отделение реанимации с инфузией вазопростана (простагландин Е1) 0,1 мкг/кг/мин в тяжелом состоянии. При осмотре ребенка кожные покровы серые с цианотичным оттенком. ЧСС 182 уд. в мин., АД на руках 52/31 мм рт.ст., на ногах 34/22 мм рт.ст. Сатурация 82% на руках и 78% на ногах. Диурез достаточный. По данным газов крови pH-7,35; PO₂ – 61 мм рт.ст.; PCO₂ – 40 мм рт.ст.; лактат – 2,9 ммоль/л. По данным рентгенографии – кардиомегалия с сердечно-лёгочным коэффициентом – 58%. Выполнена ЭХОКГ, по данным которой установлен диагноз синдром гипоплазии левых отделов сердца. Аортальный клапан стенозирован, площадь открытия аортального клапана 0,1 см². Гипоплазированный митральный клапан 0,7 см (z score -3,1). Артериальный проток 7 мм, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – 5 мм, резкая гипоплазия левого желудочка, атрезия митрального и аор-

тального клапанов, показатели сократимости правого (FAC – 45%). По данным МСКТ исследования: восходящая аорта 3 мм (z score -6,3), проксимальная дуга аорты 3 мм (z score -5,7), дистальная дуга аорты 2,5 мм (z score -4,9) в области перешейка аорта сужена до 2 мм (z score -5,7), нисходящая аорта 6 мм (z score 0,66). Был назначен допамин в дозировке 5 мкг/кг/мин для стабилизации состояния ребенка.

На следующие сутки ребенку выполнена процедура Norwood с шунтом Sano. Паллиативная процедура Norwood начиналась со срединной стернотомии и выделения восходящей, дуги и нисходящей аорты. Минимально были выделены брахиоцефальные артерии для предотвращения перекута или перегиба аорты. Канюляция осуществлялась через открытый артериальный проток и правое предсердие, после чего начиналось охлаждение пациента до 24°C. После достижения 24°C выполнялась антеградная кардиоплегия (40 мл/кг Custodiol, Dr. Franz Köhler, Chemie GmbH, Unna, Germany) в корень аорты. Защита головного мозга и внутренних органов осуществлялась с помощью глубокой гипотермической остановки кровообращения. Первым этапом иссекалась межпредсердная перегородка. Основным этапом операции начинали с перевязки и пересечения артериального протока. Затем поперечно пересекали ствол лёгочной артерии на уровне правой лёгочной артерии. Бифуркацию лёгочной артерии ушивали двухрядным обвивным швом. После реконструкции бифуркации на передне-боковой стенке выполнялся разрез, куда вводился дистальный конец шунта Sano протезом из политетрафторэтилена (Gore-Tex, WL Gore & Associates, Inc, Flagstaff, Ariz) 5 мм. Разрез на аорте выполнялся продольно по медиальной стенке, начиная разрез на уровне пересечения проксимальной лёгочной артерии. Разрез продлевался на дугу аорты, перешеек и нисходящую аорту. Ткань протока максимально иссекалась. В проксимальной части лёгочной артерии выполнялся короткий вертикальный разрез напротив нижнего конца разреза восходящей аорты. Восходящая аорта соединялась с лёгочным стволом отдельными узловыми швами, для предупреждения зауживания истока коронарных артерий. Реконструкция дуги выполнялась лоскутом из стенки лёгочного гомографта. Аортальная канюля устанавливалась в восходящую аорту и возобновлялась циркуляция. На параллельном искусственном кровообращении в выходном отделе правого желудочка выполнялся разрез около 5 мм. Выполнялась иссечения миокарда вокруг разреза. Последним этапом формировался проксимальный анастомоз с шунтом Sano и правым желудочком. Время циркуляторного ареста составило 29 мин, время окклюзии аорты – 37 мин. Время искусственного кровообращения 101 мин. В связи с синдромом «тесно среднего стения» пациент был вывезен в палату реанимации с открытой грудной клеткой. Инфузия кардиотоников составила 0,05 мкг/кг/мин адреналина и норадреналина. Грудная клетка была закрыта на 3 сутки. Экстубация пациента на 4 сутки. Инфузия кардиотоников прекращена в течение 5 суток. На 6 сутки ребенок был переведен в отделение. На 14 сутки ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с фракцией выброса правого желудочка (FAC – 62%).

В межэтапном периоде в течение 8 месяцев проводился еженедельный патронаж пациента, где собирались данные о сатурации, весе и питании пациента. Ежемесячно проводился ЭХОКГ-контроль, где оценивалась функция шунта Sano, сократительная способность правого желудочка, регургитацию на трикуспидальном клапане, градиент на уровне перешейка аорты и размеры аорты на разных ее участках (восходящая, дуга, перешеек и нисходящая аорта). В межэтапном периоде мы не наблюдали осложнений (стеноз или тромбоз шунта Sano, рекоарктизация аорты, дисфункции правого желудочка) у пациента.

В 8-месячном возрасте (масса ребенка 7,7 кг) ребенок поступил в клинику для второго этапа гемодинамиче-

ской коррекции (процедура Glenn). Выполнена ЭХОКГ, по данным которой сократительная способность правого желудочка (FAC – 63%), трикуспидальная регургитация I степени, ДМПП 15 мм, шунт Sano 5 мм, восходящая аорта 13 мм (z score 2), дуга аорты 8 мм (z score 0,33), перешеек аорты 8 мм (z score 0,67), градиент на перешейке 8,7 мм рт.ст., нисходящая аорта 7 мм (z score -0,3). Верхняя полая вена 10 мм, правая лёгочная артерия 7 мм (z score 0,9), левая лёгочная артерия 7 мм (z score 1,5). На следующей день выполнена катетеризация сердца, давление в лёгочной артерии составило 15 мм рт.ст. Выполнена операция двунаправленного кавопульмонального анастомоза (процедура Glenn). Рестернотомия по старому шву. Выполнен кардиолиз. Бикавальная канюляция вен (высокая канюляция верхней полой вены канюлей 10 Fr и канюляция нижней полой вены канюлей 14 Fr). Канюляция аорты канюлей 10 Fr. На параллельном искусственном кровообращении у атриокавального устья отсечена верхняя полая вена. Предсердный конец был ушит. Шунт Sano был прошит, лигирован и пересечен. Последним этапом был сформирован кавопульмональный анастомоз. После отключения от искусственного кровообращения давление в кавопульмональном тракте составило 18 мм рт.ст., сатурация 85%. Время искусственного кровообращения составило 25 мин. Инфузия кардиотоников и экстубация пациента в течение 1 суток. На 4 сутки ребенок был переведен в отделение. На 14 сутки ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с сатурацией 84%.

Низкая масса тела при рождении по-прежнему считается фактором риска летального исхода у пациентов с СГЛС. В середине 1990-х годов некоторые авторы показали высокую летальность у пациентов с массой тела менее 3,0 кг после процедуры Norwood [3,5]. В более поздних исследованиях, также было подтверждено, что пациенты с низкой массой тела имеют высокую летальность от 45% до 51% после процедуры Norwood [4,6,14], а общая летальность на всех этапах гемодинамической коррекции составляет 50-63% [6,11]. В настоящее время летальность среди пациентов с низкой массой тела при рождении после процедуры Norwood (на основании Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database) составляет 30% [4].

Даже у новорожденных с низким весом при рождении мы придерживаемся стратегии избегать отсрочки операции. В исследовании Weinstein [14] показано, что попытки уменьшить технический хирургический риск, заставляя этих новорожденных с СГЛС и массой менее 2,5 кг расти до операции, были в основном безуспешными. Мы полагаем, что такой предоперационный период может быть очень сложным и может подвергнуть этих хрупких пациентов к дисбалансу системно-лёгочной перфузии, сосудистого сопротивления, что может привести к дооперационной и послеоперационной летальности. В исследовании Kalfa и соавт. пациенты с гестационным возрастом от 27 до 33 недель и сопутствующими патологиями (гетеротаксический синдром, кишечная атрезия), у которых была проведена процедура Norwood, имели хорошую выживаемость [9], что позволило нам выбрать оптимальный способ коррекции пациента.

На госпитальную летальность у детей с низкой массой тела влияют сопутствующие заболевания, гестационный возраст, масса при рождении (чем меньше масса, тем ниже госпитальная выживаемость), дисфункция правого желудочка, умеренная или тяжелая регургитация на трикуспидальном клапане [5,8,12]. Еще один фактор, который влияет на госпитальную летальность, – тип шунта для лёгочного кровотока. Ойе и соавт. продемонстрировали влияние шунта Sano на лучшую выживаемость детей СГЛС с низкой массой тела [10]. Хотя другие авторы не получили статистической значимости между шунтом Sano и шунтом MBTS для госпитальной летальности, однако была выявлена склонность к статистической разнице у пациентов с шунтом MBTS [6,10].

В нашем исследовании, как и в других, второй этап паллиативной коррекции не сопровождался летальным исходом, что подчеркивает тот факт, что первоначальный низкий вес при рождении не оказывает негативного влияния на последующие этапы гемодинамической коррекции.

Крайне важно отметить, что в нашем случае не было осложнений в межэтапном периоде. По данным Ugonabo и соавт., данный период времени сопряжен с высокой смертностью от 10 до 15%, а в некоторых хирургических клиниках до 25% [13]. Причину смертности детей в «межэтапном периоде» зачастую трудно определить. Однако, возможные причины смерти, которые часто встречаются, описаны в литературе: недостаточность коронарного кровотока (коронарные артерии – это единственные артерии сердца), обструкция дуги аорты (сужение дуги аорты или рекоарктация), стеноз или тромбоз протеза, плохая насосная функция сердца, аритмия, вирусные заболевания и сепсис (заражение крови инфекцией) [13].

Мы считаем, что формирование шунта Sano и использование программы домашнего мониторинга могло нам избежать негативных исходов.

Заключение.

Паллиативная гемодинамическая коррекция у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца и низкой массой тела менее может быть выполнена с хорошими ранними и отдаленными результатами.

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: 29.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Войтов А.В., Омельченко А.Ю., Сойнов И.А. и др.* Результат использования венозного клапаносодержащего аллогraftа при реабилитации легочных артерий у новорожденного с атрезией легочной артерии и дефектом межжелудочковой перегородки: клинический случай // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018. Т. 22. №2. С.68-72. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-68-72
2. *Матюшов В.Н., Синельников Ю.С., Сойнов И.А. и др.* Анализ опыта хирургического лечения общего артериального ствола // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 34. №1. С.60-66.
3. *Bove E.L., Lloyd T.R.* Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results // Ann Surg. 1996. Vol. 224. P.387-394.
4. *Curzon C.L., Milford-Beland S., Li J.S., et al.* Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database // J Thorac Cardiovasc Surg 2008. Vol. 135. P.546-551.
5. *Forbess J.M., Cook N., Roth S.J., et al.* Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. Risk factors related to stage I mortality // Circulation 1995. Vol. 92 (9 Suppl). P.II262-266.
6. *Gelehrter S., Fifer C.G., Armstrong A., et al.* Outcomes of hypoplastic left heart syndrome in low-birthweight patients // Pediatr Cardiol 2011. Vol. 32. P.1175-1181.
7. *Hirsch J.C., Gurney J.G., Donohue J.E., et al.* Hospital mortality for Norwood and arterial switch operations as a function of institutional volume // Pediatr Cardiol. 2008. Vol. 29. P.713-717.

8. *Kalfa D., Krishnamurthy G., Duchon J., et al.* Outcomes of cardiac surgery in patients weighing <2.5 kg: affect of patient-dependent and -independent variables // J Thorac Cardiovasc Surg. 2014. Vol. 148. P.2499-2506.e1.
9. *Kalfa D., Krishnamurthy G., Levasseur S., et al.* Norwood Stage I Palliation in Patients Less Than or Equal to 2.5 kg: Outcomes and Risk Analysis // Ann Thorac Surg. 2015. Vol. 100. №1. P.167-173.
10. *Ohye R.G., Sleeper L.A., Mahony L., et al.* Pediatric Heart Network Investigators. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P.1980-1992.
11. *Pizarro C., Davis D.A., Galantowicz M.E., et al.* Stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome in low birth weight neonates: can we justify it? // Eur J Cardiothorac Surg. 2002. Vol. 21. P.716-720.
12. *Tweddell J.S., Sleeper L.A., Ohye R.G., et al.* Pediatric Heart Network Investigators. Intermediate-term mortality and cardiac transplantation in infants with single-ventricle lesions: risk factors and their interaction with shunt type // J Thorac Cardiovasc Surg. 2012. Vol. 144. P.152-159. ([https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(12\)00018-9/abstract](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(12)00018-9/abstract))
13. *Ugonabo N., Hirsch-Romano J.C., Uzark K.* The role of home monitoring in interstage management of infants following the Norwood procedure // World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2015. Vol. 6. №2. P.266-273.
14. *Weinstein S., Gaynor J.W., Bridges N.D., et al.* Early survival of infants weighing 2.5 kilograms or less undergoing first-stage reconstruction for hypoplastic left heart syndrome // Circulation. 1999. Vol. 100 (19 Suppl). P.II167-170.

REFERENCES

1. *Voitov A.V., Omelchenko A.Yu., Soinov I.A., et al.* The result of using a venous valve-containing allograft in the rehabilitation of pulmonary arteries in a newborn with atresia of the pulmonary artery and a defect in the interventricular septum: a clinical case // Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2018. Vol. 22. №2. P.68-72. DOI: 10.21688/1681-3472-2018-2-68-72 (in Russian)
2. *Matyushov V.N., Sinelnikov Yu.S., Soinov I.A., et al.* Analysis of the experience of surgical treatment of the common arterial trunk // Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2014. Vol. 34. №1. P.60-66. (in Russian)
3. *Bove E.L., Lloyd T.R.* Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results // Ann Surg. 1996. Vol. 224. P.387-394.
4. *Curzon C.L., Milford-Beland S., Li J.S., et al.* Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database // J Thorac Cardiovasc Surg 2008. Vol. 135. P.546-551.

5. *Forbess J.M., Cook N., Roth S.J., et al.* Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. Risk factors related to stage I mortality // Circulation 1995. Vol. 92 (9 Suppl). P.II262-266.
6. *Gelehrter S., Fifer C.G., Armstrong A., et al.* Outcomes of hypoplastic left heart syndrome in low-birthweight patients // Pediatr Cardiol 2011. Vol. 32. P.1175-1181.
7. *Hirsch J.C., Gurney J.G., Donohue J.E., et al.* Hospital mortality for Norwood and arterial switch operations as a function of institutional volume // Pediatr Cardiol. 2008. Vol. 29. P.713-717.
8. *Kalfa D., Krishnamurthy G., Duchon J., et al.* Outcomes of cardiac surgery in patients weighing <2.5 kg: affect of patient-dependent and -independent variables // J Thorac Cardiovasc Surg. 2014. Vol. 148. P.2499-2506.e1.
9. *Kalfa D., Krishnamurthy G., Levasseur S., et al.* Norwood Stage I Palliation in Patients Less Than or Equal to 2.5 kg: Outcomes and Risk Analysis // Ann Thorac Surg. 2015. Vol. 100. №1. P.167-173.

10. *Ohye R.G., Sleeper L.A., Mahony L., et al.* Pediatric Heart Network Investigators. Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P.1980-1992.

11. *Pizarro C., Davis D.A., Galantowicz M.E., et al.* Stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome in low birth weight neonates: can we justify it? // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002. Vol. 21. P.716-720.

12. *Tweddell J.S., Sleeper L.A., Ohye R.G., et al.* Pediatric Heart Network Investigators. Intermediate-term mortality and cardiac transplantation in infants with single-ventricle lesions: risk factors

and their interaction with shunt type // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012. Vol. 144. P.152-159. ([https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(12\)00018-9/abstract](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(12)00018-9/abstract))

13. *Ugonabo N, Hirsch-Romano J.C., Uzark K.* The role of home monitoring in interstage management of infants following the Norwood procedure // *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015. Vol. 6. №2. P.266-273.

14. *Weinstein S, Gaynor J.W., Bridges N.D., et al.* Early survival of infants weighing 2.5 kilograms or less undergoing first-stage reconstruction for hypoplastic left heart syndrome // *Circulation.* 1999. Vol. 100 (19 Suppl). P.II167-170.

Информация об авторах:

Сойнов Илья Александрович – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15, e-mail: i_soynov@mail.ru, SPIN-код: 8973-2982; Омельченко Александр Юрьевич – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), e-mail: a.y.omelchenko@mail.ru, SPIN-код: 8909-1484; Кейль Ирина Михайловна – врач-кардиолог кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), SPIN-код: 5894-8796; Лейкехман Анастасия Владиславовна – врач-кардиолог кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), SPIN-код: 9411-7520; Чашин Олег Валерьевич – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), e-mail: o_chaschin@meshalkin.ru, SPIN-код: 1823-3455; Галстян Мелине Гамлитовна – ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия отделения врожденных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), SPIN-код: 2231-6007; Горбатов Юрий Николаевич – д.м.н., профессор, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ведущий научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), e-mail: ygorbati@mail.ru, SPIN-код: 9721-4506; Архипов Алексей Николаевич – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий ФГБУ «НМИЦ» им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск, Россия), e-mail: a_arkhipov@meshalkin.ru, SPIN-код: 6900-0249, ORCID: 0000-0003-3234-5436.

Information About the Authors:

Soinov Ilya A. – MD, PhD (Medicine), physician-cardiovascular surgeon of the cardiosurgical department of congenital heart diseases, senior researcher at the Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), 630055, Russia, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya str., e-mail: i_soynov@mail.ru, SPIN code: 8973-2982; Omelchenko Alexander Yu. – MD, PhD (Medicine), physician-cardiovascular surgeon of the cardiosurgical department of congenital heart diseases, senior researcher at the Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), e-mail: a.y.omelchenko@mail.ru, SPIN code: 8909-1484; Keil Irina M. – cardiologist of the cardiosurgical department of congenital heart diseases, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), SPIN code: 5894-8796; Leikekhan Anastasia V. – Cardiologist, Cardiac Surgery Department of Congenital Heart Diseases FSBI “NICC” named after Acad. E.N. Meshalkina, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia), SPIN code: 9411-7520; Chashchin Oleg V. – MD, PhD (Medicine), Cardiovascular Surgeon of the Cardiosurgical Department of Congenital Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), e-mail: o_chaschin@meshalkin.ru, SPIN code: 1823-3455; Galstyan Meline H. – resident in the specialty of cardiovascular surgery of the Department of Congenital Heart Diseases, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), SPIN code: 2231-6007; Gorbatiykh Yuri N. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, cardiovascular surgeon of the cardiosurgical department of congenital heart diseases, a leading researcher at the Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), e-mail: ygorbati@mail.ru, SPIN code: 9721-4506; Arkhipov Aleksey N. – MD, PhD (Medicine), physician-cardiovascular surgeon of the cardiosurgical department of congenital heart diseases, senior researcher at the Center for New Surgical Technologies, Meshalkin National Medical Research Center (Novosibirsk, Russia), e-mail: a_arkhipov@meshalkin.ru, SPIN code: 6900-0249, ORCID: 0000-0003-3234-5436.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© МАЛОВ И.В., МАЙБОРОДА А.А., ЗОБНИН Ю.В., КАЛЯГИН А.Н., ЩЕРБАТЫХ А.В. – 2019
УДК: 378

DOI: 10.34673/ismu.2020.57.48.009

ИРКУТСКОМУ ГОСУДАРСТВЕННОМУ МЕДИЦИНСКОМУ УНИВЕРСИТЕТУ 100 ЛЕТ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ...

