

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (иркутск)

4



**октябрь -
декабрь**

2019



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

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

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

Текст статьи должна быть представлена в электронном формате (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется через личный кабинет автора на сайте <http://smj.ismu.baikal.ru> или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: sibmedjur@mail.ru в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. К рукописи прилагается информация об авторах (фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность и место работы, полный рабочий почтовый адрес, контактные рабочие телефоны, адрес электронной почты, а также сведения об индексах автора в наукометрических базах – SPIN, ORCID, Scopus ID и др.).

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **фамилии и инициалы авторов**, полное **название учреждения**, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов и содержать цель (Aim), методы (Methods), результаты (Result) исследования с ключевыми числовыми данными и заключение (Conclusion). Резюме завершают **«ключевые слова»** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах, разделённые точкой с запятой.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8-10 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

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

Библиография. Список литературы (References) составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), список литературы дублируется в англоязычной редакции. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не менее 10-15, а в обзорах — 40-60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

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

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

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

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

№ 4
октябрь -
декабрь
2019
том 159

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. Игнатъева, 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

- Хамнуева Л.Ю., Хантакова Е.А., Андреева Л.С. Оптимальная сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью: современные рекомендации 5
- Берсенов Г.А., Ильичёва Е.А., Булгатов Д.А. К вопросу диагностики и хирургического лечения третичного гиперпаратиреоза 9
- Яриков А.В., Туткин А.В., Леонов В.А., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А., Тихомиров С.Е., Цыганков Д.А., Цыганков А.М. Травматическое повреждение плечевого сплетения 14
- Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 2) 19
- Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П. Ранняя реполяризация желудочков: критерии диагноза, стратификация риска . 26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Уранбайгаль Э., Даваалхам Д., Отгонбаяр Р. Сывороточный уровень M2BPGi в диагностике фиброза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Монголии 31
- Латифоفا Н.Ф. Роль некоторых цитокинов при диабетической нефропатии 35
- Галченко Л.И., Галченко В.М., Платонов В.К., Бухарова К.А. Физические и клинические аспекты близкофокусной рентгенотерапии рака нижней губы I, II стадии 39

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Гоголев Н.М. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи при хронических вирусных гепатитах в Республике Саха (Якутия) 42
- Зобнин Ю.В., Третьяков А.Б., Немцева А.А., Перфильев Д.В., Дроганов М.А. Острые отравления у взрослых и детей в Иркутске в 1999-2018 годах 46

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Напрасникова Е.В. Санитарно-микробиологические и биохимические свойства почв индустриального города Усолье-Сибирское 55

ПЕДАГОГИКА

- Адукинфу, Оюнгоо Б., Лхагвасурен Ц. Оценка учебных планов в Национальном университете Внутренней Монголии (Китай) 58
- Лхагвасурен Ц., Оюнгоо Б., Байарбат Г., Балжиням Б., Самберзул Н. Инновации в медицинском образовании в Монголии 61

ЮБИЛЕИ

- Рукавишников Виктор Степанович (к 70-летию со дня рождения) 64

НЕКРОЛОГ

- Муляр Николай Феодосиевич (1940-2019) 66
- Содержание, 2019, №№ 1-4 67

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Khamnueva L.Yu., Khantakova E.A., Andreeva L.S.</i> Optimal hypoglycemic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure: Modern recommendations	5
<i>Bersenev G.A., Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A.</i> In reference to the diagnosis and surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism	9
<i>Yarikov A.V., Tutkin A.V., Leonov V.A., Fraerman A.P., Perl'mutter O.A., Tihomirov S.E., Cygankov D.A., Cygankov A.M.</i> Traumatic brachial plexus injury: literature review and clinical case	14
<i>Mayboroda A.A.</i> Genetic heterogeneity and phenotypic individuality in the human population (message 2)	19
<i>Eniseeva E., Gurtovaya G.</i> Early repolarization of the ventricles: the criteria for diagnosis, risk stratification	26

ORIGINAL RESEARCH

<i>Uranbaigali Enkhbayar, Davaalkham Dambadarjaa, Otgonbayar Radnaa.</i> The Serum M2BPGi Level Can be Practical Test to Diagnose Liver Fibrosis among Overweight and Obese Patients in Mongolia	31
<i>Latifova N.F.</i> The role of some cytokines in diabetic nephropathy	35
<i>Galchenko L.I., Galchenko V.M., Platonov V.K., Bukharova K.A.</i> Physical and clinical aspects of X-ray therapy of cancer of the lower lip I, II stage	39

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

<i>Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Gogolev N.M.</i> High technological medical care for chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia)	42
<i>Zobnin Y.V., Tretyakov A.B., Nemtseva A.A., Perflyev D.V., Drozanov M.A.</i> Acute poisoning in adults and children in Irkutsk in the years 1999-2018	46

LIFESTYLE, ECOLOGY

<i>Naprasnikova E.V.</i> Sanitary-microbiological and biochemical properties of soils in the industrial city of Usolye-Sibirskoe	55
--	----

MEDICAL EDUCATION

<i>Aduqinfu, B. Oyungoo, Ts. Lkhagvasuren.</i> Undergraduate medical curriculum evaluation at inner Mongolia University for Nationalities, PRC	58
<i>Lkhagvasuren Ts., Oyungoo B., Bayarbat G., Baljinnyam B., Sumberzul N.</i> Innovation of medical education in Mongolia	61

ANNIVERSARIES

Rukavishnikov Victor Stepanovich (on the 70th birthday)	64
---	----

OBITUARY

Mulyar Nikolay Feodosievich (1940–2019)	66
Content, 2019, №№ 1-4	67

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ХАМНУЕВА Л.Ю., ХАНТАКОВА Е.А., АНДРЕЕВА Л.С. – 2019
УДК: [616.379-008.64+616.12-008.46]:615.252.349.7

DOI: 10.34673/ismu.2019.28.39.001

ОПТИМАЛЬНАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хамнуева Л.Ю., Хантакова Е.А., Андреева Л.С.
(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. В обзоре обсуждается проблема повышенного риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. В настоящее время сахарный диабет рассматривается как самостоятельный и независимый фактор развития сердечно-сосудистых катастроф. Приведены убедительные данные результатов крупнейших рандомизированных долгосрочных многоцентровых исследований: EMPA-REGOUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose), DECLARE – TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) по снижению риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом на фоне оптимально подобранной эффективной сахароснижающей терапии. Обсуждается новый класс инновационных сахароснижающих препаратов с инсулиннезависимым механизмом действия – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Подробно рассматриваются гликемические и негликемические фармакологические эффекты данной группы препаратов. Большое внимание привлекают кардиопротективные и нефропротективные свойства этих лекарственных средств. Обсуждаются последние рекомендации Американской диабетической ассоциации / Европейской ассоциации по изучению диабета, Российской ассоциации эндокринологов («Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2019) по персонализации выбора сахароснижающих препаратов у пациентов с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, кардиопротекция.