Малов И.В., Майборода А.А., Зобнин Ю.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В очерке истории создания, становления, развития и сегодняшнего дня Иркутского государственного медицинского университета описываются этапы борьбы общественности за открытие Иркутского государственного университета и возникновения в его составе сначала медицинского отделения физико-математического факультета, затем выделения медицинского факультета в самостоятельную структурную единицу университета, превращения его в подведомственное Народному комиссариату здравоохранения высшее учебное заведение Восточно-Сибирский государственный медицинский институт, переименованный в Иркутский государственный медицинский институт, получивший в 1995 г. статус Иркутского государственного медицинского университета.

Ключевые слова: Иркутский государственный университет; медицинский факультет; Восточно-Сибирский государственный медицинский институт; Иркутский государственный медицинский институт; Иркутский государственный медицинский университет; Иркутск; история медицинского образования.

IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY IS 100 YEARS OLD: PAST PRESENT FUTURE...

Malov I.V., Mayboroda A.A., Zobnin Yu.V., Kalyagin A.N., Shcherbatykh A.V.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. A sketch of the history of the creation, formation, development and the present day of the Irkutsk State Medical University describes the stages of the public struggle for the opening of the Irkutsk State University and the establishment of the first Medical Department of the Physics and Mathematics Faculty, then the opening of the medical faculty as an independent structural unit of the university, its transformation into Higher educational institution, subordinated to the People's Commissariat of Health, East Siberian State Medical Institute, renamed the Irkutsk State Medical Institute, which received the status of Irkutsk State Medical University in 1995.

Key words: Irkutsk State University; Faculty of Medicine; East Siberian State Medical Institute; Irkutsk State Medical Institute; Irkutsk State Medical University.

Становление университета в Иркутске

В Иркутской летописи 1661-1940 гг. Ю.П. Калмыкова записано: «27 октября 1918 года – торжественный день открытия Иркутского университета. Во многих церквях города отслужены молебны, священники сказали соответствующие проповеди. В 12 часов дня в Белом доме состоялись торжественный молебен и освящение помещений, их совершали архиепископ Иркутский и Верхоленский Иоанн и представители иркутского духовенства. Затем в Общественном собрании прошел торжественный акт открытия университета. На сцене в президиуме находились: министр народного просвещения Сибирского Временного правительства профессор В.В. Сапожников, архиепископ Иркутский и Верхоленский Иоанн, губернский комиссар П.Д. Яковлев, ректор университета профессор М.М. Рубинштейн и председатель Университетской комиссии П.В. Зицерман. На авансцене – вся профессура учебного заведения. Торжественный акт открыл М.М. Рубинштейн. Затем слово было представлено В.В. Сапожникову, П.В. Зицерману и М.М. Рубинштейну.

В день открытия университета вышла однодневная газета «Иркутский государственный университет». Редакторы — профессор Н.Д. Миронов и доцент В.Н. Охотимский. Газета была отпечатана в типографии П.И. Макушина и В.М. Посохина.

28 октября в помещении Городского театра прошло торжественное публичное заседание совета Иркутского университета. С докладом выступил секретарь совета доцент Г.Г. Генкель.

Этому событию предшествовала многотрудная работа по созданию университета в Иркутске. В 1876 г. в Государственном совете по докладу генерал-губернатора Западной Сибири Н.Г. Казнакова было решено открыть университет в Сибири. О наиболее подходящем месте для будущего университета спорят 11 городов (Томск, Мариинск, Барнаул, Енисейск, Красноярск, Верхнеудинск, Нерчинск, Иркутск и др.). Томск побеждает.

В 1915 г. Иркутск снова занят мыслью об университете в связи с предположением министра народного просвещения графа Павла Николаевича Игнатьева о создании в ближайшие годы ряда новых университетов в разных городах России и в одну из первых очередей в Иркутске или во Владивостоке. Узнав об этом, Иркутская Городская Дума горячо принялась хлопотать об открытии у себя университета, в чем была поддержана соседскими городскими думами – Енисейской, Минусинской, Красноярской, Читинской и Троицкосавской. В июле 1916 г. министр просвещения граф П.Н. Игнатьев опубликовал предложения о создании в ближайшие годы университетов в разных городах Сибири, причем, в первую очередь, в Иркутске или Владивостоке.

Иркутская Городская Дума в заседании 5 июля 1916 г. постановила возбудить ходатайство об учреждении в Иркутске Университета. В целях всесторонней разработки этого вопроса избрана специальная Комиссия, в составе пятнадцати человек, которой надлежало составить в двухнедельный срок мотивированную записку о необходимости открытия университета в Иркутске.

27 февраля 1917 г. Совет министров Российской

империи принял окончательное решение об открытии университета в Иркутске.

15 сентября 1917 г. в Иркутск пришла телеграмма, подписанная управляющим министерства, российским биохимиком, профессором Сергеем Сергеевичем Салазкиным: «Внося в ближайшее время во Временное правительство проект Иркутского университета с техническими факультетами с тем, чтобы уже в текущем учебном году был открыт юридический факультет, а в 1918 г. – физико-математический факультет, как основа для развития остальных факультетов, прошу подтвердить обязательства города. Для выяснения на месте вопросов по организации университета будет командирована специальная комиссия при участии сил Петроградского университета». В комиссию вошли профессор Д.Д. Гримм, С.Д. Рождественский, приват-доцент М.Н. Римский-Корсаков и Ф.М. Истомина, кроме того, из Томска был прикомандирован профессор М.Г. Курлов.

23 октября 1917 г. прибыли из Томска профессор М.Г. Курлов и Б.П. Вейнберг, командированные в Иркутск для выяснения возможности открытия в Иркутске медицинского факультета университета.

В марте 1918 г., Народный комиссариат просвещения уполномочил приват-доцента Московского университета М.М. Рубинштейна и профессора Московского университета А.А. Тарасевича, приват-доцента Петроградского университета Э.Э. Понтовича пригласить преподавателей для историко-филологического, юридического и медицинского факультетов Иркутского университета. Названные лица сформировывают в обеих столицах почти весь преподавательский персонал гуманитарных факультетов.

16 мая 1918 г. Общество врачей Восточной Сибири выступило с ходатайством перед «Центросибирью» об организации при будущем Иркутском университете в первую очередь медицинского и физико-математического факультетов.

14 августа 1918 г. в Городской управе состоялось заседание Думы с представителями общественных организаций и министром народного просвещения В.В. Сапожниковым, который в 7 часов 35 минут 10 секунд подписал акт об открытии Иркутского государственного университета, пока в составе историко-филологического и юридического факультетов и объявил о назначении профессора М.М. Рубинштейна ректором.

Газета «Сибирь» сообщила, что 13 августа 1918 г. министром народного просвещения Сибирского Временного правительства В.В. Сапожниковым был учрежден Иркутский государственный университет и подписан его Устав. По данным архивных документов 7 сентября 1918 г. состоялась передача М.М. Рубинштейну, ректору университета, зданий дома-резиденции генерал-губернатора Восточной Сибири – Белый дом (угол улиц Набережной и Большой) и его канцелярии (угол улицы Набережной и Юнкерского переулка).

18 января 1919 г. на заседании совета университета рассмотрен вопрос об открытии физико-математического факультета.

В принятом 26 апреля 1919 г. постановлении Совета министров Сибирского Временного правительства, к этому времени, возглавляемого адмиралом А.В. Колчаком, «Об учреждении государственного Иркутского университета» в пункте 5 констатировалось: «Иркутский государственный университет считать открытым с 15 сентября 1918 г. в составе историко-филологического и юридического факультетов, с предоставлением права министру народного просвещения открыть в сроки, установленные по соглашению с попечительным комитетом, физико-математический и медицинский факультеты». Постановление, в числе других официальных документов, было опубликовано в издававшейся в Омске газете «Правительственный вестник» во вторник 27 мая 1919 г. с указанием, что на подлиннике написано:

«Утверждаю. Верховный Правитель Адмирал Колчак».

14 июля 1919 г. был открыт физико-математический факультет с двумя отделениями: естественно-историческим и медицинским; с кафедрами физики, зоологии позвоночных и сравнительной анатомии, зоологии беспозвоночных, ботаники, гистологии, анатомии человека, минералогии, химии.

26 августа 1919 г. открыт прием заявлений на медицинское отделение физико-математического факультета Иркутского университета.

1 сентября 1919 г. На все факультеты Иркутского университета принято 1170 чел. В том числе на медицинское отделение 302 человека.

Организация медицинского факультета

В сентябре 1919 г. в Иркутск приехал Николай Дмитриевич Бушмакин, избранный профессором по кафедре анатомии человека медицинского отделения. Назначен заведующим медицинского отделения физико-математического факультета и заведующим названной кафедры.

16 октября заведующий медицинским отделением физико-математического факультета объявил о начале занятий на отделении и прочитал студентам первую лекцию по анатомии.

14 декабря 1919 г. комитет по устройству университета подготовил материал об открытии медицинского факультета.

10 января 1920 г. Совет университета заслушал представление физико-математического факультета от 24 декабря 1919 г. о преобразовании медицинского отделения в факультет. Совет университета 14 голосами при одном воздержавшемся постановил поддержать представление физмата.

20 января 1920 г. медицинское отделение физико-математического факультета выделено в самостоятельный факультет. Деканом избран профессор Н.Д. Бушмакин, секретарем – В.В. Чирковский.

18 февраля 1920 г. профессор университета, организатор медицинского факультета и кафедры анатомии человека ИГУ, ее первый заведующий Николай Дмитриевич Бушмакин (ранее заведующий кафедрой анатомии человека Казанского университета) назначен исполнять обязанности ректора университета.

Май 1920 г. – принято положение об «Ученом медицинском совете».

24 июня 1920 г. ректором университета избран профессор Н.Д. Бушмакин.

Н.Д. Бушмакин, характеризуя начальный период деятельности университета, писал: «Пройдут годы, и многое изменится в быстром беге истории, но Иркутский государственный университет, как могучий памятник переживаемого нами момента, будет вечно свидетельствовать, что русский народ, в период тяжелой разлуки, голодный, раздетый, нашел в себе силы выделить последние крохи на постройку дома науки для удовлетворения своих духовных потребностей. Нельзя не преклониться перед таким величием народного духа».

У истоков университета стояли блестящие учёные и специалисты, старые русские интеллигенты, по существу, элита Казанской медицинской школы. У колыбели ИГМУ мы видим профессора Н.Д. Бушмакина – крупнейшего анатома и организатора – он был деканом медицинского факультета, ректором университета и первым ректором Хабаровского медицинского института, профессора В.Т. Шевякова – биолога с мировым именем, профессора Н.А. Синакевича – хирурга первой руки, профессора В.А. Донского – с приездом которого начался музей патологии, профессора А.М. Попова – замечательного детского доктора, профессора М.П. Михайлова – выдающегося терапевта, профессора Н.Н. Топоркова – известного невролога, профессоров М.С. и А.С. Малиновских и других. Всего 15 профессоров к началу 1921 г. Эти люди заложили фундамент традиций, без которых университет не мог состояться.

Организация и первые годы существования меди-

цинского факультета, как и всего университета, проходили в очень тяжёлой и сложной исторической обстановке, в условиях хозяйственной разрухи, крайнего недостатка продовольствия и топлива, отсутствия нужных кадров и хотя бы сколько-нибудь подходящей материальной базы. В «Иркутском медицинском журнале» за 1924 г. приводится описание того тяжёлого периода времени, угрожающего существованию вуза: «Это было весной 1922 года. Периодически надвигались на университет тучи, ходили слухи, что в центре решено из-за отсутствия средств ликвидировать ряд университетов, в том числе и Иркутский». Сегодня мы воспринимаем как пример бескорыстного служения делу инициативу и действия профессора Н.Д. Бушмакина, который для сохранения медицинского факультета в этот период предложил работать бесплатно. Это предложение было поддержано и в Москву направлено письмо с просьбой не закрывать университет.

В государственном архиве Иркутской области хранятся отчёты о деятельности кафедр университета в те тяжёлые годы. Профессор С.И. Тимофеев, в частности, в одном из таких отчётов писал: «Кабинет пять раз менял своё местопребывание. Как помещений, так и обстановки, не имелось, не было сидений, столов, занимались стоя у подоконников». Заслуженный врач РСФСР И.А. Промтов, принимавший участие в организации факультетских клиник в двадцатые годы, вспоминал: «Это, пожалуй, самое интересное время в моей жизни. Трудности сплотили всех. Студенты и преподаватели ездили в лес, заготавливали топливо и вывозили его на салазках. Студенты занимались, настойчиво и упорно овладевали знаниями. Весь коллектив жил единой, сплочённой семьёй».

В мае 1922 г. на совещании президиума медфака обсуждался вопрос о тяжёлом финансовом положении медицинского факультета. Пришлось провести сокращение персонала, объединить некоторые кафедры, временно закрыть факультетские клиники.

В зимние месяцы приходилось прекращать занятия. Профессор-фармаколог И.А. Обергард в докладной записке ректору университета писал: «Практические занятия по фармакологии начнутся, как только температура в кабинете даст к этому возможность. Кабинет всю зиму не отапливался, а последние попытки его отопить привели к неприятному результату – переполнению комнат едким дымом и сажей».

Общественные организации Иркутска оказывали постоянную поддержку университету, выделяли для него помещения, мебель, топливо. Черемховские шахтёры бесплатно передали университету в дар добытый ими уголь. Командование Пятой Армии передало университету хорошо оснащённый госпиталь, большое количество оборудования и медицинского инвентаря. Борьба за университет захватила всех, и он выжил.

С момента организации медицинского факультета проводилась интенсивная работа по открытию и оснащению кафедр. В 1920 г. начали функционировать кафедры нормальной анатомии с музеем и гистологии с лабораторией, патологической анатомии, бактериологии, оперативной хирургии и топографической анатомии с музеем, общей патологии, врачебной диагностики (пропедевтики внутренних болезней), было положено начало организации кафедр госпитальной хирургии с клиникой. В 1921 г. начинают функционировать кафедры с клиниками: акушерско-гинекологическая, факультетские терапевтическая и хирургическая с рентгеновским кабинетом, пропедевтическая и хирургическая с лабораторией, кожно-венерическая, глазных болезней, нервных и психических болезней с рентгеновским кабинетом, лабораторией и библиотекой, физиологической (ныне биологической) химии с лабораторией. В 1922-1923 гг. открываются кафедры фармакологии и фармхимии, судебной медицины, одонтологии, инфекционных болезней и др.

15 июля 1922 г. состоялся первый выпуск вра-

чей в количестве 27 человек. В числе первых выпускников медицинского факультета ИГУ были Х.-Б.Г. Ходос, С.С. Позднов, М.П. Кузнецова-Мацеевская, А.И. Фельдгун, П.В. Апарин, М.И. Гамов и др., ставшие в дальнейшем замечательными преподавателями, внесшими вклад в развитие вуза.

Из воспоминаний профессора Х.-Б.Г. Ходоса мы узнаём, что отношения между преподавателями и студентами были демократическими, преподаватели очень быстро выявляли потребности, устремления и способности своих учеников.

В 1921 г. было организовано Научное медицинское общество, в котором кроме сотрудников факультета, принимали участие практические врачи города и области. В январе 1922 г. создано Студенческое научное общество имени И.И. Мечникова под руководством профессоров А.А. Мелких, В.Г. Шипачёва и О.И. Бронштейна. В 1922 г. был напечатан «Сборник трудов профессоров и преподавателей Государственного Иркутского Университета Медицинский Факультет. Выпуск 1». С 1923 г. стал издаваться «Иркутский медицинский журнал», а в 1925 г., с целью подготовки преподавательских кадров, учреждена аспирантура. Первыми аспирантами стали С.Н. Синакевич, Т.А. Ларионова и Э.Л. Михельсон. В 1923 г. состоялась первая в истории учебного заведения защита докторской диссертации. Крупным событием в жизни факультета явилась организация и проведение в Иркутске Первого съезда врачей Восточной Сибири (1924 г.).

В выпуске газеты «Власть Труда» от 27 октября 1928 г. целая полоса под заголовком: «Привет Иркутскому государственному университету! Сегодня исполнилось 10 лет со дня его организации. Да здравствует союз труда и науки!» – посвящена юбилею вуза. Статья декана медицинского факультета профессора, опытного клинициста, прекрасного хирурга Пантелеймона Васильевича Заиченко названа: «836 врачей дал Медицинский факультет. Прделана большая научно-исследовательская работа». В ней указывается, что за годы своего существования медфак выпустил 836 врачей, а в настоящее время еще 178 человек держат государственные экзамены. Научно-исследовательская работа имеет большой краеведческий и производственный уклон. Изучаются местные заболевания (зоб, проказа, болезнь Кашина-Бека); выявляется степень распространения сифилиса, туберкулеза и глистных заболеваний; проводились кампании по исследованию чумных очагов в Бурреспублике и организации противочумных пунктов; установлена постоянная научная связь с тихоокеанской научно-промышленной станцией и научной станцией по изучению озера Байкал; изучаются курорты и целебные местности Сибири.

В 1930 г. вышел из печати «Сборник трудов Иркутского Государственного Университета. Том XVII. Медицинский факультет».

Создание Иркутского (Восточно-Сибирского) государственного медицинского института

В Постановлении ЦИК СССР, СНК СССР от 23.07.1930 «О реорганизации вузов, техникумов и рабфаков», подписанном Председателем Центрального исполнительного комитета Союза ССР М.И. Калининым, Председателем Совета народных комиссаров Союза ССР А.И. Рыковым, секретарем Центрального исполнительного комитета Союза ССР А.С. Енукидзе, в частности, указано: «Медицинские и физкультурные учебные заведения, а также преобразованные в институты медицинские факультеты университетов передаются в ведение народных комиссариатов здравоохранения союзных республик».