OPTIMAL HYPOGLYCEMIC THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE: MODERN RECOMMENDATIONS

Khamnueva L. Yu., Khantakova E. A., Andreeva L. S.
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. The review discusses the problem of increased risk of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. Currently, diabetes is considered as an independent factor in the development of cardiovascular catastrophes. Convincing results of large randomized long-term multicenter studies to reduce the risk of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus on the background of optimally selected effective hypoglycemic therapy are presented: EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose) and DECLARE – TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events). A new class of innovative hypoglycemic drugs with insulin-independent mechanism of action – inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 – is discussed. Glycemic and non-glycemic pharmacological effects of this group of drugs are studied in detail. Great attention is drawn to cardioprotective and nephroprotective properties of these drugs. The latest recommendations of the American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes, and the Russian Association of Endocrinologists (Standards of Specialized Diabetes Care, 2019) on personalizing the choice of hypoglycemic drugs in patients with diabetes and chronic heart failure are discussed.

Key words: type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors; cardioprotection.

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из важнейших проблем в клинической практике врача. Несмотря на достигнутые успехи в немедикаментозной и медикаментозной терапии, ХСН по-прежнему имеет неблагоприятный прогноз и серьезное социально-экономическое бремя для общества. Проведенные исследования показывают, что пациенты с ХСН имеют в 4 раза большую распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) (20%), чем пациенты без ХСН (4-6%) [18], которая достигает 44% у пациентов с СД 2, госпитализированных с ХСН [11]. Исследование Framingham Heart Study, продолжавшееся 20 лет, показало, что сахарный диабет независимо повышает риск сердечной недостаточности в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин по сравнению с контрольной группой того же возраста [15;16]. По данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) риск развития ХСН у пациентов СД2 увеличивается в 1,85 раза [12].

Таким образом, на сегодняшний день накапливается все больше данных, указывающих связь развития ХСН непосредственно с СД, как самостоятельным

фактором риска ее развития. С целью оценки эффективности проводимого лечения СД на клинические исходы ввели понятие выраженных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, объединяющих сердечно-сосудистую и общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) и нестабильной стенокардии, а также реваскуляризацию коронарных артерий [9].

Комбинированная первичная конечная точка стала обязательной для оценки безопасности всех сахароснижающих препаратов с 2008 года, когда FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами) ввела требование о проверке нулевой гипотезы, что лекарственный сахароснижающий препарат, по крайней мере, не увеличивает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо. В большинстве клинических исследований используется трех- или четырехкомпонентная комбинированная первичная конечная точка, включающая в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, нефа-

тальное ОНМК и госпитализацию по поводу СН.

В 2015 году были представлены результаты исследования EMPA-REG OUTCOME, которые внесли кардинальные изменения в стратегии ведения пациентов СД 2 типа и ХСН. В исследовании участвовали 4687 пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии и 2333 пациента, получавших плацебо. Комбинированная первичная конечная точка была представлена смертью от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальным ИМ и ОНМК. Медиана длительности лечения составила 2,6 года, а наблюдения – 3,1 года. В группе пациентов, получавших эмпаглифлозин, частота наступления комбинированной первичной конечной точки была ниже на 14% по сравнению с плацебо ($p=0,04$). Различия между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% ($p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% ($p=0,002$). Обращает внимание, что различия достигались уже на первом году лечения, частота нефатальных ИМ ($p=0,22$) и ОНМК ($p=0,16$) не отличалась между группами [31].

В 2017 году опубликованы результаты исследовательской программы CANVAS, в которой показано снижение частоты госпитализации по поводу ХСН в группе, принимавшей канаглифлозин, на 33% [21].

В 2018 году были опубликованы результаты крупнейшего исследования DECLARE – TIMI 58, в которое было включено 17160 пациентов с СД 2 типа и факторами риска развития заболеваний, обусловленных атеросклерозом, из них 10186 больных на момент включения не имели клинически значимого атеросклероза. Пациенты были рандомизированы на группы приема дапаглифлозина в дозе 10 мг или плацебо, медиана длительности наблюдения составила 4,2 года. По данным исследования частота госпитализаций в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий была достоверно ниже в группе дапаглифлозина на 17% ($p=0,005$), что было достигнуто за счет снижения частоты госпитализаций на 27%, в то время как различий по частоте сердечно-сосудистых событий выявлено не было. Также группы не различались по смертности от всех причин [30].

Эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин относятся к группе ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Это новый класс сахароснижающих препаратов привлекает большое внимание благодаря своим гипогликемическим и негликемическим эффектам. Действие этой группы лекарственных средств основано на инсулиннезависимом механизме снижения уровня гликемии: ингибирование реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки и индукция глюкозурического эффекта. Совокупность этих механизмов нивелирует глюкозотоксичность среды [10], что повышает, в свою очередь, чувствительность периферических тканей к инсулину и способствует улучшению секреторной функции β -клеток поджелудочной железы [25].

Результаты многих клинических исследований последних лет свидетельствуют о различных негликемических эффектах действия иНГЛТ-2 помимо эффективного снижения глюкозы в крови. Так, иНГЛТ-2 рассматриваются как препараты, оказывающие следующие эффекты: снижение массы тела и артериального давления (АД) [7;17], кардиопротективное действие [20]. У пациентов, принимающих иНГЛТ-2, обсуждается улучшение метаболизма митохондриального аппарата кардиомиоцитов сердечной мышцы, смещение метаболизма в сторону окисления жирных кислот, а незначительное повышение уровня кетоновых тел при приеме этой группы препаратов может рассматриваться, как дополнительный источник энергии для кардиомиоцита в условиях ХСН [6;19].

В фокусе обсуждения возможных механизмов положительного влияния на течение ХСН находятся раз-

витие осмотического диуреза, повышение экскреции с мочой натрия, уменьшение коэффициента жесткости стенки артерий, уровня мочевого кислоты и массы тела, снижение как систолического, так и диастолического давления [3]. Следует отметить, что снижение АД является долгосрочным эффектом [27]. Также установлено, что одним из многочисленных эффектов действия иНГЛТ-2 является снижение концентрации в крови предсердного натрийуретического пептида. За счет раз- вития осмотического диуреза, снижения объема циркулирующей крови на фоне приема препаратов этой группы снижается преднагрузка и постнагрузка, т.е. формируется кардиоренальная защита [24].

Обсуждается нефропротективный эффект применения иНГЛТ-2, заключающийся в снижении интенсивности воспаления и оксидативного стресса. Первые данные в отношении нефропротекции иНГЛТ-2 были продемонстрированы в доклинических исследованиях на животных. Так, в исследовании N. Terami с соавт. (2014) у лабораторных животных на фоне применения дапаглифлозина наблюдалось значимое снижение интенсивности альбуминурии [29]. На сегодняшний день одной из главных гипотез нефропротективного действия иНГЛТ-2 выступает следующая: в связи с механизмом действия, направленного на увеличение глюкозурии и натрийуреза, повышается доставка ионов натрия в область Macula Densa (плотного пятна) дистального канальца, что приводит к констрикции аферентной артериолы клубочка и снижению внутриклубочковой артериальной гипертензии и экскреции альбумина [14].