Весной 1930 г. медицинский факультет ИРГОСУНа перешел в ведение Народного комиссариата здравоохранения и выделился в самостоятельное высшее учебное заведение – Восточно-Сибирский медицинский институт.

26 августа 1930 г. Президиум оргкомитета ВЦИК

Восточно-Сибирского края, заслушав вопрос о вузах и техникумах, одобрил реорганизацию медицинского факультета университета в самостоятельный институт. Директором мединститута назначен И.И. Ошкадеров.

В 1930 г. при институте был открыт санитарно-гигиенический факультет, просуществовавший в тот период 5 лет и давший в 1935 г. первый выпуск врачей в количестве 44 специалистов. Вновь этот факультет был открыт в 1939 г. В 1930 г. был открыт рабочий факультет, в 1931 г. – вечерний факультет для лиц, имеющих среднее медицинское образование и желающих продолжить обучение без отрыва от производства. Этот факультет также просуществовал до 1935 г.

В 1935 г. в институте был создан хор студентов. В 1963 г. хору было присвоено звание народного академического, а в июле 1964 он выступал с 10 отчетными концертами в Москве. В 1969 г. хор был приглашен в Таллин для участия в традиционном соютом празднике песни Эстонии (единственный из всех самодеятельных коллективов Сибири). Хор был награжден дипломами 1-й степени, многочисленными грамотами, ему присвоены почетные звания лауреата Всероссийского смотра художественной самодеятельности, дипломанта Всесоюзного фестиваля художественных коллективов, лауреата Всесоюзного фестиваля самодеятельного творчества трудящихся. Хор успешно проработал 53 года. На протяжении всего этого времени во главе его стоял заслуженный работник культуры РСФСР В.А. Патрушев. Бессменным концертмейстером хора была И.Х. Патрушева (в 1953 г. к ней присоединилась Н.В. Антоневиц).

В 1936 г. ВСГМИ был переименован в Иркутский государственный медицинский институт, ему предоставили право защиты диссертаций на учёную степень кандидата медицинских и биологических наук.

Иркутский мединститут в годы Великой Отечественной войны

Великая Отечественная война поставила перед коллективом института сложнейшие задачи. Материальная база института заметно сократилась, поскольку значительная часть площадей, оборудования, учебных пособий были переданы эвакуированным с временно занятой территории СССР Сталинградскому, Ленинградскому и Воронежскому медицинским институтам. В годы войны институт подготовил 774 врача, на его базах прошли специализацию и усовершенствование более 2000 врачей и такое же количество средних медицинских работников.

Учёные института уже в первые месяцы войны провели большую работу по организации и методическому руководству эвакуированных госпиталей. Главный врач Факультетских клиник А.А. Попов возглавил отдел эвакуированных госпиталей областного отдела здравоохранения. Главными специалистами этого отдела были учёные института: профессор А.И. Соркина (главный хирург), профессор Н.З. Мочалин (главный терапевт), Х.-Б.Г. Ходос возглавил психоневрологический центр, профессор И.М. Круковер – оториноларингологический, профессор З.Г. Франк-Каменецкий – офтальмологический. В отделениях госпиталей работали профессора В.Г. Шипачев, Н.А. Синакевич, доцент Е.И. Мельникова. Методическое руководство деятельностью госпитальных специалистов осуществляли: патологоанатомов – профессор В.А. Донсков, стоматологов – доцент С.Н. Левенсон, рентгенологов – доцент В.Х. Коган. Эвакогоспитали возглавляли доценты Н.В. Косицин, Г.И. Феоктистов, ассистенты В.Н. Капустин, Э.А. Монжиевский и др. В различных госпиталях Иркутска трудились А.И. Дубовик, А.И. Савельева, А.П. Мишарин, С.С. Позднов, З.С. Кобелевская, А.К. Оборин, З.Т. Сенчилло-Явербаум и др. За годы войны в госпиталях г. Иркутска получили помощь более 100 тыс. раненых.

Патриотизм сотрудников медицинского института в военные годы проявлялся не только в самоотвержен-

ном профессиональном труде во имя победы, но и в различных формах материальной помощи фронту. В адрес Иркутского медицинского института на имя профессоров Тимофеева, Шипачёва, Ходоса, Касмачевского, Круковера, Каплуна, доцентов Апарина и Семёнова от Верховного Главнокомандующего Красной Армии пришла правительственная телеграмма следующего содержания: «Прошу передать преподавателям Иркутского медицинского института, перечислившим компенсацию за неиспользованный в 1942 году отпуск в сумме 18000 руб. на строительство танков мой братский привет и благодарность Красной Армии. И. Сталин».

Большая часть сотрудников института за их добросовестный профессиональный труд во время Великой Отечественной войны, большой вклад в общее дело победы над врагом была награждена орденами и медалями СССР. Согласно решению исполкома Иркутского городского совета депутатов трудящихся, улица Мясная г. Иркутска названа улицей Франк-Каменецкого.

9 мая 1988 г., в день 48-й годовщины Победы советского народа в Великой Отечественной войне, в Иркутском медицинском институте был открыт памятник в честь патриотического подвига выпускников и сотрудников института в годы Великой Отечественной войны.

В 2005 г. в Иркутской областной типографии № 1 им. В.М. Посохина издана книга А.Г. Шантурова и Г.М. Гайдарова «Иркутский государственный медицинский институт в годы Великой Отечественной войны».

Иркутский мединститут в послевоенные годы

В послевоенный период Восточная Сибирь стала гигантской строительной площадкой, что потребовало участия учёных медиков в оценке условий труда и влияния факторов производства на состояние здоровья рабочих.

В 1952 г. в ИГМИ был открыт стоматологический факультет. Он образован из Иркутского стоматологического института, в организации и деятельности которого медицинский институт на протяжении многих лет принимал самое активное участие.

В 1982 г. был открыт долгожданный педиатрический факультет.

С 31 мая 1957 г. издается газета «Медик», в настоящее время имеющая статус Иркутской областной медицинской газеты.

С того времени, когда вуз стал самостоятельной структурной единицей – институтом, руководство им осуществлялось ректором, которого назначало Министерство здравоохранения РСФСР. В послевоенные годы должности ректора занимали доцент Дмитрий Владимирович Мыш (1946-1951 гг.), профессор Константин Константинович Алкалаев (1951-1957 гг.), профессор Алексей Иванович Никитин (1957-1971 гг.), доцент Михаил Александрович Рыбалко (1971-1985 гг.), профессор Александр Калистратович Макаров (1985-1990 гг.).

В послевоенные годы набирала темпы учебная работа. В период деятельности ректора М.А. Рыбалко под руководством проректора по учебной работе Ю.А. Горяева были созданы центральный координационно-методический совет, факультетские методические советы, начала функционировать школа педагогического мастерства. Вуз выполнял республиканскую тему по научной организации учебного процесса.

Активно развивалось международное сотрудничество. С 1960 г. ИГМИ готовит специалистов для зарубежных стран. За это время подготовлено более 500 врачей для 25 стран Ближнего и Среднего Востока, Африки, Европы, Латинской Америки. До настоящего времени выпускники ИГМИ (ИГМУ) приезжают в родной вуз и очень тепло вспоминают своих профессоров, преподавателей и те замечательные студенческие годы.

Иркутский медицинский институт (университет) в годы становления российской государственности

Без малого тридцать лет назад, 27 февраля 1990 г.

состоялись демократические выборы ректора на альтернативной основе. Члены Совета института (Совета трудового коллектива) проголосовали за личность, отдав должное, остальным трем претендентам и их программам. Ректором ИГМУ был избран профессор А.А. Майборода. Он стал первым, кто на ректорскую должность был назначен не сверху, а избран на альтернативной основе непосредственно коллективом института. Аскольд Александрович — высококвалифицированный, разносторонне подготовленный педагог, его лекции для студентов и врачей отличаются академизмом, новизной и доступностью изложения. На лекциях широко используются оригинальные рисунки, схемы, которые оформляются и издаются в последующем в учебно-методические пособия. А.А. Майборода, как ректор ИГМИ в 1990-2005 гг. создал ректорат, состоящий из активных единомышленников, проводящих большую работу, направленную на подготовку профессорско-преподавательских кадров (77,5% сотрудников имели ученую степень, среди них уже 85 докторов наук), внедрение новых форм хозяйствования, создание экономико-финансовой и материально-технической базы вуза, на качество педагогического процесса и гуманитарно-воспитательные вопросы. В годы его руководства Иркутский государственный медицинский университет стал одним из флагманов качественной подготовки специалистов не только страны, но и мира. Высокой оценкой этой работы ректора А.А. Майбороды, ректората и сотрудников вуза явилось присвоение в 1995 году Иркутскому государственно-медицинскому институту статуса университета. Престижным стал диплом Иркутского государственного медицинского университета. А.А. Майбороду удалось создать в университете атмосферу культа творчества и науки, культуры взаимоотношений, несмотря на сложное финансово-экономическое положение в стране. Забота ректора о материальном положении каждого сотрудника университета (внедрены премирование и назначение доплат по результатам рейтинга) — еще одна его сфера деятельности.

В 1990-е годы, оценивая возможности ИГМИ, руководство обозначило следующие приоритетные мероприятия: объективная оценка состояния и потенциала вуза и его юридического статуса (Сертификат государственной аттестации, Лицензия на право образовательной деятельности); кадровое обеспечение; подготовка студентов и обеспечение прямых связей с органами практического здравоохранения; компьютеризация учебного процесса; подготовка специалистов для зарубежных стран; планомерный переход на учебные планы международного стандарта. По этим главным направлениям велась и ведётся серьёзная работа.

В 1992 г. ИГМИ прошёл государственную аттестацию по оценке качества подготовки специалистов, проведённую государственной инспекцией по аттестации учебных заведений Госкомитета РФ по высшему образованию. По заключению учебно-методического объединения по медицинскому образованию в вузе реализуется университетский принцип образования. Весь комплекс качеств и характеристик сделал возможным переход медицинского института в новое качественное состояние — медицинский университет (Приказ ГК РФ по высшему образованию № 705 от 16.05.95 «О переименовании высших учебных заведений Российской Федерации»). Деятельность ИГМУ регламентируется Уставом.

С 1994 г. ИГМУ издаёт журналы «Сибирский медицинский журнал (Иркутск)» (правопреемник «Иркутского медицинского журнала»), «Журнал инфекционной патологии» и «Здоровье детей Сибири». В 1996 г. в университете открыт факультет довузовской подготовки, который с 2008 г. переименован в центр довузовской подготовки, в 1997 г. — факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов.

В 2004 г. Учёным советом ИГМУ было принято ре-

шение о введении в вузе статуса «Почётного профессора ИГМУ». В 2004-2019 гг. этого звания удостоены профессора: Ю.А. Горяев (2004), Н.П. Кузнецова (2004), А.А. Майборода (2004), Л.А. Усов (2004), А.Г. Шантуров (2004), С.Б. Пинский (2005), Дажмагийн Бат-Очир (2005), Данзандаржаа Туяа (2007), Г.Г. Онищенко (2007), В.И. Кулинский (2008), Р.В. Киборт (2009), В.И. Покровский (2009), Люк Бурно (2010), М.Ф. Савченков (2012), Баофэн Ян (2018), А.Д. Ахмедова (2018), В.И. Злобин (2018), А.Д. Ботвинкин (2018), И.В. Малов (2018), В.В. Дворниченко (2018), Н.Д. Ющук (2018), Цолмон Жадамба (2019), Лхагвасурэн Цэрэнхуу (2019), Пунцаг Чемэдцэеа (2019), Ойдов Баатархуу (2019).

Иркутский государственный медицинский университет в XXI веке

В феврале 2005 г. на должность ректора ИГМУ был избран профессор И.В. Малов. Игорь Владимирович в 1983 г. окончил с отличием лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института, в 2003 г. — факультет бизнеса и международного менеджмента Иркутского государственного университета по специальности «Менеджмент организации», специализация — «Управление государственными предприятиями и экономика предпринимательства»; 1983-1985 гг. — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней ИГМИ; 1985-1988 гг. — аспирант кафедры инфекционных болезней Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко. В 1988 г. защитил кандидатскую диссертацию «Роль аутоиммунных процессов в патогенезе затяжного течения иерсиниоза» (научный руководитель — академик В.И. Покровский), в 1994 г. — докторскую диссертацию «Вопросы патогенеза, клиники и лечебной тактики при остром, затяжном и рецидивирующем течении псевдотуберкулеза» (научный консультант — академик РАМН В.И. Покровский). С 1988 г. — ассистент, с 1992 г. — заведующий кафедрой инфекционных болезней ИГМУ. В 1995 г. ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук и ученое звание профессора по кафедре инфекционных болезней. В течение 1994-1997 гг. был заместителем директора по науке института эпидемиологии и микробиологии ВСНЦ СО РАМН; с 1997 по 1998 г. — декан лечебного факультета ИГМУ; с 1998 по 2004 г. работал проректором по учебно-воспитательной работе. Основными фундаментальными и прикладными интересами И.В. Малова являются инфекционные болезни, молекулярная эпидемиология, менеджмент качества в образовании, дистанционное обучение в медицине, воспитательная работа в вузе, рынок образовательных услуг. Он главный инфекционист Сибирского федерального округа, автор более 300 печатных работ, в том числе 5 монографий, 3 учебников, целого ряда учебно-методических пособий для студентов, преподавателей и врачей, соавтор иллюстрированных тестовых заданий, получивших гриф электронного учебного пособия для студентов медицинских вузов России и Национального руководства по инфекционным болезням (2008, 2019).

15 января 2008 г., 31 января 2013 г. и 15 февраля 2018 г. на конференциях трудового коллектива, на альтернативной основе, подавляющим большинством голосов, на должность ректора ИГМУ профессор Игорь Владимирович Малов избирался на должность ректора.

В 2004 г. по инициативе И.В. Малова был открыт факультет «Менеджмент в здравоохранении, медицинское право, медицинская биохимия», который в 2010 г. был преобразован в Институт сестринского образования. В настоящее время он реализует программы среднего профессионального образования по специальностям «Сестринское дело», «Лабораторная диагностика», а также программу высшего образования для медицинских сестер по специальности «Сестринское дело», более 40 программ дополнительного профессионального образования и профессионального обучения. В связи с открытием нового факультета и института возникла не-

необходимость в самостоятельном печатном издании и с 2008 г. в университете издается «Альманах сестринского дела».

С 2002 г. в ИГМУ активно внедряется система менеджмента качества образовательного процесса. В 2011 г. вуз впервые прошел сертификацию системы менеджмента качества в соответствии требованиям международного стандарта ИСО 9001:2008 (ГОСТ Р ИСО 9001-2008). С 01.03.2014 осуществлена реорганизация отдела менеджмента качества в новое структурное подразделение «Отдел информационно-аналитической работы и контроля качества». С целью обмена опытом в этой области с 2012 г. ежегодно издается периодическое издание вуза «Система менеджмента качества: опыт и перспективы».

В 2013 г. на базе Центра лабораторной диагностики создан НИИ биомедицинских технологий (директор – академик РАН В.И. Злобин). 27 марта 2015 г. в ИГМУ открыта консультативно-диагностическая поликлиника «Профессорская клиника».

В рамках ФЗ № 217 создано два малых инновационных предприятия на основе интеллектуальной собственности ИГМУ: ООО «Байкал-47» (основной профиль деятельности – травматология) и ООО «Твой выбор» (профиль деятельности – пропаганда здорового образа жизни). Молодые ученые ИГМУ получили ряд грантов У.М.Н.И.К. на развитие инновационной деятельности в рамках этих предприятий.

Профессиональному развитию медицинских и фармацевтических работников способствует создание в 2013 г. Отделения Центральной аттестационной комиссии Минздрава России в Сибирском федеральном округе по одиннадцати профилям медицинской деятельности.

С 2013 г. работает центр содействия трудоустройству выпускников, реализуется программа «Земский доктор», внедрена система четырехсторонних договоров. Ежегодно проводится ярмарка вакансий, которая стала площадкой встречи работодателя и специалиста.

В 2017 г. ИГМУ благополучно прошел профессионально-общественную аккредитацию. В 2018 г. ИГМУ успешно прошел аккредитационную экспертизу в отношении основных образовательных программ среднего профессионального и высшего образования (специалитет, бакалавриат, аспирантура, ординатура).

С 2016 г. в ИГМУ проводится первичная профессиональная аккредитация выпускников специалитета, а с 2019 г. и выпускников ординатуры и программ профессиональной переподготовки. В 2018 г. впервые была проведена первичная аккредитация специалистов среднего звена.

Иркутский государственный медицинский университет в год юбилея

За сто лет в Иркутском медицинском университете подготовлено около 50 тысяч врачей и провизоров, создан кадровый и научный потенциал не только для университета, учреждений и органов практического здравоохранения региона, но и для ИГМАПО, региональных НИИ медицинского профиля и других.

Сегодня ИГМУ представляет собой крупную образовательную организацию университетского типа, в котором сосредоточены учебные подразделения, обеспечивающие завершённый цикл подготовки специалистов для системы практического здравоохранения и научно-исследовательской работы. Они включают среднее профессиональное образование, высшее образование (бакалавриат, магистратура, специалитет, аспирантура, ординатура), профессиональное обучение, дополнительное профессиональное образование, дополнительное образование детей и взрослых. Стоит отметить, что в год юбилея были лицензированы 11 новых образовательных программ магистратуры, ординатуры и аспирантуры, которые смогли сразу же набрать обучающихся.

В 2019 году количество обучающихся – около 4000

человек. Контрольные цифры приема – 418 человек. По целевым договорам принято 245 человек. К 2019 г. в ИГМУ обучалось 529 студентов из 29 стран Ближнего и Дальнего Зарубежья. Диплом ИГМУ даёт право на врачебную деятельность в 35 странах.

Сегодня в стенах нашего высшего учебного заведения трудятся 451 человек, относящихся к профессорско-преподавательскому составу, в том числе 92 доктора наук, 254 кандидата наук. Ученую степень и/или ученое звание имеют 76,7% преподавателей.

В юбилейный – 2019 год ИГМУ вошел, имея хорошо развитую инфраструктуру, в том числе 5 учебных корпусов, 6 студенческих общежитий, 7 факультетов, 10 клиник, 56 кафедр, библиотеку, спортивные базы, центр общественного питания, другие необходимые службы и помещения.

С 2005 г. производится присуждение стипендии ректора ИГМУ. Претендентами на её получение являются студенты, значительные успехи которых подтверждены данными учебного отдела и деканов об их академической успеваемости, дипломами победителей университетских, региональных, межвузовских, всероссийских научных конференций, победителей спортивных соревнований, участники культурно-массовых мероприятий города Иркутска, Иркутской области, России.

Сохраняя традиции основателей учебного заведения, как и в прежние времена, работает Научное общество молодых ученых и студентов ИГМУ, которое плодотворно трудится в области первичной подготовки научных сотрудников.

В июне 2018 г. впервые в истории Иркутска торжественно открыт бюст Почетного гражданина города, врача, педагога, профессора Хаима-Бера Гершоновича Ходоса. На стенах жилых домов и учреждений г. Иркутска установлены мемориальные доски в честь сотрудников ИГМУ: В.Г. Шипачева, Х.-Б.Г. Ходоса, А.В. Серкиной, А.И. Никитина, К.Р. Седова, Е.М. Бурцева и др.

Все аспекты лечебной работы медицинского университета, которая осуществляется сотрудниками клинических кафедр, их совместная работа с органами и учреждениями практического здравоохранения Иркутской области являются одним из важнейших разделов в деятельности ИГМУ. Из 250 преподавателей клинических кафедр 82% имеют квалификационную категорию, из них 73% – высшую и первую. Базами клинических кафедр являются 33 крупнейших многопрофильных лечебно-профилактических учреждений города и области с общей численностью более 8069 коек в 141 специализированном отделении. Основными клиническими базами университета являются собственные Клиники (главный врач – проф. Г.М. Гайдаров), Иркутская областная ордена «Знак Почёта» клиническая больница (главный врач – к.м.н. П.Е. Дудин), Иркутская городская клиническая больница № 1 (главный врач – И.В. Крывовязый), Иркутская областная детская клиническая больница (главный врач – д.м.н. Г.В. Гвак), Ивано-Матрёнинская городская детская клиническая больница (главный врач – профессор В.А. Новожилов), Иркутский областной онкологический диспансер (главный врач – профессор В.В. Дворниченко), Медсанчасть ИАПО (главный врач – Е.Л. Выговский), «Городская клиническая больница № 9» (главный врач – к.м.н. Л.П. Пчела) и др. Работа сотрудников клинических кафедр на базах строится в соответствии с договорами с базами практической подготовки.

На протяжении всех ста лет своего существования ИГМУ успешно решал вопросы подготовки и повышения квалификации врачебных кадров, внедрения в практику здравоохранения результатов собственных научных исследований и новейших достижений медицинской науки, разработки актуальных проблем клинической медицины с учётом запросов практического здравоохранения, развития центров специализированной медицинской помощи. Говоря о замечательных учёных и талантливых педагогах, работавших и работающих в стенах ИГМУ, необходимо подчеркнуть

их личный вклад в совершенствование и развитие медицинской помощи, их высочайшее профессиональное врачебное мастерство. Они не только создали известные в стране научные школы и направления, но и, в совершенстве владея врачебным искусством, исцелили и спасли жизни сотням тысяч своих пациентов. Память о прекрасных ученых – профессорах К.П. Сапожкове, В.Г. Шипачеве, З.Т. Сенчилло-Явербаум, Х.-Б.Г. Ходосе, А.И. Соркиной, Е.И. Беляеве, М.С. Каплуне, З.Г. Франк-Каменецком, И.М. Круковере, С.И. Вайсе, И.С. Сумбаеве, Б.Д. Добычине, К.К. Алкалаеве, Р.А. Хургиной, С.Т. Чекане, К.Р. Седове, Б.Н. Цибеле, Е.Г. Кирдее, А.В. Серкиной, В.Г. Кочубее, М.Д. Благодатском, В.А. Борисове, В.Г. Лалетине, Ю.А. Горяеве и многих других будет всегда жить в сердцах сотрудников, многочисленных учеников и благодарных пациентов.

Гордостью ИГМУ является его научная библиотека (директор Л.Г. Ракусова), основанная в 1930 г. В настоящее время фонд библиотеки составляет свыше 500 тыс. экземпляров различных видов изданий. На сегодняшний день, в информационном пространстве вуза НБ ИГМУ позиционирует себя в качестве создателя, хранителя и агрегатора ресурсов в печатной и электронной форме, комплектование которых осуществляется в соответствии с образовательными, научно-исследовательскими и профессиональными информационными потребностями пользователей.

Ведущие специалисты нашего университета являются главными специалистами Сибирского федерального округа, Минздрава Иркутской области, руководят деятельностью специализированных центров, структурных подразделений крупных медицинских организаций, профессиональными ассоциациями и обществами.

Традиционным в ИГМУ является проведение Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием; конференции «Система менеджмента качества: опыт и перспективы» с привлечением к заочному участию коллег из других вузов и регионов; олимпиад по предмету для обучающихся ИГМУ; спортивных и оздоровительных мероприятий.

Ежегодно наши лучшие студенты от одного месяца до семестра и более обучаются по обмену на медицинских факультетах университетов Франции, Германии, США, Австрии и других стран. С 2006 г. ИГМУ имеет постоянно действующее представительство в Монголии.

Студенческий координационный совет охватывает все виды творческой активности обучающихся в вузе: научно-исследовательскую работу, творческие студии, спортивно-массовую работу, общественно-воспитательную работу, студенческое самоуправление в общежитиях университета.

Сегодня важно формировать у студентов навыки здорового образа жизни, умение управлять собственным здоровьем, являющиеся обязательными для обучения каждого врача. Актуальна работа по преодолению в студенческой среде пагубных пристрастий – курения, употребления спиртных напитков и наркотических препаратов, сквернословия. С целью пропаганды здорового образа жизни в 2019 г. возобновлено проведение традиционной легкоатлетической эстафеты на приз газеты «Медик», посвящённой юбилею университета.

Программа дальнейшего развития ИГМУ предусматривает следующие стратегические направления: обеспечение высокого профессионального уровня подготовки специалистов, формирование гражданских и нравственных качеств личности в условиях динамично меняющихся потребностей рынка труда; постоянное повышение эффективности системы управления на основе объективного анализа состояния материальных и нематериальных активов, анализа деятельности кафедр и других структурных подразделений; повышение эффективности работы всех служб, обеспечивающих жизнедеятельность университета.

В связи с юбилеем, Распоряжением Президента Российской Федерации (от 31.05.2019 № 172-рп) В.В. Путина объявлена благодарность Президента Российской Федерации коллективу Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» за заслуги в области образования и многолетнюю добросовестную работу.

Министр здравоохранения В.И. Скворцова от имени Министерства здравоохранения Российской Федерации и от себя лично поздравила со 100-летним юбилеем крупнейший образовательный комплекс в Сибирском федеральном округе и ведущий научный центр в Байкальском регионе — Иркутский государственный медицинский университет.

Отметив, что история Университета началась в 1919 году. За прошедшие годы его окончили более 50 тысяч специалистов. Сегодня Университет динамично развивается и продолжает научно-образовательную деятельность в лучших традициях, накопленных за славную вековую историю. На его кафедрах и клинических базах активно внедряются востребованные образовательные программы, ведутся инновационные разработки, отвечающие практическим нуждам отечественного здравоохранения.

Пожелав коллективу и студентам Университета реализации научного и творческого потенциала, воплощения новых интересных идей и успехов в развитии отечественного образования и науки!

Сегодня Иркутский государственный медицинский университет находится в активном периоде своего развития. Хотелось бы верить и надеяться, что вековой и все последующие юбилеи он будет также встречать в самом высоком ранге высшего учебного заведения России, навсегда оставаясь Университетом.

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: 23.09.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бушмакин Н.Д. К четырехлетию ИРГОСУНа // Сборник трудов профессоров и преподавателей Государственного Иркутского Университета. Медицинский факультет. Вып. 1-й. Иркутск, 1922. С.327-330.
2. Власть Труда. 1928.27 октября. №251. С.2.
3. Гольдфарб С.И., Щербаков Н.Н. Иркутский государственный университет. Хроника событий. 1918-1998. Иркутск: Агентство «Комсомольская правда – Байкал», Издательство Иркутского университета, 1998. 304 с.

4. Десять лет Иркутского университета. 1918-1928. Иркутск: Издание юбилейной комиссии, 1928. 180 с.
5. Иркутская летопись 1661-1940 гг. / Составитель, автор предисловия и примечаний Ю.П. Колмаков. Иркутск: Отгис, 2003. 848 с.
6. Иркутский государственный медицинский университет (1919-2009) / Сост. А.Г. Шантуров, Г.М. Гайдаров. Под ред. И.В. Малова. Иркутск: Издание ОАО «Иркутская областная типография № 1 им. В.М. Посохина», 2009. 548 с.

7. Иркутский государственный медицинский университет (1919-1999) / Составители: А. Г. Шантуров, Г.М. Гайдаров. Ред. А. Г. Шантуров. Иркутск: Издание ГП «Иркутская областная типография № 1», 1999. 376 с.
8. Иркутский государственный университет. Однодневная газета. 1918. 27 октября. 4 с.
9. Иркутский медицинский институт (1930-1980) / Под ред. М.А. Рыбалко. Иркутск, 1980. 183 с.
10. Круквер И.М. Двадцатипятилетие Иркутского государственного медицинского института: Речь, произнесенная 23 декабря 1944 года на торжественном собрании в Иркутском драмтеатре // Медицинский бюллетень. Посвящается XXV-летнему юбилею Иркутского государственного медицинского института. Иркутск, 1947. №8. С.3-15.
11. Ларионова Т.А., Малоземова А.И. 40 лет Иркутского

- государственного медицинского института. Иркутск, 1949. 30 с.
12. Романов Н.С. Летопись города Иркутска за 1902-1924 гг. / Составление, предисловие и примечания Н.В. Куликаускене. Иркутск: Восточно-Сибирское книжное издательство, 1994. 560 с.
13. Сибирь. 1918. №28. Иркутск. Четверг, 15 (2) августа. С.2-3.
14. Шантуров А.Г. Биографический словарь заведующих кафедрами, профессоров, докторов наук ИГМУ (1920-1995). Иркутск: ИГМУ, 1995. 278 с.
15. Шантуров А.Г., Гайдаров Г.М. Иркутский государственный медицинский институт в годы Великой Отечественной войны. Иркутск: Издание ОАО «Иркутская областная типография № 1 им. В.М. Посохина», 2005. 588 с.

REFERENCES

1. Bushmakina N.D. On the Fourth Anniversary of IRGOSUN // Proceedings of professors and teachers of the State Irkutsk University. Faculty of Medicine. 1st edition. Irkutsk, 1922. P.327-330. (in Russian)
2. The power of labor. 1928. Saturday, October 27. №251. P.2. (in Russian)
3. Goldfarb S.I., Scherbakov N.N. Irkutsk State University. Chronicle of events. 1918-1998. Irkutsk: Agency "Komsomolskaya Pravda - Baikal", Publishing House of Irkutsk University, 1998. 304 p. (in Russian)
4. Ten years of Irkutsk University. 1918-1928. Irkutsk: Publication of the anniversary commission, 1928. 180 p. (in Russian)
5. Irkutsk Chronicle 1661-1940 / Compiled by the author of the preface and notes by Yu. P. Kolmakov. Irkutsk: "Imprint", 2003. 848 p. (in Russian)
6. Irkutsk State Medical University (1919-2009) / Compiled by A.G. Shanturov, G.M. Gaidarov. Ed. I.V. Malov. Irkutsk: Publication of OJSC "Irkutsk Regional Printing House No. 1 named after V.M. Posokhina", 2009. 548 p. (in Russian)
7. Irkutsk State Medical University (1919-1999) / Compiled by A.G. Shanturov, G.M. Gaidarov. Ed. A.G. Shanturov. Irkutsk: Publication of the State Enterprise "Irkutsk Regional Printing House No. 1", 1999. 376 p. (in Russian)

8. Irkutsk State University. One day newspaper. 1918. Sunday, October 27. 4 p. (in Russian)
9. Irkutsk Medical Institute (1930-1980) / Ed. M.A. Rybalko. Irkutsk, 1980. 183 p. (in Russian)
10. Krukover I.M. Twenty-fifth anniversary of the Irkutsk State Medical Institute: Speech delivered on December 23, 1944 at a ceremonial meeting in the Irkutsk Drama Theater // Medical Bulletin. Dedicated to the 25th anniversary of the Irkutsk State Medical Institute. Irkutsk, 1947. №8. P.3-15. (in Russian)
11. Larionova T.A., Malozemova A.I. 40 years of the Irkutsk State Medical Institute. Irkutsk, 1949. 30 p. (in Russian)
12. Romanov N.S. Annals of the city of Irkutsk for 1902-1924 / Compilation, foreword and notes by N.V. Kulikauskene. Irkutsk: East Siberian Book Publishing House, 1994. 560 p. (in Russian)
13. Siberia. 1918. №28. Irkutsk. Thursday, August 15 (2). P.2-3. (in Russian)
14. Shanturov A.G. Biographical Dictionary of Heads of Departments, Professors, Doctors of Sciences, ISMU (1920-1995). Irkutsk: IGMU, 1995. 278 p. (in Russian)
15. Shanturov A.G., Gaidarov G.M. Irkutsk State Medical Institute during the Great Patriotic War. Irkutsk: Publication of OJSC "Irkutsk Regional Printing House No. 1 named after V.M. Posokhina", 2005. 588 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Малов Игорь Владимирович – ректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: i.malov@ismu.baikal.ru; Майборода Аскольд Александрович – заведующий кафедрой, д.б.н., профессор, e-mail: a.majboroda@ismu.baikal.ru, SPIN-код: 1064-2380; Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры, главный редактор газеты «Медик. Иркутская областная медицинская газета», к.м.н., доцент, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: yu.zobnin@ismu.baikal.ru, SPIN-код: 7464-1217; Калягин Алексей Николаевич – проректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: akalagin@mail.ru, SPIN-код: 6737-0285, ORCID: 0000-0002-2708-3972;

Щербатых Андрей Викторович – проректор, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, e-mail: irkutskii@mail.ru

Information About the Authors:

Malov Igor V. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Rector, Head of the Department, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: i.malov@ismu.baikal.ru; Mayboroda Askold A. – Head of the Department, Professor, Doctor of Biological Sciences, e-mail: a.majboroda@ismu.baikal.ru, SPIN-code: 1064-2380; Zobnin Yuri V. – Associate Professor, editor-in-chief of the newspaper "Medic. Irkutsk Regional Medical Newspaper", candidate of medical sciences, associate professor, tel. 8 (3952) 328382, e-mail: yu.zobnin@ismu.baikal.ru, SPIN-code: 7464-1217; Kalyagin Alexey N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Vice-Rector, professor, Head of Department, e-mail: akalagin@mail.ru, SPIN-code: 6737-0285, ORCID: 0000-0002-2708-3972; Scherbatykh Andrey V. – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Vice-Rector, Head of Department, e-mail: irkutskii@mail.ru

ЛЕКЦИИ

© МАЙБОРОДА А.А. – 2019
УДК: 664.95

DOI: 10.34673/ismu.2020.72.54.010

ГАМЕТОГЕНЕЗ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Майборода А.А.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. У организмов, размножающихся половым путем, различают гаплоидную и диплоидную стадии развития. Гаплоидную стадию контролирует мейотический способ размножения клеток, обеспечивающий формирование мужских и женских гамет. При абсолютном совпадении перераспределения генетического материала до стадии сперматоцитов и овоцитов первого порядка у обоих полов, наблюдаются заметные различия активации дифференцировки гамет в периодике онтогенеза. На основе фундаментальных процессов гаметогенеза анализируются причины бесплодия и их классификация.

Ключевые слова: гаметогенез; овуляция; оплодотворение; бесплодие.

GAMETOGENESIS AND FERTILIZATION IN HUMAN ONTOGENESIS: THEORY AND PRACTICE

Mayboroda A.A.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. In the organisms, which are reproduced by sexual way, haploid and diploid stages of development are distinguished. The meiotic way of cell reproduction, providing the formation of male and female gametes, controls haploid stage. In absolute coincidence of redistribution of genetic material to the stage of spermatocides and oocytes of the first order in both sexes, marked differences of activation of differentiations of gametes in periods of ontogenesis are noticed. On the base of fundamental processes of gametogenesis, the reasons of sterility and their classification are analyzed.

Key words: gametogenesis; ovulation; fertilization; infertility; sterility.

Оплодотворение у организмов, размножающихся половым путем, является пограничным событием, позволяющим пространственно и во времени выделить в онтогенезе гаплоидную и диплоидную стадии развития (рис. 1, см. на обложке).

Гаплоидную и диплоидную стадии развития контролируют два разных способа деления клеток – митоз и мейоз. Становление и развитие диплоидной стадии онтогенеза определяет митоз как способ размножения клеток, обеспечивающий образование двух генетически равноценных и идентичных исходной клеток. А мейоз обеспечивает гаплоидность и рекомбинацию генетического материала, как следствие случайного расхождения отцовских и материнских хромосом в первом мейозе и как последующий результат их случайного сочетания в сперматиде и овоците второго порядка. Только такой тип рекомбинации состава родительских хромосом обеспечивает возможность любой взрослой особи человеческого организма производить $8,4 \times 10^6$ разных гамет [2]. Количество вариантов случайного сочетания гаметических хромосом в результате оплодотворения, с учетом кроссинговера, как еще одного способа производства четырех наборов хромосом нового состава, представляется поистине фантастическим. Таким образом, митоз обеспечивает копирование одного варианта признака, а мейоз создает потенциальное разнообразие комбинаций родительских аллелей в гаметах.

Оплодотворению предшествует целый ряд дифференцировок и перемещений диплоидных клеток зародышевого пути: первичные половые клетки (гоноциты) → гонии (спермато- и оогонии) → сперматоциты и овоциты. Первичные половые клетки являются предшественниками гамет, еще в эмбриогенезе они обособляются из эпибласта в устье желточного мешка, а затем мигрируют в закладки гонад. В гонадах обоих полов первичные половые клетки размножаются митозом и становятся спермато- или оогониями. Гонии принято считать исходными клетками гаметогенеза.

Сперматогенез. Сперматогенез осуществляется в мужских гонадах – семенниках. В семенниках образуются сперматозоиды и синтезируется мужской половой гормон – тестостерон.

Семенники – парная трубчатая железа яйцевидной формы, располагается вне брюшной полости в мошонке. Температура в мошонке на 2-3° С ниже температуры тела. Это оптимальная температура для развития сперматозоидов. При более высокой температуре продолжительность жизни сперматозоидов заметно сокращается.