Имеются данные об улучшении пуринового обмена на фоне лечения иНГЛТ-2: обсуждается снижение уровня мочевого кислоты в крови, вероятно связанное с повышением ее экскреции с мочой [2]. На фоне применения иНГЛТ-2 может наблюдаться незначительное повышение гематокрита, которое, по-видимому, может быть связано с осмотическим диурезом [28].

Следует отметить, что эффективность иНГЛТ-2 зависит от функционального состояния почек: суточная экскреция глюкозы снижается по мере ухудшения фильтрационной функции почек [13;23].

Снижение массы тела происходит за счет потери энергии, опосредованной глюкозурией [22], и сопровождается уменьшением количества висцерального жира [4]. Этот эффект, несомненно, важен для пациента с сахарным диабетом 2 типа, так как снижение массы тела способствует более лучшему гликемическому контролю, уменьшает инсулинорезистентность и позволяет снизить риски развития сердечно-сосудистых катастроф [26].

Предметом дальнейшего изучения является влияние терапии иНГЛТ-2 на показатели липидного обмена; обсуждаются изменения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) на фоне терапии иНГЛТ-2, отмечено незначительное увеличение их концентрации в крови. Так, по данным исследования T. Filippatos с соавт. (2013) применение дапаглифлозина в группе больных сахарным диабетом 2 типа привело к снижению уровня триглицеридов и повышению уровня ЛПВП в крови [8]. Нивелируя интенсивность оксидативного стресса посредством улучшения гликемического и липидного контроля иНГЛТ-2, возможно, могут участвовать в снижении риска развития атеросклероза.

Таким образом, иНГЛТ-2 на сегодняшний день являются наиболее многообещающими препаратами для лечения СД2 при ХСН, что нашло отражение в Консенсусе ADA/EASD от 2018 г. (Американской диабетической ассоциации / Европейской ассоциации по изучению диабета) по управлению сахарным диабетом 2 типа. На основании этого документа назначение сахароснижающих препаратов должно проводиться персонализировано в зависимости от главенствующей клинической ситуации с предварительной оценкой со-

стояния сердечно-сосудистой системы. Изменение образа жизни, включая контроль массы тела и физической активности – основополагающие принципы ведения пациентов СД 2, препаратом первой линии медикаментозной терапии остается метформин (при отсутствии противопоказаний). У пациентов с ХСН предпочтение следует отдать группе препаратов иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами в отношении ХСН при адекватной скорости клубочковой фильтрации.

При недостижении целевого гликированного гемоглобина (HbA1c) интенсификация терапии достигается добавлением препаратов других групп с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью – агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП1) или препаратов других классов: ингибиторов дипептидилпептидазы-4, кроме саксаглиптина, базальный инсулин, препараты сульфонилмочевины последней генерации с низким риском гипогликемии; не рекомендуется назначение тиазолидиндионов [5].

В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (РАЭ, 2019) в рамках персонализации выбора сахароснижающих препаратов у больных с ХСН или с высоким риском ее развития рекомендуется использовать иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии. У больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска

преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1. В то же время у пациентов в ежедневной клинической практике применение этой группы препаратов имеет ограничения по возрасту; врачу необходимо учитывать риск развития гиповолемии и ортостатической гипотензии, мочевой инфекции. Использование иНГЛТ-2 нецелесообразно при выраженной инсулиновой недостаточности [1].

Таким образом, выбор оптимальной сахароснижающей терапии с доказанной эффективностью с учетом состояния сердечно-сосудистой системы, позволяет лечащему врачу быть уверенным в эффективном контроле гликемии и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СД 2.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 02.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Bailey C., Gross J., Hennicken D., et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // BMC Med. 2013. Vol. 11. P.43.
3. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // Am. Soc. Hypertens. 2014. Vol. 8. №4. P.269-275.
4. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P.1020-1031.
5. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). EASD, ADA 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41. P.2669-701. DOI: 10.2337/dci18-003.
6. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. №7. P.1108-1114. DOI: 10.2337/dc16-0330
7. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. №9. P.1730-1735.
8. Filippatos T., Elisaf M. High density lipoprotein and cardiovascular diseases // World J. Cardiol. 2013. Vol. 5. P.210-214.
9. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // Am J. Cardiol. 2011. Vol. 108 (3 Suppl). P.52B-8B.
10. Giacconi A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009. Vol. 19. №5. P.365-377.
11. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // Am Heart J. 2007. Vol. 154. P.277-278.
12. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // Arch Intern Med. 2001. №161. P.996-1002.
13. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., et al. // Clin. Pharmacokinet. 2016. Vol. 55. №2. P.209-223.
14. Kalra S., Singh V., Nagrle D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review // Adv. Ther. 2016. Vol. 33. №9. P.1502-1518. DOI: 10.1007/s12325-016-0379-5.
15. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study // Am J. Cardiol. 1974. Vol. 34. P.29-3411.
16. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. P.2035-2038.
17. Lambers Heerspink H., Zeeuw De, Wie L., et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2013. Vol. 15. P.853-862.
18. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E., Dei Cas A. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // Herz. 2016. Vol. 41. №3. P.201-207. DOI: 10.1007/s00059-016-4415-7.
19. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon // Cell. Metab. 2016. Vol. 24. №2. P.200-202.
20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. №21. P.2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.
21. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6. №9. P.691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.
22. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. №2. P.125-134.
23. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Fountaine R.J., et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus // J Clin Pharmacol. 2017. Vol. 57. №11. P.1432-1443. DOI: 10.1002/jcph.955.
24. Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus // Cureus. 2017. Vol. 9. №10. P.1751.
25. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence // Diabetes Metab. 2014. Vol. 40 (6 Suppl 1). P.4-11.
26. Seifalian A., Filippatos T., Joshi J., Mikhailidis D. Obesity and arterial compliance alterations // Curr. Vasc. Pharmacol.

2010. Vol. 8. P.155-168.

27. Sha S.D., Polidori T., et al. Effect of the sodium glucose co transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol.16. №11. P.1087-1095.

28. Shah N., Deeb W., Choksi R., Epstein B. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. P.80-94.

29. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., Hatanaka T., et al.

Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777.

30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 380. №4. P.347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

31. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P.2117-2128.

REFERENCES

1. Standartsof Specialized Diabetes Care / Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th Edition (revised). Moscow, 2019. DOI: 10.14341/DM221S1. (in Russian).

2. Bailey C., Gross J., Hennicken D., et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. P.43.

3. Baker W.L., Smyth L.R., Riche D.M., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis // *Am. Soc. Hypertens.* 2014. Vol. 8. №4. P.269-275.

4. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. P.1020-1031.

5. Davies M.Y., Alessio D.A., Fradkin J., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *EASD, ADA 2018 // Diabetes Care.* 2018. Vol. 41. P.2669-701. DOI: 10.2337/dci18-003.

6. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis // *Diabetes Care.* 2016. Vol. 39. №7. P.1108-1114. DOI: 10.2337/dci16-0330

7. Ferrannini G., Hach T., Crowe S., et al. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38. №9. P.1730-1735.

8. Filippatos T., Elisaf M. High density lipoprotein and cardiovascular diseases // *World J. Cardiol.* 2013. Vol. 5. P.210-214.

9. Fonseca V.A. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus // *Am J. Cardiol.* 2011. Vol. 108 (3 Suppl). P.52B-8B.

10. Giaccari A., Sorice G., Muscogiuri G. Glucose toxicity: the leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 19. №5. P.365-377.

11. Greenberg B.H., Abraham W.T., Albert N.M., et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // *Am Heart J.* 2007. Vol. 154. P.277-278.

12. He J., Ogden L.G., Bazzano L.A., et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study // *Arch Intern Med.* 2001. №161. P.996-1002.

13. Hoeben E., De Winter W., Neyens M., et al. // *Clin. Pharmacokinet.* 2016. Vol. 55. №2. P.209-223.

14. Kalra S., Singh V., Nagrle D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review // *Adv. Ther.* 2016. Vol. 33. №9. P.1502-1518. DOI: 10.1007/s12325-016-0379-5.

15. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in

congestive heart failure: the Framingham study // *Am J. Cardiol.* 1974. Vol. 34. P.29-3411.

16. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study // *JAMA.* 1979. Vol. 241. P.2035-2038.

17. Lambers Heerspink H., Zeeuw De, Wie L., et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. Vol. 15. P.853-862.

18. Lombardi C., Spigoni V., Gorga E., Dei Cas A. Novelinsight into the dangerous connection between diabetes and heart failure // *Herz.* 2016. Vol. 41. №3. P.201-207. DOI: 10.1007/s00059-016-4415-7.

19. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon // *Cell. Metab.* 2016. Vol. 24. №2. P.200-202.

20. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 377. №21. P.2099. DOI: 10.1056/NEJMc1712572.

21. Perkovic V., de Zeeuw D., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. №9. P.691-704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4.

22. Rajeev S.P., Cuthbertson D.J., Wilding J.P. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition // *Diabetes Obes. Metab.* 2016. Vol. 18. №2. P.125-134.

23. Sahasrabudhe V., Terra S.G., Fountaine R.J., et al. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertugliflozin in subjects with type 2 diabetes mellitus // *J Clin Pharmacol.* 2017. Vol. 57. №11. P.1432-1443. DOI: 10.1002/jcph.955.

24. Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus // *Cureus.* 2017. Vol. 9. №10. P.1751.

25. Scheen A.J., Paquot N. Metabolic effects of SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: a review of the clinical evidence // *Diabetes Metab.* 2014. Vol. 40 (6 Suppl 1). P.4-11.

26. Seifalian A., Filippatos T., Joshi J., Mikhailidis D. Obesity and arterial compliance alterations // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8. P.155-168.

27. Sha S.D., Polidori T., et al. Effect of the sodium glucose co transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes. Metab.* 2014. Vol.16. №11. P.1087-1095.

28. Shah N., Deeb W., Choksi R., Epstein B. Dapagliflozin: a novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy.* 2012. Vol. 32. P.80-94.

29. Terami N., Ogawa D., Tachibana H., Hatanaka T., et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. №6. P. e100777. DOI: 10.1371/journal.pone.0100777.

30. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J. Med.* 2019. Vol. 380. №4. P.347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

31. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P.2117-2128.

Информация об авторах:

Хамнуева Лариса Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail:hamnueval@mail.ru, ORCID:0000-0001-6296-898X, SPIN: 4933-3080; Хантакова Екатерина Александровна – к.м.н., ассистент, кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail: hantakovaea@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8180-6238, SPIN: 1518-6606; Андреева Лариса Сергеевна – к.м.н., доцент, кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и

иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8(3952)407884, e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru, ORCID:0000-0003-4687-0004; SPIN: 2221-7452.

Information About the Authors:

Larisa Yurena Khamnueva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: hamnueval@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6296-898X, SPIN: 4933-3080; Ekaterina Alexandrovna Khantakova – PhD, Assistant of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: hantakovaea@mail.ru, ORCID:0000-0002-8180-6238, SPIN: 1518-6606; Larisa Sergeevna Andreeva – PhD, Docent of Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, tel. 8(3952)407884, e-mail: andreeva_larisa_@mail.ru, ORCID:0000-0003-4687-0004; SPIN: 2221-7452

© БЕРСЕНЕВ Г.А., ИЛЬЧИЧЁВА Е.А., БУЛГАТОВ Д.А. – 2019
УДК:616.447:616.71]-036.6-039.42

DOI: 10.34673/ismu.2019.10.65.002

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕТИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Берсенов Г.А., Ильичёва Е.А., Булгатов Д.А.
(Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Россия)

Резюме. Третичный гиперпаратиреоз – заболевание, в основе которого лежит формирование автономно функционирующей аденомы околощитовидной железы и увеличение выработки ПТГ с развитием гиперкальциемии на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза. Данный обзор литературы посвящен вопросам диагностики и лечения третичного гиперпаратиреоза. Обзор включает разделы: определение понятия третичного гиперпаратиреоза; возможности дифференциальной диагностики различных форм гиперпаратиреоза; хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза. Целью данного обзора литературы является изучение имеющихся на сегодняшний день данных о понятии, диагностике и лечении третичного гиперпаратиреоза. Обзор литературы выполнен в англоязычных базах данных MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlearlibrary, используя ключевые слова: «secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment», «tertiary hyperparathyroidism diagnosis treatment», «development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism», «surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism». Так же был выполнен поиск в русскоязычной базе данных eLibrary, используя ключевые слова: «вторичный гиперпаратиреоз диагностика лечение», «третичный гиперпаратиреоз диагностика, лечение», «прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза», «хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза». Критерием отбора являлся возраст статей не старше 15 лет от момента публикации. Как отсутствие единого понимания данной проблемы, так и отсутствие специфических диагностических проб и рекомендаций по лечению говорит о необходимости дальнейшего изучения третичного гиперпаратиреоза.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз; третичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; трансплантация почки; дифференциальная диагностика; хирургическое лечение.