Семенники – парная трубчатая железа яйцевидной формы, располагается вне брюшной полости в мошонке. Температура в мошонке на 2-3° С ниже температуры тела. Это оптимальная температура для развития сперматозоидов. При более высокой температуре продолжительность жизни сперматозоидов заметно сокращается.

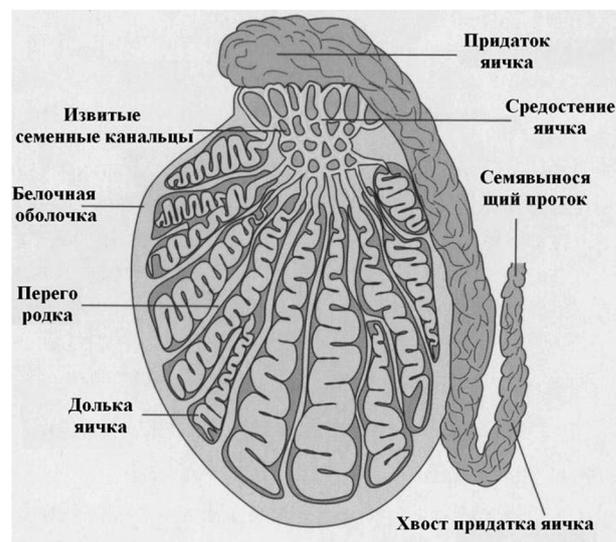


Рис. 2. Строение семенника.

В каждом семеннике различают изолированные участки – дольки семенника, в которых содержится около 1000 извитых канальцев, вытянутая длина каждого из них 60 см [7]. Извитые канальцы разделены соединительной тканью, в которой проходят кровеносные сосуды и располагаются клетки Лейдига (рис. 2, 3).

Стенки семенных канальцев представлены несколькими слоями клеток, которые являются последовательными стадиями развития сперматозоидов. Наружный

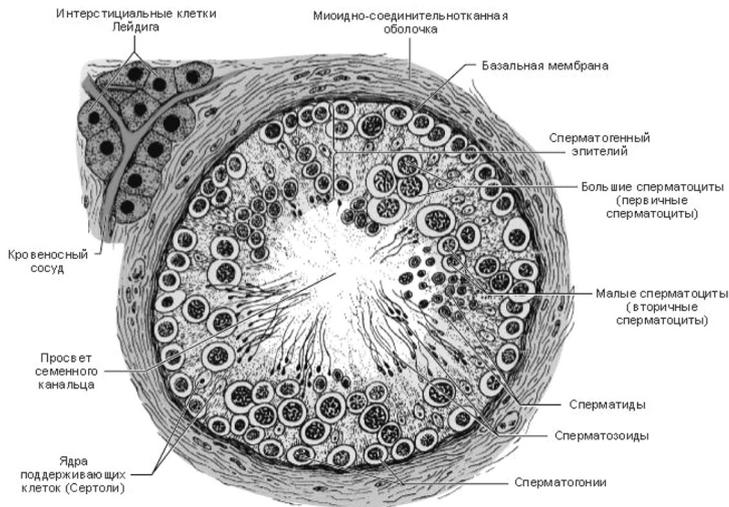


Рис. 3. Поперечный срез семенного канала.

слой клеток семенного канала состоит из предшественников половых клеток – сперматогоний, которые путем последовательных делений и дифференцировок образуют клеточные слои стенки канала, в центре которого формируется просвет, ограниченный и заполненный зрелыми спермиями (рис. 3). В результате митотических делений большого числа **сперматогоний** формируются группы клеток, которые одновременно начинают дифференцироваться в **сперматоциты первого порядка (С-I)**. При этом сперматогонии увеличиваются в размерах, и в них происходит репродукция генетического материала. Количество хромосом не изменяется, но они становятся двунитчатыми, т.е. состоят из двух хроматид и имеют формулу – $2n4c$. Далее происходит **конъюгация** гомологичных хромосом, в результате образуется структура **тетрада** (бивалент), которая приспособлена для **кроссинговера** – важного события, обозначающего обмен частями между родительскими гомологичными хромосомами. Таким образом, в результате увеличения размеров, конъюгации гомологичных хромосом и кроссинговера сперматогонии превращаются в профазе первого мейоза, в С-I (рис. 4, 5, см. на обложке).

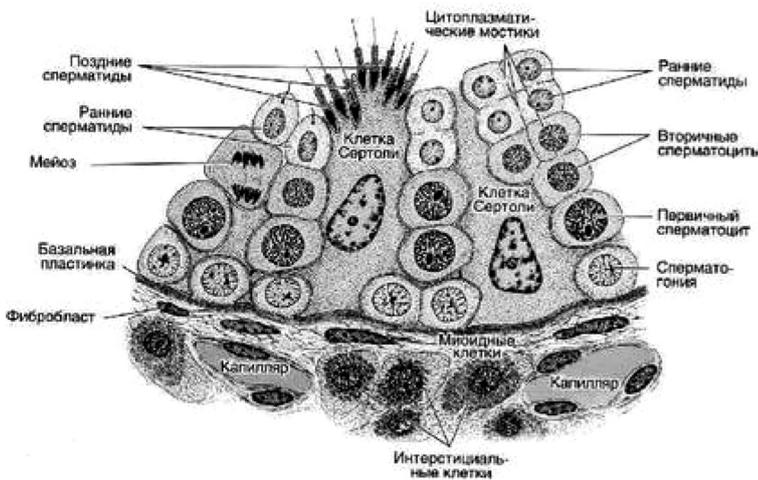


Рис. 4. Последовательные стадии дифференцировки в процессе сперматогенеза.

С-I в результате первого мейотического деления образуют два **сперматоцита второго порядка (С-II)**. При этом в дочерние клетки, в анафазе первого мейоза, расходятся гомологичные хромосомы каждой пары, каждая хромосома состоит из двух хроматид. В анафазе второго мейоза расходятся хроматиды каждой хромосомы и образуется четыре **сперматиды**. Они имеют генетическую

формулу – $1n1c$ (рис. 5, см. на обложке).

Уникальная особенность сперматогенеза заключается в том, что митотическое деление сперматогоний и мейотическое деление сперматоцитов первого и второго порядка сопровождается не **полным цитокинезом**. В результате все дочерние клетки: сперматогонии, С-I, С-II и сперматиды соединены цитоплазматическими мостиками (рис. 6). Цитоплазматические мостики остаются до окончания периода формирования, когда **сперматозоиды** переходят в просвет канала. Биологическая целесообразность не полного цитокинеза, предположительно, заключается в том, что генетический материал не равномерно распределяется между ядрами спермиев и у человека в результате первого мейоза одни спермии получают X-хромосому, а другие Y-хромосому. X-хромосома содержит 1200 генов, обеспечивающих разные этапы онтогенеза, Y-хромосома имеет всего 90 генов и многие полезные гены отсутствуют.

Принято считать, что если бы не цитоплазматические мостики между спермиями, то сперминосители Y-хромосомы не выживали бы и в следующих поколениях перестали воспроизводиться особи мужского пола [1].

Контроль за превращением сперматид в сперматозоиды осуществляют клетки **Сертоли**. В стенке семенного канала, кроме клеток участниц сперматогенеза, имеются трофические клетки Сертоли (рис. 4). Пространственно они организованы так, что через них проходят или обязательно соприкасаются все клетки участницы сперматогенеза, постоянно снабжая сперматоциты и сперматиды кислородом и питательными веществами и продуцируя жидкость, заполняющую просветы каналов, необходимую для продвижения сперматозоидов. В соединительной ткани семенника, между дольками располагаются сосуды и клетки **Лейдига**, синтезирующие **тестостерон**. В онтогенезе особей мужского пола наблюдаются периоды, в которые отмечено накопление и временное исчезновение клеток Лейдига.

Выводные протоки долек семенника образуют **сеть семенника (средостение яичка)**, которая последовательно переходит в 10-15 семявыносящих канальцев, открывающихся в **эпидидимидис** (рис. 2). Эпидидимидис – придаток семенника, имеющий структуру сильно извитой трубки, длиной около 6 метров, предназначен для хранения и созревания спермы. В каждом кубическом сантиметре придатка может содержаться до 500 млн. спермиев за счет уплотнения в результате потери жидкости. Спермии пассивно поступают в придаток из извитых канальцев, поскольку еще не обладают активной подвижностью. Пребывание сперматозоидов в эпидидимидисе в течение 18-24 час. обеспечивает контакт с химическими веществами выстилки канала придатка и пробуждает в сперматозоидах способность к движению.

Дальнейший путь спермы возобновляется в процессе эякуляции. На этом пути от обоих придатков отходят семявыносящие протоки, которые соединяются в области предстательной железы, образуя семяизвергательный канал, впадающий в мочеиспускательный канал (рис. 7). Перед предстательной железой по ходу семявыносящих протоков располагается парная железа, именуемая **семенной пузырьёк**. Далее, по ходу эякулята расположены не парные **предстательная** и **куперова** железы. Все три секреторные железы обеспечивают оптимальные условия активности и существования сперматозоидов.

Для проявления двигательной активности спермато-

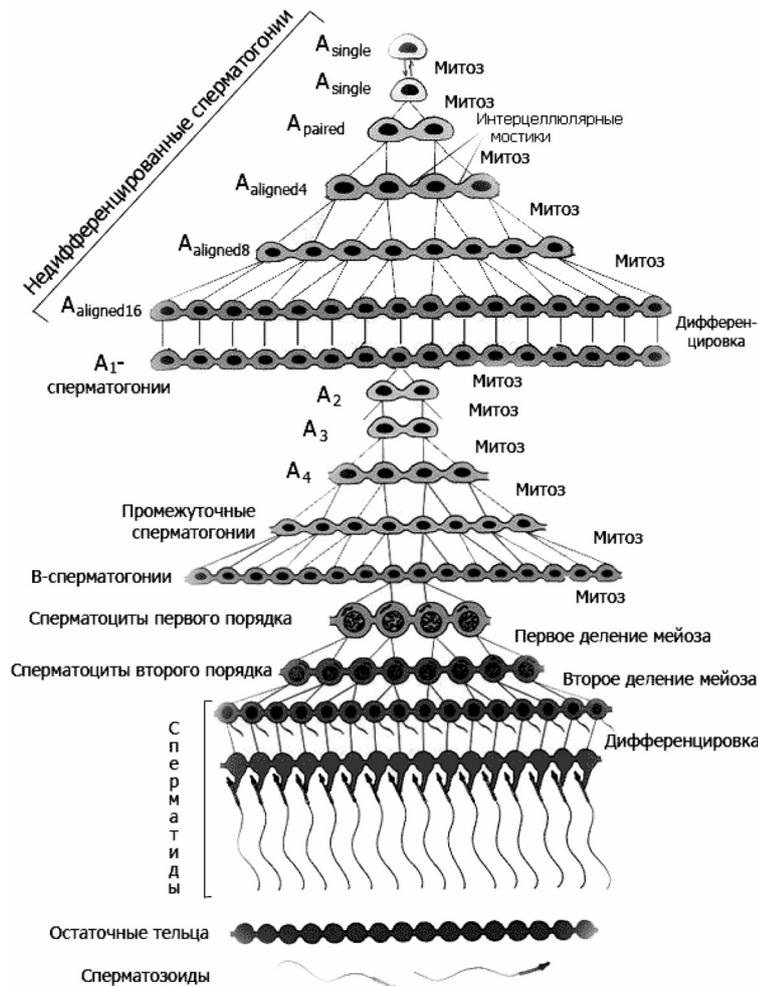


Рис. 6. Неполный цитокинез в мужском гаметогенезе.

зоидам очень важна щелочная среда, которая не должна быть ниже pH-6,0. Только при pH 6,0-6,5 сперматозоид начинает проявлять двигательную активность. Секрет женских половых путей является кислым pH 3,5-4,0. Для нейтрализации кислой среды семенная жидкость эякулята имеет pH 7,5. Водянистая щелочная жидкость последовательно, по мере прохождения эякулята, секретируется семенными пузырьками предстательной и куперовой железы и создает необходимые условия для включения подвижности мужской гаметы, а так же обеспечивает сперматозоиды необходимой энергией в виде фруктозы. Установлено, что в эякуляте объемом 3,5 мл имеется около 400 млн. сперматозоидов, доля жидкого содержимого семенных пузырьков составляет – 60%, а предстательной железы – 30% от общего объема эякулята [9,11].

Мейоз у человека длится около 24 дней, а развитие четырех зрелых спермиев из сперматогонии около 63-70 дней. В сутки продуцируется около 120 млн. сперматозоидов [1,5]. В 1 мл эякулята здорового мужчины содержится от 20 до 120 млн. сперматозоидов. За время половой жизни мужчина продуцирует до 1 триллиона сперматозоидов.

Оогенез осуществляется в женских гонадах-яичниках. Это парный орган (рис. 8). В яичниках образуются **женские гаметы** и **женские половые гормоны**.

В отличие от образования спермиев, которое начинается у мужчин только после полового созревания, образование ооцитов первого порядка (О-I) у женщин начинается до их рождения и завершается для каждого О-II только после оплодотворения.

Первичные половые клетки особей женского пола, попав в гонады, становятся оогониями. Оогонии в раннем эмбриогенезе в течение первых трех месяцев со-

вершают около 22 митотических делений, в результате образуется около 6-7 млн. оогоний [5]. К четвертому месяцу эмбрионального развития оогонии вступают в стадию роста, которая означает начало мейотического цикла и сопровождается увеличением клеток в размерах и репродукцией генетического материала (S-период первого мейоза). Как и во время S-периода митоза, хромосомы становятся двунигчатыми, состоят из двух хроматид и имеют генетическую формулу $2n4c$. Очень быстро происходит **конъюгация** гомологичных хромосом (четыре хроматид), образуется структура **тетрада** (бивалент), которая обеспечивает возможность **кроссинговера**. У семимесячного плода между хроматидами появляется пространство, но они еще соединены между собой несколькими точками, которые называются **хиазмы**. На этой стадии мейотический цикл задерживается и оогонии становятся **ооцитами первого порядка**[8].

У новорожденных О-I имеет ядерную оболочку, ядрышко и генетический материал на стадии **профазы первого мейоза**. О-I окружен одним слоем плоских фолликулярных клеток, поэтому не имеет базальной мембраны, не имеет z.pellucida и получил название примордиальный (первичный) фолликул. Примордиальные фолликулы сохраняются до полового созревания (рис. 9).

После достижения половой зрелости, раз в месяц, несколько примордиальных фолликулов начинают расти, один из них опережает остальных в развитии. В результате непрерывного размножения фолликулярных клеток примордиальный фолликул проходит стадии первичного и вторичного фолликула, далее в нем образуется полость-**антрум** и фолликул становится антральным. В первичном фолликуле формируется z.pellucida, а сам фолликул окружен толстым слоем фолликулярных клеток. Тяжи стромальных клеток, именуемые **теки**, окружают фолликул и обеспечивают прорастание кровеносных сосудов к поверхности фол-

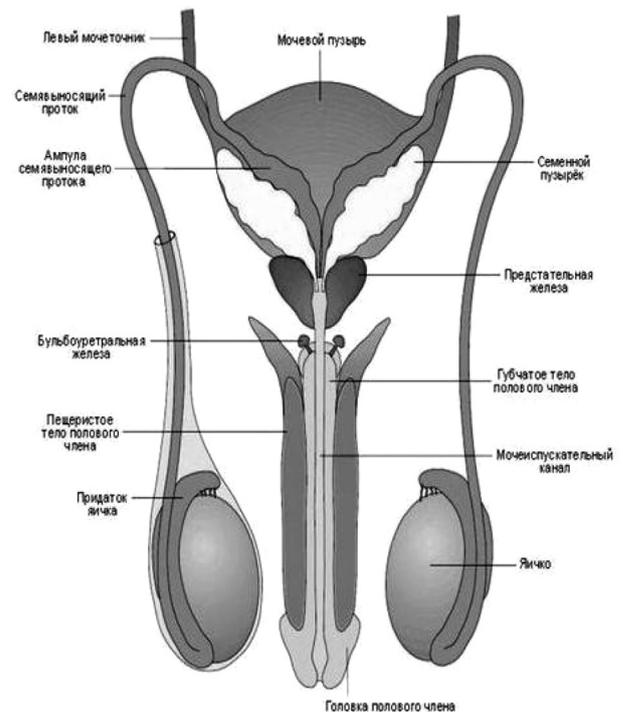


Рис. 7. Схема строения мужской половой системы.

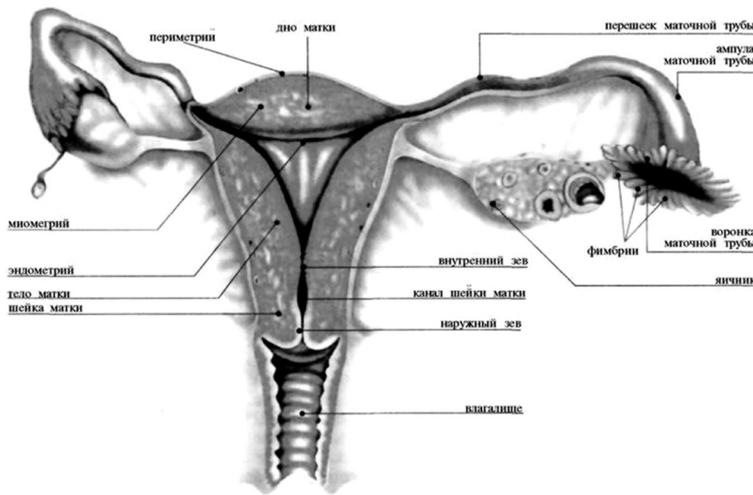


Рис. 8. Взаиморасположение элементов женской половой системы.

ликула. При переходе к стадии антрального фолликула происходит **первое деление мейоза** и О-I становится О-II (рис. 9).