IN REFERENCE TO THE DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM

Bersenev G.A., Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A.
(Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia)

Summary. Tertiary hyperparathyroidism is a disease based on the formation of an autonomously functioning parathyroid adenoma and an increase in PTH production with the development of hypercalcemia against the background of long-existing secondary hyperparathyroidism. This literature review focuses on the diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism. The review includes sections: definition of tertiary hyperparathyroidism; differential diagnosis of various forms of hyperparathyroidism; surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. The purpose of this review of the literature is to study the currently available data on the concept, diagnosis and treatment of tertiary hyperparathyroidism. A literature review was carried out in the English-language databases MEDLINE (Pubmed), Scopus, Cochlear library, using the key words: “secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “development of tertiary hyperparathyroidism from secondary hyperparathyroidism”, “surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism”. A search was also performed in the Russian-language eLibrary database using the keywords: “secondary hyperparathyroidism diagnosis treatment”, “tertiary hyperparathyroidism diagnosis, treatment”, “progression of secondary hyperparathyroidism”, “surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism”. The selection criterion was the age of articles no older than 15 years from the date of publication. Both the lack of a common understanding of this problem, and the lack of specific diagnostic tests and treatment recommendations suggest the need for further study of tertiary hyperparathyroidism.

Key words: hyperparathyroidism; tertiary hyperparathyroidism; chronic kidney disease; kidney transplantation; differential diagnosis; surgical treatment.

Понятие третичного гиперпаратиреоза

Гиперпаратиреоз (ГПТ) – это синдром, который включает в себя гиперпродукцию паратиреоидного гормона (ПТГ) основными клетками околощитовидных желез, нарушение фосфорно-кальциевого обмена и поражение органов-мишеней (почки, костная ткань). Гиперпродукция ПТГ может возникать как автономно (независимо от уровня кальция крови), так и в ответ на физиологические стимулы [5].

В зависимости от различных патогенетических механизмов выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз. Основные характеристики различных

видов гиперпаратиреоза представлены в таблице 1.

Первое употребление термина «третичный гиперпаратиреоз» относится к 1963 году. В «Медицинском журнале Новой Англии» St. Goar опубликовал клинический случай о пациентке, у которой на фоне хронической болезни почек сформировалась функциональная автономия ткани околощитовидной железы и развилась аденома околощитовидной железы [13].

На сегодняшний день нет единого общепринятого определения третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ). В русскоязычных источниках под ТГПТ понимается развитие автономно функционирующей аденомы около-

Характеристика различных видов гиперпаратиреоза

Заболевание	Первичный гиперпаратиреоз	Вторичный гиперпаратиреоз	Третичный гиперпаратиреоз
Определение	Первичная автономная гиперпродукция ПТГ ОЩЖ	Гиперпродукция ПТГ ОЩЖ в ответ на естественные стимулы - гипокальциемию, гиперфосфатемию и низкого уровня кальцитриола в крови	Приобретенная автономная гиперпродукция ПТГ в результате прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза у больных с терминальной почечной недостаточностью и после трансплантации почки.
Уровень кальция	В пределах верхней границы нормы или повышенным	В пределах нормальных значений или понижен	Повышенный
Морфологический эквивалент	-аденома ОЩЖ -гиперплазия ОЩЖ -рак ОЩЖ	диффузная гиперплазия	диффузно-узловая гиперплазия, автономная узловая пролиферация.
Количество желез вовлеченных в патологический процесс	-1 ОЩЖ (при аденоме и раке ОЩЖ) -от 2-ух и более при гиперплазии	от 2ух и более	от 2-ух и более
Основной метод лечения	Хирургический	Медикаментозная терапия, при неэффективности которой - хирургический	Медикаментозная терапия, при неэффективности которой - хирургический

Примечания: ПТГ- паратиреоидный гормон, ОЩЖ – околощитовидная железа.

щитовидной железы и увеличение выработки ПТГ на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза [3]. Среди иностранных авторов существует два определения ТГПТ. «Третичным» называется гиперкальциемический гиперпаратиреоз, при котором формируется состояние автономной функции ткани околощитовидной железы [34]. Так же ТГПТ является гиперпаратиреоз, который сохраняется и/или прогрессирует после трансплантации почки [20].

Возможности дифференциальной диагностика различных видов гиперпаратиреоза

Существуют определенные трудности в постановке диагноза, поскольку различные по этиологии формы гиперпаратиреоза имеют сходные данные показателей кальций-фосфорного обмена.

Так сочетание нормального уровня кальция и повышенного уровня ПТГ в сыворотке крови наблюдается при нормокальциемической форме ПГПТ и при ВГПТ на фоне снижения уровня кальцитриола вследствие различных причин (на фоне лечения препаратами лития, у пациентов с ХБП, у пациентов с хроническим дефицитом витамина D, у пациентов с мальабсорбцией).

Для дифференциальной диагностики предложена проба с тиазидными диуретиками [1,12]. Данная группа препаратов повышает реабсорбцию кальция в почках. Назначение тиазидных диуретиков приводит к устранению гиперкальциемии, связанной со «сбросом» лишнего кальция и нормализации уровня ПТГ [34]. При нормокальциемической форме ПГПТ тиазидные диуретики не снижают уровень ПТГ и способствуют развитию гиперкальциемии [1].

На сегодняшний день является актуальным вопрос дифференциальной диагностики нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита витамина D.

М.М. Непн и соавт. указывают на сложности при дифференциальной диагностике ВГПТ от ПГПТ в связи с похожими биохимическими показателями [18]. Ряд авторов указывают на пациентов с низким уровнем кальцитриола и высоким уровнем ПТГ в крови, что, по их мнению, свидетельствует о наличии ВГПТ на фоне дефицита/недостатка витамина D [2,32]. Так, при ожирении дефицит кальцитриола встречается до 60% случаев, у них же почти в 50% случаев имеется ВГПТ [2].

Кальцитриол и ПТГ действуют синергично, оказывая гиперкальциемический эффект. При этом существует и непосредственное отрицательное взаимодействие кальцитриола с паратиреоцитами – угнетающее (при избытке витамина) и стимулирующее (при его недостатке) синтез ПТГ через молекулярные механизмы транскрипции гена и непосредственного взаимодействия со специфическими рецепторами [8].

Дифференциальная диагностика нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита ви-

тамина D важна с точки зрения лечения, в том числе хирургического. Коррекция дефицита/недостатка кальцитриола позволяет дифференцировать первичный и вторичный гиперпаратиреоз в более короткие сроки, объяснить нормокальциемический вариант ПГПТ и избежать дополнительных методов исследования по топической диагностике и неоправданных операций [6].

Для дифференциальной диагностики нормокальциемической формы ПГПТ и ВГПТ на фоне дефицита витамина D предложена проба с назначением препаратов витамина D [7]. У пациентов с нормокальциемической формой ПГПТ прием холекальциферола в течение 3-6 месяцев приводит к возникновению незначительной гиперкальциемии и незначительному снижению уровня ПТГ. У пациентов с дефицитом/недостатком кальцитриола прием подобных препаратов приводит к снижению уровня ПТГ до нормальных значений при сохранении уровня кальция на нормальном или верхнем нормальном уровне [4].

На сегодняшний день в изученной литературе нет специфического лабораторного диагностического теста, который позволял бы дифференцировать третичную форму гиперпаратиреоза от других.

Хирургическое лечение третичного гиперпаратиреоза

С. Susan и соавт. [29] сообщают, что основной метод лечения третичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек в стадии заместительной почечной терапии и после трансплантации почек – хирургический. Согласно авторам, показаниями к хирургическому лечению у данных пациентов являются:

- Тяжелая гиперкальциемия (сывороточный кальций > 11,5 или 12 мг/дл)
- Стойкая гиперкальциемия (сывороточный кальций > 10,2 мг/дл, более трех месяцев до одного года успешно проведенной трансплантации почки)
- Остеопения (низкая минеральная плотность кости)

- Клинически выраженный гиперпаратиреоз, сопровождающийся следующими симптомами: усталость, кожный зуд, боль в костях или патологические переломы костей, язвенная болезнь, изменения психического статуса, наличие мочекаменной болезни в анамнезе.

С. Susan и соавт. [29] отдают предпочтение субтотальной паратиреоидэктомии у пациентов с третичным гиперпаратиреозом, предотвращая тем самым риск послеоперационной гипокальциемии. Тимэктомию авторы рекомендуют выполнять в случае, когда имеются затруднения в уверенности полного удаления нижних паращитовидных желез, а так же в случае наличие очага в области тимуса при скинтиграфии.

G. Cocchiara и соавт., изучая вопросы лечения вторичного и третичного гиперпаратиреоза, провели обзор литературы [9]. Проанализировав данные литературы,

авторы сообщают, что третичный гиперпаратиреоз распространен у 2-5% пациентов с хронической болезнью почек. Так же третичный гиперпаратиреоз распространен у 17-30% реципиентов после успешной почечной трансплантации. Авторы сообщают, что на сегодняшний день применяется следующий объем оперативного вмешательства у пациентов с уремическим третичным гиперпаратиреозом: субтотальная паратиреоидэктомия с двусторонней ревизией шеи (резекция 3 железы и ½ четвертой железы); тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией ткани околотитовидной железы и тимэктомией; тотальная паратиреоидэктомия без аутоотрансплантации и без тимэктомии; тотальная паратиреоидэктомия без аутоотрансплантации и с тимэктомией.

субтотальную паратиреоидэктомию, в 5 раз чаще наблюдались более высокие послеоперационные показатели уровня ПТГ, чем у пациентов, которым была проведена тотальная паратиреоидэктомия [32].

Некоторые авторы, опираясь на незначительную разницу в рецидивах гиперпаратиреоза, отдают предпочтение субтотальной паратиреоидэктомии [30,31].

Обсуждение

Данные, представленные в данном обзоре литературы, показывают – третичный гиперпаратиреоз остается на сегодняшний день наименее изученной формой гиперпаратиреоза. До сих пор нет единого понимания определения третичного гиперпаратиреоза как среди отечественных, так и иностранных исследователей данного вопроса.

Таблица 2

Результаты хирургического лечения третичного гиперпаратиреоза

Авторы	Дизайн исследования	Объем оперативного вмешательства	Кол-во пациентов	Длительность наблюдения после операции (месяцы)	Рецидив ГПТ	Персистирующая гиперкальциемия	Персистирующая гипокальциемия
Kebebewetal. [20]	РКИ	SubPTx	27	57±6	н.д.	н.д.	0
		Unilateral	7				
Triponezetal. [32]	РКИ	SubPTx	70	67±2	1	0	1
Gilatetal. [17]	РКИ	SubPTx	13	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
		TPTx	5				
		SPTx	2				
Triponezetal. [33]	РКИ	SubTPx	72	64±8	8	н.д.	0
		TPTx	11		10		
Evenepoeletal. [15]	РКИ	SubPTx	74	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
		TPTx+AT	6				
Rayesetal. [23]	РКИ	SubPTx	16	41	2	3	3
		TPTx	17	31	0	0	0
Pittetal. [22]	РКИ	SubPTx или TPTx	107	79	н.д.	н.д.	7%
		SubPTx	29				0
Coulstonetal. [10]	РКИ	TPTx	20	31	н.д.	н.д.	н.д.
Santosetal. [28]	ПКИ	TPTx+AT	28	42±9	0	0	1
Sadideenetel. [27]	РКИ	TPTx	26	60	3	0	0
Jageretal. [19]	ПКИ	TPTx	8	24	н.д.	н.д.	н.д.
		TPTx+AT	15	24			
Cruzadoetal. [11]	РнКИ	SubPTx	15	12	н.д.	н.д.	н.д.

Обозначения: РКИ - ретроспективное когортное исследование; ПКИ – проспективное когортное исследование; РнКИ – рандомизированное клиническое исследование; SubPTx – субтотальная паратиреоидэктомия (subtotal parathyroidectomy), TPTx – тотальная паратиреоидэктомия (total parathyroidectomy), Unilateral – гемипара тиреоидэктомия; SPTx – Солитарная паратиреоидэктомия; TPTx+AT – тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией ткани околотитовидной железы; н.д. – нет данных.

В таблице 2 представлены сводные данные разных авторов о результатах хирургического лечения третичного гиперпаратиреоза.

Единственное рандомизированное проспективное исследование, сравнивающее результаты субтотальной паратиреоидэктомии и тотальной паратиреоидэктомии с аутоотрансплантацией у 40 пациентов с уремическим ГПТ провели М. Rothmund и соавт. Исследование показало более низкую частоту рецидива ГПТ у пациентов, которым была проведена тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией. У данной группы пациентов также наблюдалось более ранняя нормализация уровней кальция и фосфора в сыворотке крови [26].

В мета-анализе [25], включающем результаты 53 публикаций с общим числом пациентов 502 с вторичным гиперпаратиреозом, оценивали частоту рецидивов у пациентов, которым была проведена субтотальная и тотальная паратиреоидэктомия с аутоотрансплантацией ткани околотитовидной железы. Было обнаружено, что процент рецидивов у пациентов, перенесших субтотальную паратиреоидэктомию, составил 42%, против 34% пациентов, перенесших тотальную паратиреоидэктомию с аутоотрансплантацией.

Ретроспективный анализ, проведенный Triponez и соавт., показал, что у пациентов с ГПТ, перенесших

На сегодняшний день в имеющейся литературе нет представленной специфической пробы, позволяющей дифференцировать третичную форму гиперпаратиреоза от первичной и/или вторичной.

Хирургический способ был и остается основным в лечении третичного гиперпаратиреоза. Однако в настоящий момент нет клинических рекомендаций по диагностике и лечению третичного гиперпаратиреоза, основанных на данных многоцентровых рандомизированных исследований, а представлены в основном данные отдельных центров, занимающихся лечением данной патологии.