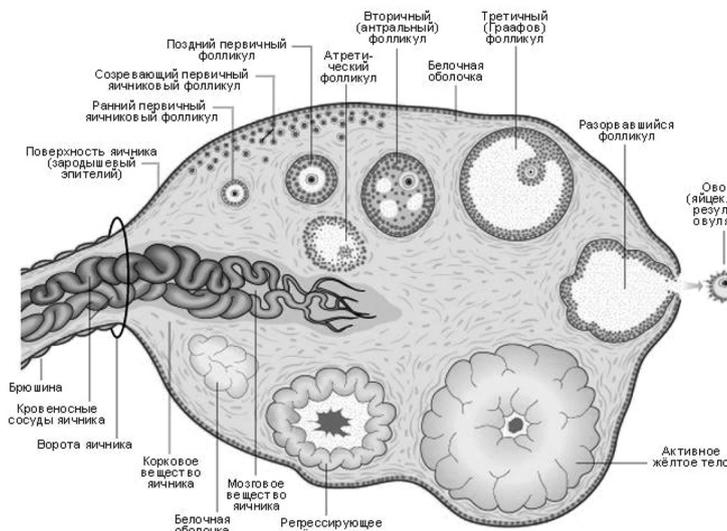


Рис. 9. За 14 дней от первичного фолликула до Граафова фолликула, который содержит готовый к овуляции овоцит II порядка.

В середине менструального цикла, после резкого подъема уровня эстрогенов и лютеинизирующего гормона (ЛГ), происходит мгновенное увеличение размеров антрального фолликула и размеров О-II. Диаметр О-II увеличивается в 10 раз, а клеточная масса в 1000 раз. Антральный фолликул достигает 2,5-3 см в диаметре, превращается в граафов пузырек и приближается к краю яичника. Кровеносные сосуды обеспечивают трансудацию плазмы с большим содержанием простоглиндинов в антральную полость и набухание граафова пузырька. Небольшой участок его капсулы начинает выдавливаясь в виде соска. Этот участок называется **стигма**. В результате набухания пузырька и дегенерации стигмы, фолликул разрывается и О-II вместе с антральной жидкостью выходит в брюшную полость – **овуляция**. Овуляция происходит ежемесячно, попеременно в правом или левом яичнике, на 14 день 28 дневного менструального цикла. Овуляция сопровождается болезненностью в правой или левой поясничной области, повышением базальной температуры и состоянием

дискомфорта. Болезненность во время овуляции возникает не у всех женщин, но повышение температуры может служить надежным сигналом начала овуляции (рис. 9, 16).

Очень важно. В женских яичниках, половые клетки проходят только одно мейотическое деление (первое мейотическое или редукционное). Второе мейотическое (эквационное) деление возможно только после оплодотворения и происходит за пределами яичника в фаллопиевых трубах.

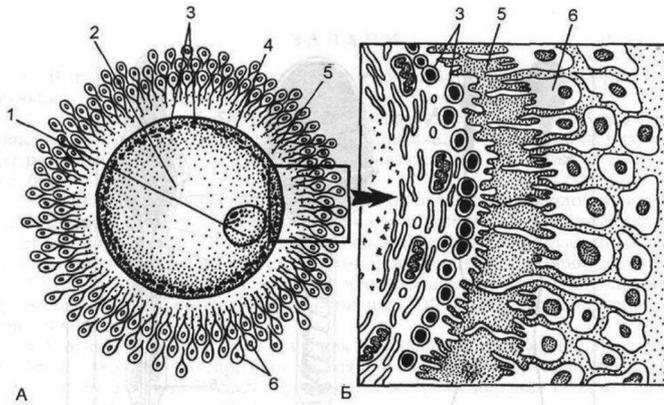
Судьба генетического материала в оогенезе (рис. 10, см. на обложке).

Период размножения. В яичник переходит около 1700-2000 первичных половых клеток, они становятся оогониями и в течение трех месяцев в внутриутробного развития размножаются митозом.

Период роста. 1) На четвертом месяце внутриутробного развития оогонии увеличиваются в размерах, и в них происходит **репродукция генетического материала**. При этом количество хромосом не изменяется, но они состоят из двух хроматид. 2) Гомологичные **хромосомы конъюгируют**. 3) Между гомологичными хромосомами происходит обмен участками – **кроссинговер**. Оогонии становятся овоцитами первого порядка (О-I), в которых мейотическое деление останавливается на стадии **профазы первого мейоза**. В состоянии профазы первого мейоза О-I сохраняется от рождения до полового созревания.

Период созревания совпадает с пубертатным возрастом, по достижении которого, один раз в месяц происходит первое мейотическое деление и образуется один овоцит второго порядка (О-II) и одно полярное тельце. 4) В анафазе первого мейоза разделяются гомологичные хромосомы каждой пары. Гомологичные хромосомы состоят из двух хроматид, которые соединены в области центромеры. Второе мейотическое деление происходит только после оплодотворения. За период женского репродуктивного возраста образуется и расходуется всего 350-500 овоцитов второго порядка.

Оплодотворение. Оплодотворение – процесс слияния двух гамет, в результате чего образуется оплодотворенное яйцо – зигота. Зигота является начальной стадией развития организма. Оплодотворение происходит в фаллопиевых (маточных) трубах (рис. 8, 13). В опло-



А – светоптическая микроскопия; Б – ультраструктура; 1 – ядро; 2 – цитоплазма с желточными включениями; 3 – кортикальные гранулы; 4 – цитолемма; 5 – блестящая оболочка; 6 – фолликулярные клетки, образующие лучистый венец.

Рис. 11. Овоцит II порядка после овуляции.

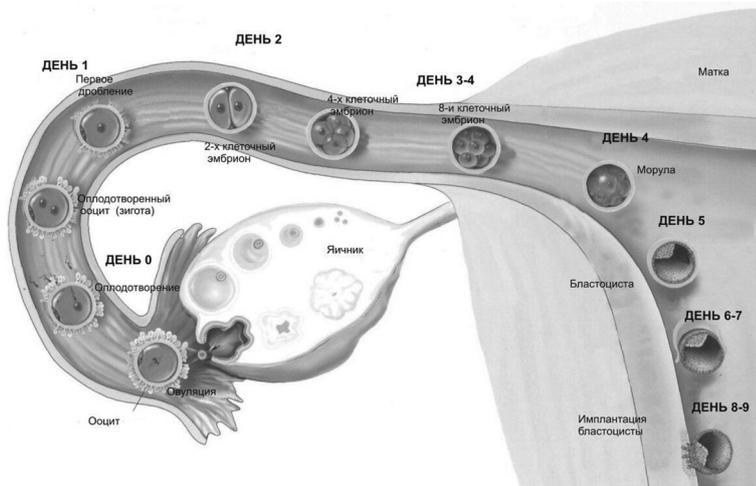


Рис. 13. От оплодотворения до имплантации за 9 дней.

дотворении участвует пара: **овоцит второго порядка и сперматозоид**.

После овуляции О-II попадает в воронку бахромчатого конца фаллопиевой трубы, далее через вход – остиум, под действием фимбрий проникает в просвет маточной трубы, где уже ресничный эпителий, активированный эстрогенами, перемещает О-II в место оплодотворения, которое обозначено как **ампула фаллопиевой трубы** (рис. 8).

О-II, попавший в ампулу, окружен слоем фолликулярных клеток, которые образуют *corona radiata*. Под слоем фолликулярных клеток лежит слой, получивший название *zona pellucida* (блестящая оболочка). *Zona pellucida* покрывает наружную клеточную мембрану О-II. Ооцит готов к оплодотворению (рис. 11).

Сперматозоид проходит из влагалища в матку, а затем до ампулы маточной трубы за 5 минут. Однако, способность к оплодотворению возникает у сперматозоидов только после того, когда он проведет в ампуле не менее 1-7 час. Это время необходимо для созревания (**капацитации**) сперматозоида. Проникновение в О-II ограничено числом сперматозоидов. Проникновение не происходит, если число сперматозоидов менее 1000 и более 1 млн.

Сперматозоид прикрепляется к О-II при помощи вещества фертилизин. После прикрепления сперматозоида к поверхности яйца, происходит **акросомная реакция**. Акросома сперматозоида разрывается и выделяет **сперматолизин**, в составе которого содержатся активные ферменты гиалуронидазы и протеазы. Гиалуронидаза позволяет головке сперматозоида пройти между фолликулярными клетками, а протеаза и другие ферменты пройти через студенистую оболочку и прикрепиться к паре рецепторов. После прикрепления сперматозоида к рецепторам происходит перераспределение ионов по клеточным оболочкам, *zona pellucida* меняет свой состав – уплотняется (оболочка оплодотворена) и становится не только непроницаемой для остальных сперматозоидов, но и отторгает уже прикрепившиеся. После сформированного отверстия в *zona pellucida* головка сперматозоида достигает мембраны О-II, разрушает её, пронуклеус сперматозоида оказывается в цитоплазме овоцита, а мембрана головки сперматозоида закрывает отверстие в мембране О-II.

Главным событием внутренней стадии оплодотворения является судьба генетического материала обеих гамет, который претерпевает существенные изменения. В течение первых 24 часов после проникновения сперматозоида О-II заканчивает второе мейотическое деление и образуется второе редукционное тельце, О-II становится гаплоидным. Выравниваются размеры ядер, при этом пронуклеус сперматозоида достигает размеров пронуклеуса овоцита. Происходит сближение ядер,

репликация ДНК в ядрах и слияние ядер пронуклеусов. В момент слияния в каждом пронуклеусе содержится диплоидное количество ДНК. После слияния ядер и обеих ядерных оболочек, быстро образуется метафазная пластинка и происходит первое деление дробления зиготы. В результате первого митотического деления зиготы образуется два бластомера, в диплоидных ядрах которых объединяются мужские и женские хромосомы (рис. 12, см. на обложке).

Путь оплодотворенной, митотически делящейся клетки по фаллопиевой трубе до матки занимает около 4 дней. За это время происходит ряд неравномерных чередующихся дроблений и образуется зародыш в стадии морулы (16-32 бластомера). Зародыш пассивно перемещается по фаллопиевой трубе вместе с током жидкости, который обеспечен движением ресничек эпителия и мышечным сокращением маточных труб. Однако в матку морула попасть не может раньше, чем на четвертый день после оплодотворения. Перешеек маточной трубы, который составляет примерно 2 сантиметра перед входом в матку, в течение трёх суток после оплодотворения находится в состоянии спастического сокращения. Только секреция прогестерона расслабляет гладкую мускулатуру перешейка и открывает доступ в матку (рис. 8, 13).

Следующее деление морулы превращает зародыш в **бластоцисту** – шарик, заполненный жидкостью, стенки которого состоят из бластомеров. Бластоциста имеет размеры О-II, так как бластомеры остаются внутри *zona pellucida*. Попав в матку, бластоциста в течение двух дней остается в ее полости. В этот период бластоциста теряет *zona pellucida*, клетки трофобласта разрастаются и образуют ворсинки трофобласта, которые вступают в контакт с клетками эндометрия. На 7-9 день оплодотворения бластоциста полностью погружена в эндометрий. Этот процесс называется **имплантация** (рис. 13). После

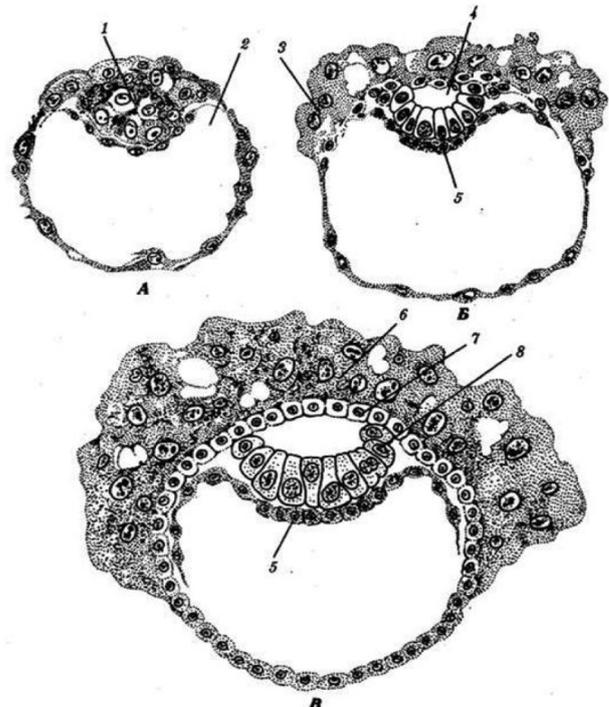


Рис. 14. Из клеток эпибласта (8) формируются первичные половые клетки: А – бластоциста; Б – бластоциста в самом начале имплантации (7-е сутки развития); В – частично имплантированная бластоциста (8-е сутки развития): 1 – эмбриобласт, 2 – бластоцель, 3 – трофобласт, 4 – полость амниона, 5 – гипобласт, 6 – синцитиотрофобласт, 7 – цитотрофобласт, 8 – эпибласт.

имплантации зародыш начинает расти. Клетки трофобласта разделяются на два слоя (наружный и внутренний), которые вместе образуют наружную оболочку – **хорион**. Клетки внутренней клеточной массы дают начало внезародышевым органам и зародышевому диску. Клетки внутренней клеточной массы образуют две полости, окруженные клеточными оболочками: **амнион** и **желточный мешок**. Клетки, лежащие между ранним амнионом и желточным мешком, образуют структуру **зародышевый диск**.

Именно зародышевый диск дает начало собственному зародышу. Клетки зародышевого диска, на ранних стадиях эмбриогенеза дифференцируются и образуют эктодерму, энтодерму и мезодерму. Гастрюляция происходит на 10-11 день после оплодотворения. Первым на третьей неделе начинает развитие головной и спинной мозг, сердце начинает развиваться на четвертой неделе.

Примечательно, что клетки зародышевого диска на самых ранних стадиях эмбриогенеза из клеток **эпибласта** формируют **первичные половые клетки** (рис. 14).

Бесплодие

Бесплодие является наиболее важной проблемой в системе деторождения, оно возникает у 1 из 8 супружеских пар, желающих зачать ребенка. Вероятность ежемесячного зачатия для пары, не прибегающей к разным формам контрацепции, составляет 15%. Отсюда сформулировано рабочее определение бесплодия «как невозможность забеременеть после попыток, предпринимаемых в течение года».

Различают мужское и женское бесплодие. Оба варианта предполагают нарушения в процессах гаметогенеза, нарушения в перемещении гаметы ранних стадий зародыша, врожденные пороки развития, имеют половые различия.

Мужское бесплодие.

Наиболее частой причиной мужского бесплодия является отсутствие или низкое число спермиев в семенной жидкости. Полное отсутствие спермиев в семенной жидкости называется **азоспермия**, низкое число спермиев – **олигоспермия**.

Статистически **азоспермия** отмечена у 5% мужчин. Самые сложные формы азоспермии и олигоспермии связаны с гормональными нарушениями и врожденными дефектами гонад. Практическое значение имеет уровень гонадотропин – релизинг гормона (ГнРГ), секретлируемого гипоталамусом, а так же лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, секретлируемых передней долей гипофиза, гормона роста, секретлируемого передней долей гипофиза и тестостерона, секретлируемого клетками Лейдига.

Врожденная неспособность гипоталамуса секретировать нормальное количество ГнРГ может явиться причиной **гипогонадизма**, особенно при сочетанном повреждении центра пищевого насыщения гипоталамуса. При этой форме, именуемой как адинозогенитальный синдром, возникает ожирение и недоразвитие половых органов, которые остаются подобно детским.

Непосредственно активность гонад стимулируют ФСГ, тестостерон и гормон роста. Гормон роста обеспечивает раннее деление сперматогоний, низкий уровень гормона приводит к снижению или полному отсутствию сперматогенеза. Тестостерон, выделяемый клетками Лейдига, стимулирует рост и деление сперматогоний. ФСГ, активируя клетки Сертоли, контролирует дифференцировку сперматид в сперматозоиды.

Нарушения в системе гормональной регуляции сперматогенеза возникают как следствие повреждения функции гипофиза или отсутствия рецепторов в клетках мишенях, которыми являются клетки Сертоли и

клетки Лейдига. Очевидно, что при нарушении функции гипофиза, неспособности его передней доли секретировать ЛГ, клетки Лейдига не получают сигнал к секреции тестостерона, который, как известно, запускает рост и деление сперматогоний. При нормальной секреции ЛГ передней долей гипофиза, но при неспособности клеток Лейдига реагировать на ЛГ, сперматогенез блокирован на ранних стадиях и спермии не продуцируются. Возникает азоспермия. Хорошо известен вариант нарушения гормональной регуляции, при котором клетки Лейдига нормально выделяют тестостерон, но нечувствительность к нему вызвана отсутствием рецепторов в клетках мишенях. В результате, у особи, имеющей кариотип 46XY женское строение фигуры, женские вторичные половые признаки. Семенники располагаются в пределах живота или паховых каналов. Такие особи абсолютно бесплодны, а их состояние обозначено как синдром нечувствительности к андрогенам или синдром тестикулярной феминизации, с частотой встречаемости 1 на 20 тыс. новорожденных [5,7].

Недостаток гонадотропного ФСГ, который активирует клетки Сертоли, контролирующие дифференцировку сперматид в сперматозоиды, приводит к одному из вариантов олигоспермии, когда спермиев мало, или при достаточном количестве среди них большой процент малоподвижных (**астеноспермия**) или аномальных спермиев (**тератоспермия**) (рис. 15).



Рис. 15. Примеры аномальных сперматозоидов.

Хорошо известным вариантом азоспермии являются последствия неопущения семенников. В норме у мальчиков за три-четыре недели до рождения яички из брюшной полости проходят через паховый канал и опускаются в мошонку. Иногда, при недостаточной продукции тестостерона, одно или оба яичка или остаются в брюшной полости или задерживаются на пути в мошонку (в паховом канале или на границе канала и мошонки). Это состояние называется **крипторхизм** – неопущение яичек. При крипторхизме семенные канальцы дегенерируют и замещаются соединительной тканью – особь становится стерильной. Принято считать, что причиной дегенерации семенных канальцев является температура в брюшной полости, которая на 2-3°C превышает температуру в мошонке. Хирургическую операцию по выведению яичек из брюшной полости в мошонку необходимо проводить до наступления половой зрелости.

Известны варианты механического блокирования половых путей на уровне протока придатков семенника, семявыносящих протоков и семяизвергательного канала. Наиболее тяжелой, практически неизлечимой формой является врожденное отсутствие семявыносящих протоков. В частности, у 95% больных муковисцидозом мужчин диагностируется двустороннее отсутствие семявыносящего протока. Очень часто отсутствие семявыносящих протоков является единственным дефектом, позволяющим предположить мутацию гена муковисцидоза *CETR* [3].

Никто не застрахован от инфекционных заболева-

ний, которые могут стать причиной бесплодия, в частности двусторонний орхит (воспаление яичек) на фоне эпидемического паротита очень часто становится причиной стерильности переболевшего.

Описан вариант азооспермии, связанный с блокированием семяизвергательного канала, при котором спермии не выходят через семяизвергательный канал, а попадают в мочевой пузырь – ретроградная эякуляция. При этой форме азооспермии возможно использовать сперму, которую выделяют из мочевого пузыря для экстракорпорального оплодотворения.

На долю олигоспермии приходится 90% случаев мужского бесплодия, при котором или спермиев мало или имеется большой процент аномальных спермиев. Под аномальными следует понимать не только нарушение морфологической формы, но и неспособность к активному движению. Гормональные причины, приводящие к частично аномальным спермиям, обозначены выше.

Врожденный дефект в виде расширения вен семенника, именуемый – варикоцеле приводит к постоянному повышению температуры мошонки, нарушается оптимальный режим созревания сперматозоидов, как следствие снижается срок жизни и степень подвижности сперматозоидов. Подобный эффект возникает при ношении тесного нижнего белья и брюк и увлечении продолжительными горячими ваннами.

Вообще за олигоспермию в подавляющем большинстве случаев ответственны сами пациенты, вследствие нарушения режима биологического существования и режима питания. Прием наркотиков и антидепрессантов, систематическое курение и неумеренное потребление алкоголя снижает уровень тестостерона, тем самым нарушая нормальную продукцию спермиев – их количество и подвижность. При ожирении мужчин уровень тестостерона снижается за счет его активного превращения в эстрогены.

Женское бесплодие.

Классификация женского бесплодия включает несколько причин, главными из которых являются: нарушение овуляции, непроходимость фаллопиевых труб, повреждения матки, наличие антител к спермиям, врожденные пороки развития матки, фаллопиевых труб и влагалища.

На долю **нарушения овуляции** приходится 30% случаев женского бесплодия, значительная часть которых имеет гормональную природу.

Регуляция женского гаметогенеза носит циклический характер. В репродуктивном периоде ежемесячно, под гормональным контролем, происходит строго детерминированная последовательность событий созревания О-II и его овуляция. Уровень ФСГ и ЛГ закономерно изменяется и регулирует порядок секреции гормонов се-

кретируемых яичником. Клетки яичника секретируют эстрогены и прогестин. Наиболее значимый эстроген – **эстрадиол**, а значимый прогестин – **прогестерон**.

ФСГ стимулирует быструю пролиферацию клеток гранулы. Внутренний слой клеток гранулы продуцирует эстрадиол и прогестерон, при этом в фолликулярной жидкости через 10-12 дней месячного цикла регистрируется высокая концентрация **эстрадиола**. Эстрадиол стимулирует формирование рецепторов к ФСГ – возникает синергическое взаимодействие обоих гормонов на пролиферацию клеток гранулы и дополнительное совместное воздействие ФСГ и эстрадиола на образование рецепторов к ЛГ. Максимальная кон-

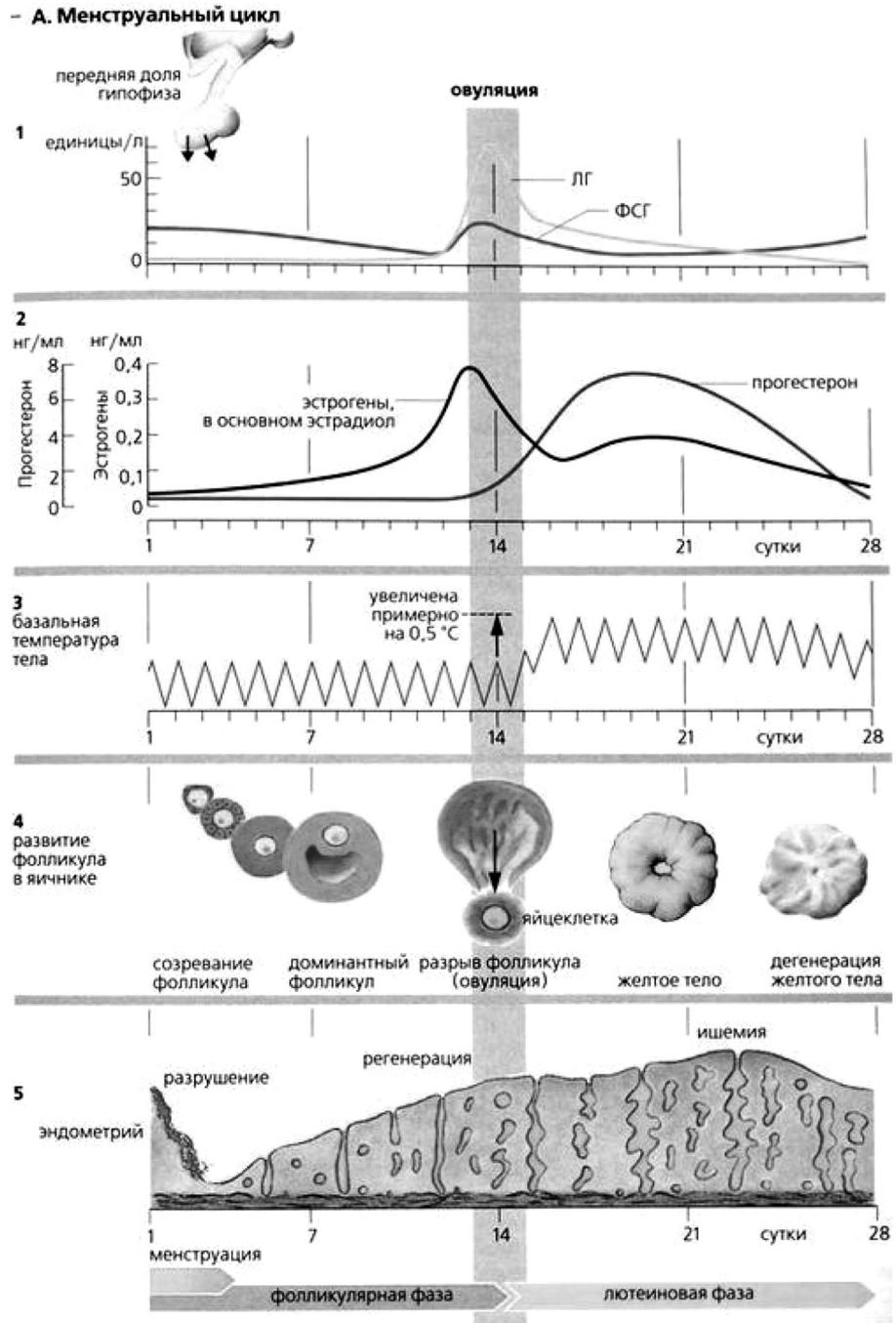


Рис. 16. Ежемесячная, строго детерминированная последовательность менструального цикла.

центрация ЛГ в середине менструального цикла стимулирует в клетках гранулы продукцию прогестерона, который и вызывает овуляцию О-II (рис. 16).

Очевидно, что нарушения в системе: гипоталамус→передняя доля гипофиза→ФСГ прив-

дут к нарушению развития фолликулов и яйцеклетки, а нарушения в системе: гипоталамус→передняя доля гипофиза→ЛГ к невозможности овуляции.

На долю **непроходимости фаллопиевых труб** приходится 30% случаев женского бесплодия, значительная часть которых связана с механическим блокированием просвета маточных труб. Блокирование просвета труб может происходить в результате спаек и рубцов, возникающих после родов, аборт и инфекций половых путей, а также врожденных пороков развития. Однако, среди форм механической непроходимости следует выделить вариант нарушения гормональной регуляции тонуса сфинктера перешейка маточной трубы. После оплодотворения сфинктер перешейка маточной трубы находится в спазмированном состоянии и перекрывает вход в матку. Образовавшееся под действием ЛГ желтое тело беременности начинает продуцировать прогестерон, под действием которого не ранее, чем через три дня после оплодотворения, расслабляется гладкая мускулатура сфинктера перешейка и открывается проход в матку. Недоразвитие желтого тела и недостаток прогестерона не расслабляют перешеек и оставляют зародыш в полости маточной трубы. Клетки зародыша продолжают делиться, и возникает состояние внематочной беременности.

Повреждения матки составляют около 10% случаев женского бесплодия. Врожденные формы аномальной матки имеют небольшую долю и проявляются или полным отсутствием матки, или ее малыми размерами, или аномальным строением. Частой формой повреждения матки являются опухоли и полипы. При всех формах повреждения матки главная проблема не беременность, а имплантация бластоцисты в маточный эндометрий.

Врожденные пороки женской половой системы связаны с разными вариантами дефектов развития Мюллеровых протоков. При этом следствием недораз-

вития Мюллерова протока является полное отсутствие матки, маточных труб и влагалища. При нарушении реканализации Мюллерова протока отсутствует канал или отверстие матки, трубы или влагалища. Состояние двойной или двурогой матки связано с нарушением слияния Мюллеровых протоков. Дефекты реканализации и дефекты слияния Мюллеровых протоков дают множество аномалий женской половой системы, от состояния многочисленных вариантов удвоения матки и влагалища, до не менее многочисленных вариантов дефектов маточных труб [6].

Закключение. У организмов, размножающихся половым путем, различают гаплоидную и диплоидную стадии развития. Гаплоидную стадию контролирует мейотический способ размножения клеток, обеспечивающий формирование мужских и женских гамет. При абсолютном совпадении перераспределения генетического материала до стадии сперматоцитов и овоцитов первого порядка у обоих полов, наблюдаются заметные различия активации дифференцировки гамет в периодике онтогенеза. На основе фундаментальных процессов гаметогенеза анализируются причины бесплодия и их классификация.

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 одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 18.05.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. Пер с англ. Т. 4. М.: Мир, 1987.
2. Альбертс Б., Брей Д., Хопкин К. Основы молекулярной биологии клетки. Пер с англ. 2-е изд., испр. М.: Лаборатория знаний, 2018, 768 с.
3. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Пер. с англ. М.: Логосфера, 2014. 624 с.
4. Майборода А.А. Дифференцировка пола: норма и патология // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. №1. С.88-91.
5. Ньюсбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.

6. Притчард Д.Дж. Наглядная медицинская генетика. Пер с англ. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 304 с.
7. Фейтц О., Блэкбёрн С., Моффат Д. Наглядная анатомия. Пер с англ. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 248 с.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х т. Т. 1. Пер с англ. М.: Мир, 1989. 312 с.
9. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу (Дж.Э. Холл). Пер с англ. 2-е изд. испр. и доп. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.
10. Чебышев Н.В. Филогенез систем органов: учебное пособие. М.: Олимп, 2007. 285 с.
11. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. В 2-х т.: Т. 1. Пер с немец. М.: Лаборатория знаний, 2019. 537 с.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Molecular cell biology. Per from English. Vol. 4. Moscow: Mir, 1987. (in Russian)
2. Alberts B., Bray D., Hopkin K. Fundamentals of molecular cell biology. Translation from English. 2nd ed. Moscow: Knowledge Laboratory, 2018. 768 p. (in Russian)
3. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.K. Basics of the pathology of diseases according to Robbins and Kotran. Translation from English. Moscow: Logosphere, 2014. 624 p. (in Russian)
4. Mayboroda A.A. Differentiation of sex: norm and pathology // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2016. №1. P.88-91. (in Russian)
5. Newsbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Medical genetics: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 624 p. (in Russian)
6. Pritchard D.J. Visual medical genetics. Translation from

- English. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 304 p. (in Russian)
7. Feitz O., Blackburn S., Moffat D. Visual anatomy. Translation from English. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 248 p. (in Russian)
8. Vogel F., Motulsky A. Human genetics. In 3 vols. Vol. 1. Translation from English. Moscow: Mir, 1989. 312 p. (in Russian)
9. Hall J.E. Guyton and Hall Medical Physiology (J.E. Hall). Translation from English. 2nd ed. corrected and add. Moscow: Logosphere, 2018. 1328 p. (in Russian)
10. Chebyshev N.V. Phylogenesis of organ systems: a training manual. Moscow: Olympus, 2007. 285 p. (in Russian)
11. Schmidt RF, Lang F, Hekmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. In 2 vol. Vol. 1. Translation from English. Moscow: Laboratory of knowledge, 2019. 537 p. (in Russian)

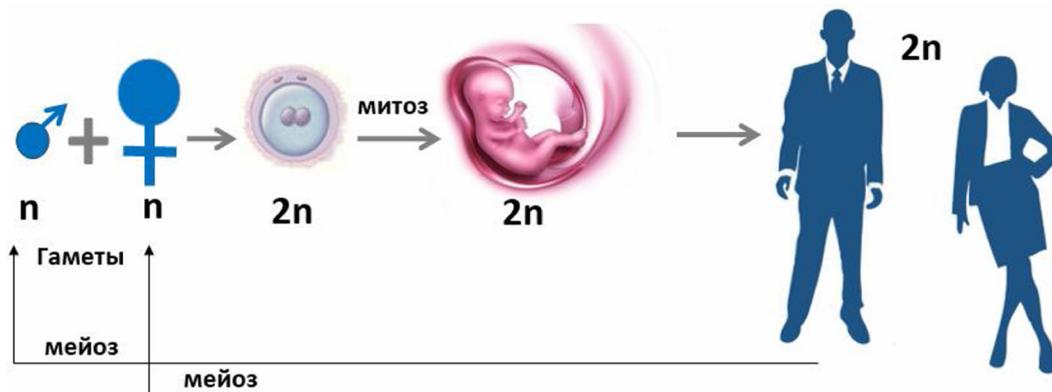


Рис. 1. Гаплоидная и диплоидная стадии развития.

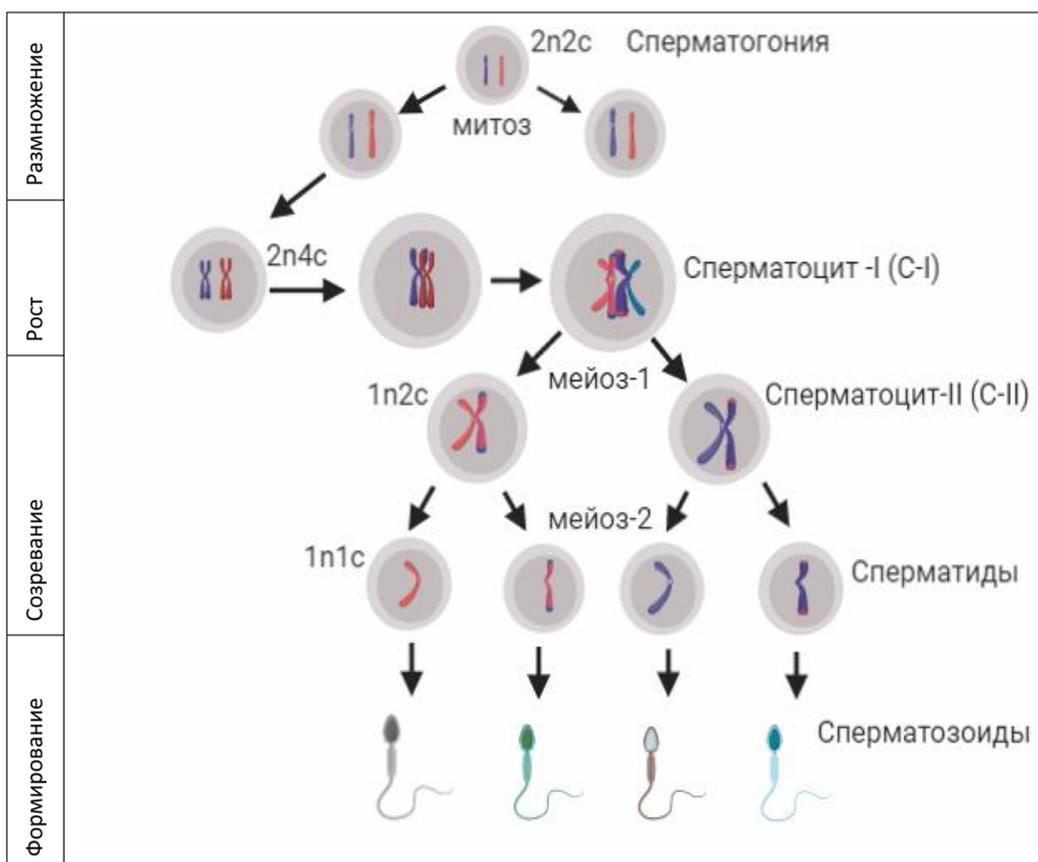


Рис. 5. Судьба генетического материала в процессе сперматогенеза (2n=2).

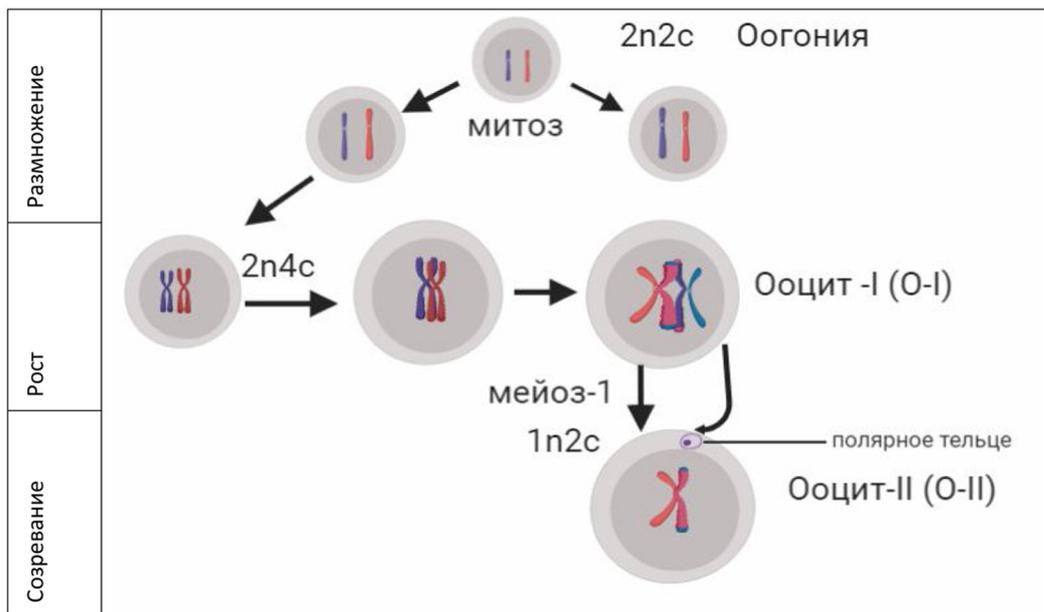


Рис. 10. Судьба генетического материала в процессе оогенеза ($2n=2$).