Как отсутствие единого понимания данной проблемы, так и отсутствие специфических диагностических проб и рекомендаций по лечению, говорит о необходимости дальнейшего изучения третичного гиперпаратиреоза.

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

яж. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми

авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 29.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованов С.А., Сивков А.В., Анохин Н.В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №4. С.5-16.
2. Головач И.Ю. Нарушения минеральной плотности костной ткани и вторичный остеопороз при патологии гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта: на перекрестке проблем // БСП. 2012. Т. 3. №7. С.36-40.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
4. Кравчун Н.А., Чернявская И.В., Титова Ю.А., Ефименко Т.И. Дифференциальная диагностика нормокальциемического варианта гиперпаратиреоза // Клиницист. 2015. Т. 4. №9. С.47-52.
5. Рожинская Л.Я., Смориц В.Н., Бельцевич Д.Г. Гиперпаратиреоз. Эндокринная хирургия / Под ред. И.И. Дедова, Н.С. Кузнецова, Г.А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2014.
6. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: основы патогенеза, диагностики и хирургического лечения. Киев: Экспресс-полиграф, 2011.
7. Черенько С.М., Бандура Г.В. Влияние дефицита витамина D на клиническое течение заболевания и ранний послеоперационный период у пациентов с первичным гиперпаратиреозом // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы III Украинско-Российского симпозиума. Запорожье, 2013. С.179-181.
8. Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современная лабораторная диагностика и дифференциальная диагностика // Международный эндокринологический журнал. 2014. №6. С.174-181.
9. Cocchiara G., Fazzotta S., Palumbo V.D., et al. The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism // Review. Clin Ter. 2017. Vol. 168. №2. P.158-167.
10. Coulston J.E., Egan R., Willis E., Morgan J.D. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism // Br J Surg. 2010. Vol. 97. P.1674-1679.
11. Cruzado J.M., Moreno P., Torregrosa J.V., et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism // J Am Soc Nephrol. 2015. Vol. 27. P.2487-2494.
12. Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang Ch. Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013. Vol. 98. P.2734-2741.
13. Goar St. Case records of Massachusset general hospital // N Engl J Med. 1963. Vol. 268. P.943-953.
14. Drueke T., Martin D., Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P.1828-1839.
15. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study // Nephrol Dial Transplant. 2004. Vol. 19. №5. P.1281-1287.
16. Fraser W.D. Hyperparathyroidism // Lancet. 2009. Vol. 374. P.145-158.
17. Gilat H., Feinmesser R., Vinkler Y., et al. Clinical and operative management of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation: a single-center experience // Head Neck. 2007. Vol. 29. P.996-1001.
18. Hemn M.M., Shekhani M.A., Bnar J. Normocalcemic

- hyperparathyroidism. Case Rep Clin Med. 2014. Vol. 3. P.253-256.
19. Jager M.D., Emmanouilidis N., Jackobs S., et al. Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism // Surgery. 2014. Vol. 155. P.22-32.
20. Kebebew E., Duh Q.Y., Clark O.H. Tertiary hyperparathyroidism – histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy // Arch Surg. 2004. Vol. 139. P.974-977.
21. Marcocci C., Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism // N Engl J Med. 2011. Vol. 365. P.2389-2397.
22. Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S. Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes // Surgery. 2009. Vol. 146. P.1130-1137.
23. Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management // Surg Clin North Am. 2009. Vol. 89. №5. P.1227-1239.
24. Rayes N., Seehofer D., Schindler R., et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients // Arch Surg. 2008. Vol. 143. P.756-761.
25. Reinhardt W., Bartelworth H., Jockenhövel F., et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation // Nephrology Dialysis Transplantation. 1998. Vol. 13. №2. P.436-442.
26. Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A., Brown A.J. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P.1737-1744.
27. Rothmund M., Wagner P.K., Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial // World J Surg. 1991. Vol. 15. №6. P.745-750.
28. Sadideen H.M., Taylor J.D., Goldsmith D.J. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up // Int Urol Nephrol. 2012. Vol. 44. P.275-281.
29. Santos R.O., Ohe M.N., Carvalho A.B., et al. Total parathyroidectomy with pre-renal intramuscular autotransplantation in renal patients: a prospective study of 66 patients // J Osteoporos. 2012. Vol. 63. P.1243-1245.
30. Tominaga Y., Uchida K., Haba T., et al. More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38. №1. P.168-171.
31. Touvier M., Deschasaux M., Montourcy M., Sutton A. Interpretation of plasma PTH concentrations according to -25(OH) D status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. №4. P.1196-1203.
32. Triponez F., Dossèh D., Hazzan M., et al. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation // Br J Surg. 2005. Vol. 92. P.1282-1287.
33. Triponez F., Kebebew E., Dossèh D., et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation // Surgery. 2006. Vol. 140. P.990-999.
34. Yacobi-Bach M., Serebro M., Greenman Y., Tordjman K. Letter to the editor: thiazides are not inducers of PTH secretion: a comment on normocalcemic hyperparathyroidism // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 100. №2. P.40-65.

REFERENCES

1. Golovanov S.A., Sivkov A.V., Anokhin N.V. Hypercalciuria: principles of differential diagnostics // Experimental and Clinical Urology. 2015. №4. P.5-16. (in Russian)
2. Golovach I.Yu. Disorders of Bone Mineral Density and Secondary Osteoporosis in Pathology of Hepatobiliary System and Gastrointestinal Tract: at the Crossing of Problems // BSP.

2012. Vol. 3. №7. P.36-40. (in Russian)
3. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Endocrinology. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (in Russian)
4. Kravchun N.A., Chernyavskaya I.V., Titova Y.A., Efimenko T.I. Differential diagnosis of normocalcemic variant of hyperparathyroidism // Clinician. 2015. №4. P.47-52. (in

Russian)

5. *Rozhinskaya L.Y., Smorschak V.N., Beltsevich D.G.* Hyperparathyroidism Endocrine Surgery / Ed. I.I. Dedova, N.S. Kuznetsova, G.A. Melnichenko. Moscow: Litterra, 2014. (in Russian)

6. *Cherenko S.M.* Primary hyperparathyroidism: the basics of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment. Kiev: Express-polygraph, 2011. (in Russian)

7. *Cherenko S.M., Bandura G.V.* The effect of vitamin D deficiency on the clinical course of the disease and the early postoperative period in patients with primary hyperparathyroidism. Modern aspects of surgical endocrinology: Materials of the III Ukrainian-Russian symposium. Zaporozh'e, 2013. P.179-181. (in Russian)

8. *Cherenko S.M.* Primary hyperparathyroidism: modern laboratory diagnostics and differential diagnosis. // International Endocrinology Journal. 2014. №6. P.174-181. (in Russian)

9. *Cocchiara G., Fazzotta S., Palumbo V.D., et al.* The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism // Review. Clin Ter. 2017. Vol. 168. №2. P.158-167.