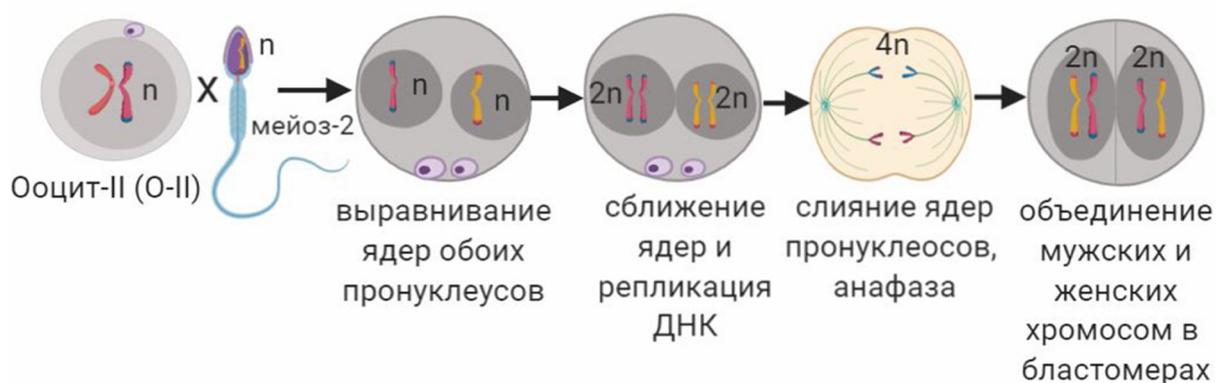


Рис. 12. Судьба генетического материала при оплодотворении ($2n=2$).

Информация об авторе:

Майборода Аскольд Александрович – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN-код: 1064-2380

Information About the Author:

Mayboroda Askold Alexandrovich – MD, PhD, DSc (Biology), Professor, Head of the Department of Medical Biology, 664003, Russia, Irkutsk, KrasnogoVosstania str., 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN code: 1064-2380

ПЕДАГОГИКА

© АСНЕР Т.В., КАЛЯГИН А.Н. – 2019
УДК: 614.25:378.661

DOI: 10.34673/ismu.2020.14.30.011

ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО МЫШЛЕНИЯ У СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Аснер Т.В., Калягин А.Н.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В статье рассматривается исторический аспект преподавания пропедевтики внутренних болезней в медицинских вузах России. Рассматривается роль профессора Московского университета Г.А. Захарьина в становлении пропедевтики внутренних болезней. Делается акцент на одну из задач преподавания данной дисциплины – формирование клинического врачебного мышления. Формирование клинического мышления невозможно без того, чтобы будущий врач освоил возможность обосновать свой предварительный диагноз: логически обосновать те синдромы, которые он смог диагностировать у больного.

Ключевые слова: пропедевтика внутренних болезней; клиническое мышление; медицинское образование; Г.А. Захарьин.

THE FORMATION OF CLINICAL THINKING IN STUDENTS AT THE DEPARTMENT OF PROPAEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE

Asner T.V., Kalyagin A.N.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The article discusses the historical aspect of teaching propaedeutics of internal medicine in medical universities in Russia. The role of professor of Moscow University G.A. Zakharyin in the formation of propaedeutics of internal medicine. The emphasis is placed on one of the tasks of teaching this discipline – the formation of clinical medical thinking. The formation of clinical thinking is impossible without the future doctor having mastered the opportunity to substantiate his preliminary diagnosis: to logically substantiate the syndromes that he could diagnose in the patient.

Key words: propaedeutics of internal medicine; clinical thinking; medical education; G.A. Zakharyin.

Индивидуализация каждого случая, основанная на осязательных научных данных, и составляет задачу клинической медицины и, вместе с тем, самое твёрдое основание лечения.

С.П. Боткин

Вопросы преподавания в медицинском вузе современного медицинского образования являются краеугольными в научных публикациях последнего времени. Они касаются вопросов познавательной деятельности врача [5] и формирования его клинического мышления [3,6-12].

Прошло более ста шестидесяти лет со времени, когда Григорием Антоновичем Захарьиным была предложена первая программа «Общей терапии и врачебной диагностики» – прообраз нашей современной программы дисциплины «Пропедевтика внутренних болезней». Удивительно, но основные положения этой программы сохранились и до настоящего времени. Григорий Антонович смог обосновать необходимость преподавания вопросов семиотики и диагностики заболеваний на отдельной кафедре. Как известно, семиотика – это представление болезни пациента в виде симптомов и синдромов, диагностика – распознавание их.

Г.А. Захарьин особое внимание уделял техническим приемам изучения болезней – перкуссии, аускультации

больных. По его мнению, обучение должно подкрепляться демонстрацией типичных случаев при той или иной патологии [2].

В настоящее время будущие врачи приходят на кафедру пропедевтики внутренних болезней на втором курсе. В свое время Г.А. Захарьин говорил, что невозможно изучать больного человека, не зная здорового. На кафедре пропедевтики закладывается клиническое мышление врача. Под клиническим мышлением принято понимать творческое самостоятельное решение вопросов диагностики, лечения и определение прогноза болезни на основе теоретических знаний и накопленного клинического опыта.

В основе его формирования лежит способность создавать логические связи, позволяющие интегрировать знания анатомии, физиологии и получаемые данные клинического исследования пациента: расспроса, осмотра, физикального исследования (пальпации, перкуссии, аускультации), о котором в свое время говорил Григорий Антонович Захарьин.

Распознавание болезни (ее симптомов и синдромов) по существу носит дедуктивный характер. Дедукция – это способ научного познания, основанный на том, что исследователь переходит от общих известных фактов к частным и, сравнивая их, делает вывод. Термин «диагноз» означает распознавание, дословно «междузна-

ние», когда общие знания о болезнях и больных применяются к конкретному неизвестному случаю, что само по себе указывает на дедуктивный характер [4].

Задачами дисциплины «пропедевтика внутренних болезней» как науки являются: изучение методов исследования больного; изучение семиотики основных наиболее часто встречающихся заболеваний (симптомов и синдромов); изучение методов постановки диагноза.

В процессе обучения студентов педагог должен научить, а студент должен научиться: основным методам диагностики больных (субъективным и объективным); основам семиотики (распознаванию симптомов и синдромов) основных наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов. Кроме того, он должен четко представлять, какими дополнительными (лабораторными и инструментальными) методами исследования он может подтвердить предположительный диагноз.

Для того чтобы врач приступил к исследованию пациента, у него должен сложиться логический образ всей «схемы» этого исследования. В связи с этим программа пропедевтики внутренних болезней, по которой обучаются студенты, составлена в четкой логической последовательности пошагового изучения обследования больного. В программе отображены все разделы подобного обследования: общий осмотр, исследование по органам и системам (дыхательной, сердечно-сосудистой, органов пищеварения и т.д.).

Студент должен усвоить, что, не беседуя с больным, не выяснив его жалоб, он не сможет в дальнейшем правильно вести исследование. Очень важно разделение жалоб на основные и дополнительные. Здесь студент должен усвоить, что не всегда пациент точно их излагает, о чем еще в свое время говорил Г.А. Захарьин и призывал к четкому, активному процессу проведения расспроса, задавая конкретные вопросы больному.

В данном случае помогает то, что в процессе изучения методики опроса разбираются основные и дополнительные жалобы при исследовании той или иной системы и умение выявить их у больных. В изучении этого раздела необходимы знания анатомии и физиологии: разбирается механизм (патогенез) жалоб, в процессе чего опрашиваемый может уже приблизиться к пониманию того, какая система страдает у пациента. Уточнить последнее возможно, применив метод детализации жалоб. Изучив это теоретически, сформировав образ опроса пациента с патологией той или иной системы, будущий врач четко усваивает схему сбора жалоб.

Не менее важен и правильный сбор анамнеза болезни и анамнеза жизни. Студент должен усвоить, что по существу анамнез болезни – это ни что иное, как история развития основных жалоб. При сборе анамнеза болезни и анамнеза жизни будущий врач постепенно осуществляет переход от общего к частному, пользуется дедуктивным методом.

Обследуя пациента, студент учится планомерно осуществлять его по определенной схеме, применяя так называемые физикальные методы: осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию.

Необходимо понять, что методы используются в строгой последовательности для того чтобы получить наиболее достоверную информацию, так при этом должен соблюдаться принцип соответствия: каждый последующий метод должен подтверждать предыдущий. Если этого нет, значит студент должен уметь объяснить: возможно он неправильно провел исследование или у больного есть признаки болезни, неучтенные ранее. В связи с этим в программе заложено и детально осваивается на практических занятиях последовательное изучение каждого метода с детальным разбором и демонстрацией.

Изучение и усвоение физикальных методов исследования должно быть доведено до автоматизма, при этом производимые действия должны осмысливаться. Без знаний анатомии и физиологии усвоить эти методы невозможно.

Вначале теоретически разбирается каждый метод в процессе занятия, затем преподаватель демонстрирует их, поясняя. На каждом занятии проводится тренинг и оттачивание навыка под присмотром преподавателя. В конце изучения той или иной системы студенты сдают на оценку методику физикального исследования больного.

Исследования по органам и системам начинаются с общего осмотра больного. Начиная с общего осмотра больного, определяя его состояние, сознание, лицо, проводя осмотр кожи и подкожной клетчатки, лимфатических узлов, мышц, костей, врач использует также дедуктивный метод, постепенно детализируя и сужая круг обследования к органам и системам. В связи с этим раздел общего осмотра приобретает большое значение.

Будущие врачи учатся видеть те или иные признаки, зачастую не «видимые» даже самим больным и его близкими: цвет кожи (нерезко выраженную желтуху), особенности лица, высыпания на коже, состояние мышц (атрофия, гипотрофия). Тщательности этого обследования придавали большое значение великие Г.А. Захарьин, С.П. Боткин [1].

После общего осмотра студенты изучают обследование отдельных систем организма в определенной последовательности, используя физикальные методы исследования. Здесь следует сказать особенно о двух методиках, требующих особого «оттачивания» техники: перкуссии органов и их аускультации. Интерпретация данных перкуссии и особенно аускультации, в частности легких и сердца является нередко сложной даже для врача. Очень важно правильное осмысление получаемых звуков при перкуссии и аускультации. Студент должен очень хорошо теоретически знать механизм образования перкуторных звуков и звуков, получаемых при выслушивании легких и сердца. В этом им помогают специальные аудиокассеты с записями основных патологических звуковых феноменов.

Вторая задача пропедевтики внутренних болезней – изучение семиотики заболеваний – симптомов и синдромов при основных наиболее часто встречающихся заболеваниях внутренних органов. В ходе освоения этого раздела необходимы знания как анатомии и физиологии, так и патологической анатомии и патофизиологии.

Сложность этого раздела заключается в том, что студент должен понимать соответствие между данными отдельных физикальных методов исследования (осмотром, пальпацией, перкуссией, аускультацией). Он должен по отдельным признакам, объясняя их патогенез, представить внутренние патологические изменения.

Несомненно, в этом помогают демонстрации больных, на что в свое время указывал и Г.А. Захарьин [2]. Во время демонстраций пациентов с теми или иными признаками болезней студент видит подтверждение данных, полученным в ходе физикального исследования.

Третья задача предмета, которую следует совместно решить студенту и преподавателю – освоить диагностику (или распознавание болезни) в семиотическом плане. Другими словами студент должен освоить процесс обозначения болезни на основе знания ее признаков и нахождения этих признаков у больного. В связи с этим большое значение имеет важный раздел изучения дисциплины – курация больного.

В конце изучения каждого раздела (системы органов дыхания, кровообращения и т.д.) студенты курируют «тематического» больного и пишут соответствующий фрагмент истории болезни. В конце изучения дисциплины пишется общая история болезни в ходе курации больного с типичным заболеванием.

Не менее важным разделом диагностики, на которую указывал еще и Г.А. Захарьин, является изучение студентом вопросов дополнительных методов исследования: лабораторных и инструментальных.

На кафедре введен специальный цикл, посвященный лабораторным методам исследования. В процессе его изучения студент может дополнительно проанализировать все сведения, полученные при исследовании

больного и диагностики симптомов и синдромов. Все методы дополнительного исследования должны быть строго обоснованы.

Будущий врач должен понимать, что можно назначать только те исследования, которые необходимы для подтверждения диагноза и не должны вредить пациенту. Существенным является то, что составляется план дополнительного исследования, начиная от простого метода к более сложному, от лабораторных методов к инструментальным.

В ходе изучения этого раздела учащиеся должны проанализировать все возможности каждого из методов. Несомненно, что для этого необходимы знания физиологии, анатомии, гистологии, биохимии.

Не всегда возможно подобрать «тематического больного». В связи с этим очень широко используются клинические ситуационные задачи. Ситуационные задачи удобны тем, что можно создавать различные клинические варианты. При этом учащиеся должны проанализировать все данные клинического исследования, данные дополнительных методов исследования, диагностировать имеющиеся синдромы, назначить план дополнительного исследования.

Формирование клинического мышления невозможно без того, чтобы будущий врач освоил возможность обосновать свой предварительный диагноз: логически обосновать те синдромы, которые он смог диагностировать у больного. Существенным при этом является то, что учащиеся вновь осмысливаются возможности каждого из методов как физикальных, так и лабораторных

и инструментальных. В течение всего обучения тренинг проводится на задачах. Имеющееся разнообразие ситуационных задач расширяет возможности подобного тренинга.

Заключаящим этапом обучения является итоговая курация больного. Студенты пишут историю болезни, которая включает полное исследование пациента, постановку предварительного диагноза, выраженного в синдромах, назначает план дополнительного исследования, обосновывая синдромальный диагноз.

Таким образом, планомерное, пошаговое изучение пропедевтики внутренних болезней, приобретение теоретических знаний и практических навыков исследования больного, умение выразить болезнь в виде симптомов и синдромов, позволит будущему врачу в дальнейшем изучать клинические дисциплины на старших курсах.

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: 19.06.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронов В.П. Формирование клинического мышления в условиях вузовского обучения // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14. №2-1. С.106-110.
2. Ивашкин В.Т. С.П. Боткин и Г.А. Захарьин: введение в теорию и практику диагноза // Российские медицинские вести. 2005. №2. С.4-12.
3. Казначеев В.П., Куимов А.Д. Клинический диагноз. Новосибирск: Изд-во Новосибирского университета, 1992. 199 с.
4. Лемешев А.Ф. Мышление врача в процессе диагностики // Здравоохранение (Минск). 2011. №6. С.28-34.
5. Майборода А.А. Теоретические основы познавательной деятельности и их практическое применение в системе образования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. Т. 157. №2. С.72-78.
6. Мингаирова А.Г., Павлинова Е.Б., Власенко Н.Ю. и др. Клиническое мышление: проблемы формирования и возможности развития // Медицинский альманах. 2017. №2. С.27-30.
7. Один В.И., Тьренко В.В. Логика клинического диагноза. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2011. 80 с.
8. Тарасов К.Е., Великов В.К., Фролова А.И. Логика и семиотика диагноза. М.: Медицина, 1989. 270 с.
9. Тетевев Ф.Ф. Как научиться профессиональному комментарию клинической картины: Клинические лекции. Томск, 2005. 176 с.
10. Тетевев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Калинина О.В. Клиническое мышление: формирование и развитие // Клиническая медицина. 2010. Т. 88. №5. С.70-71.
11. Хурса Р.В. О клиническом мышлении и преподавании клинических дисциплин // Белорусский медицинский журнал. 2004. №2. С.106-108.
12. Царегородцев Г.И., Кротков Е.А., Афанасьев Ю.И. О развитии клинического мышления у будущих врачей // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. №1. С.77-80.

Информация об авторах:

Аснер Татьяна Викторовна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., e-mail: a1951t@yandex.ru, SPIN-код: 6430-5883; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., профессор, e-mail: akalagin@mail.ru, SPIN-код: 6737-0285, ORCID: 0000-0002-2708-3972.

Information About the Authors:

Asner Tatiana V. – Associate Professor, candidate of medical sciences, e-mail: a1951t@yandex.ru, SPIN-code: 6430-5883; Kalyagin Alexey N. – MD, PhD, DSc (Medicine), Vice-Rector, professor, Head of Department, e-mail: akalagin@mail.ru, SPIN-code: 6737-0285, ORCID: 0000-0002-2708-3972

REFERENCES

1. Andronov V.P. The formation of clinical thinking in the context of university education // Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2012. Vol. 14. №2-1. P.106-110. (in Russian)
2. Ivashkin V.T. S.P. Botkin and G.A. Zakharyin: introduction to the theory and practice of diagnosis // Rossiyskiye meditsinskiye vesti. 2005. №2. P.4-12. (in Russian)
3. Kaznacheev V.P., Kuimov A.D. Clinical diagnosis. Novosibirsk: Publishing House of Novosibirsk University, 1992. 199 p. (in Russian)
4. Lemeshev A.F. The doctor's thinking in the process of diagnosis // Zdravookhraneniye (Minsk). 2011. №6. S.28-34. (in Russian)
5. Mayboroda A.A. The theoretical foundations of cognitive activity and their practical application in the education system// Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). 2019. Vol. 157. №2. P.72-78. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.017 (in Russian)
6. Mingirova A.G., Pavlinova E.B., Vlasenko N.Yu., et al. Clinical thinking: problems of formation and development possibilities // Meditsinskiy al'manakh. 2017. №2. P.27-30. (in Russian)
7. Odin V.I., Tyrenko V.V. The logic of clinical diagnosis. St. Petersburg: ELBI-SPB, 2011. 80 p. (in Russian)
8. Tarasov K.E., Velikov V.K., Frolova A.I. Logic and semiotics of diagnosis. Moscow: Medicine, 1989. 270 p. (in Russian)
9. Tetenev F.F. How to learn professional commentary on the clinical picture: Clinical lectures. Tomsk, 2005. 176 p. (in Russian)
10. Tetenev F.F., Bodrova T.N., Kalinina O.V. Clinical thinking: formation and development // Klinicheskaya meditsina. 2010. Vol. 88. №5. P.70-71. (in Russian)
11. Khursa R.V. On clinical thinking and teaching clinical disciplines // Belorusskiy meditsinskiy zhurnal. 2004. №2. S.106-108. (in Russian)
12. Tsaregorodtsev G.I., Krotkov E.A., Afanasyev Yu.I. On the development of clinical thinking in future doctors // Terapevticheskiy arkhiv. 2005. Vol. 77. №1. P.77-80. (in Russian)

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 25.08.2019 в 14 час. 45 мин.

Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания 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 Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.
Типография ООО «Издательство Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal (Irkutsk)*

Сокращенное название *Sib. med. z. (Irkutsk)*

EAN13:9771815757380

**Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»**