10. *Coulston J.E., Egan R., Willis E., Morgan J.D.* Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism // Br J Surg. 2010. Vol. 97. P.1674-1679.

11. *Cruzado J.M., Moreno P., Torregrosa J.V., et al.* A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism // J Am Soc Nephrol. 2015. Vol. 27. P.2487-2494.

12. *Cusano N.E., Maalouf N.M., Wang P.Y., Zhang Ch.* Normocalcemic Hyperparathyroidism and Hypoparathyroidism in Two Community-Based Nonreferral Populations // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013. Vol. 98. P.2734-2741.

13. *Goar St.* Case records of Massachusetts general hospital // N Engl J Med. 1963. Vol. 268. P.943-953.

14. *Druke T., Martin D., Rodriguez M.* Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies // Nephrol Dial Transplant. 2007. Vol. 22. P.1828-1839.

15. *Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., et al.* Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study // Nephrol Dial Transplant. 2004. Vol. 19. №5. P.1281-1287.

16. *Fraser W.D.* Hyperparathyroidism // Lancet. 2009. Vol. 374. P.145-158.

17. *Gilat H., Feinmesser R., Vinkler Y., et al.* Clinical and operative management of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation: a single-center experience // Head Neck. 2007. Vol. 29. P.996-1001.

18. *Hemn M.M., Shekhani M.A., Bnar J.* Normocalcemic hyperparathyroidism. Case Rep Clin Med. 2014. Vol. 3. P.253-256.

19. *Jager M.D., Emmanouilidis N., Jackobs S., et al.* Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism // Surgery. 2014. Vol. 155. P.22-32.

20. *Kebebew E., Duh Q.Y., Clark O.H.* Tertiary hyperparathyroidism – histologic patterns of disease and results

of parathyroidectomy // Arch Surg. 2004. Vol. 139. P.974-977.

21. *Marcocci C., Cetani F.* Clinical practice. Primary hyperparathyroidism // N Engl J Med. 2011. Vol. 365. P.2389-2397.

22. *Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H., Sippel R.S.* Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes // Surgery. 2009. Vol. 146. P.1130-1137.

23. *Pitt S.C., Sippel R.S., Chen H.* Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management // Surg Clin North Am. 2009. Vol. 89. №5. P.1227-1239.

24. *Rayes N., Seehofer D., Schindler R., et al.* Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients // Arch Surg. 2008. Vol. 143. P.756-761.

25. *Reinhardt W., Bartelworth H., Jockenhövel F., et al.* Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation // Nephrology Dialysis Transplantation. 1998. Vol. 13. №2. P.436-442.

26. *Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A., Brown A.J.* Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P.1737-1744.

27. *Rothmund M., Wagner P.K., Schark C.* Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial // World J Surg. 1991. Vol. 15. №6. P.745-750.

28. *Sadideen H.M., Taylor J.D., Goldsmith D.J.* Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up // Int Urol Nephrol. 2012. Vol. 44. P.275-281.

29. *Santos R.O., Ohe M.N., Carvalho A.B., et al.* Total parathyroidectomy with presteral intramuscular autotransplantation in renal patients: a prospective study of 66 patients // J Osteoporos. 2012. Vol. 63. P.1243-1245.

30. *Tominaga Y., Uchida K., Haba T., et al.* More than 1,000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism // Am J Kidney Dis. 2001. Vol. 38. №1. P.168-171.

31. *Touvier M., Deschasaux M., Montourcy M., Sutton A.* Interpretation of plasma PTH concentrations according to -25(OH) D status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 99. №4. P.1196-1203.

32. *Triponez F., Dossèh D., Hazzan M., et al.* Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation // Br J Surg. 2005. Vol. 92. P.1282-1287.

33. *Triponez F., Kebebew E., Dossèh D., et al.* Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation // Surgery. 2006. Vol. 140. P.990-999.

34. *Yacobi-Bach M., Serebro M., Greenman Y., Tordjman K.* Letter to the editor: thiazides are not inducers of PTH secretion: a comment on normocalcemic hyperparathyroidism // J Clin Endocrinol Metab. 2014. Vol. 100. №2. P.40-65.

Информация об авторах:

Берсенеv Глеб Александрович – аспирант научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: glbersenev17@gmail.com), ORCID: 0000-0002-6887-8325; Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург торакального хирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 40-78-28; e-mail: lena_isi@mail.ru), ORCID: 0000-0002-2081-8665; Булгагов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: bbd-x@mail.ru), ORCID: 0000-0002-2440-0813

Information About the Authors:

Bersenev Gleb Aleksandrovich – Postgraduate of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: glbersenev17@gmail.com) ORCID: 0000-0002-6887-8325; Ilyicheva Elena Alekseyevna – Doctor of Medical Sciences, 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: lena_isi@mail.ru) ORCID: 0000-0002-2081-8665; Bulgatov Dmitriy Aleksandrovich – Junior Researcher at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: bbd-x@mail.ru) ORCID orcid.org/0000-0002-2440-0813

ТРАВМАТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ

Яриков А.В.¹, Туткин А.В.², Леонов В.А.³, Фраерман А.П.², Перльмуттер О.А.²,
Тихомиров С.Е.⁴, Цыганков Д.А.⁵, Цыганков А.М.⁵

¹Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России, Нижний Новгород, Россия;

²Городская клиническая больница №39, Нижний Новгород, Россия;

³Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

⁴Городская больница № 1, Новороссийск, Россия;

⁵Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия)

Резюме. Из всей травмы нервной системы доля повреждений периферической нервной системы составляет 1-6%. Из этого числа на долю травмы плечевого сплетения и его ветвей приходится от 60 до 81%. Данная тема актуальна, поскольку неадекватное лечение травматических повреждений плечевого сплетения приводит к стойкой утрате нетрудоспособности. В работе приведена клиническая классификация травматических повреждений: по механизму повреждения: закрытые (тракционные и в результате удара в область ключицы со сдавлением плечевого сплетения), открытые (колото-резанные, огнестрельные); по топографическому уровню: постганглионарное, интраспинальное, травма вторичных стволов. Уровень и характер повреждения плечевого сплетения определяется рентгенографией, его функциональное состояние определяется ЭНМГ, УЗИ указывает на гематому, МРТ позволяет определить авульсию корешка, рубцовые изменения, КТ-миелография – преганглионарное повреждение, а тепловизионное – поражение ветвей *plexus brachialis*. Хирургическим лечением повреждений плечевого сплетения занимаются нейрохирурги, травматологи, реконструктивные и пластические хирурги. В настоящее время используются 4 доступа: надключичный заднебоковой (вмешательство на верхнем и среднем стволе, сохраняет сосуды), подключичный (операции на вторичных пучках, коротких ветвях, также используется при необходимости невротизации межрёберных нервов), трансаксиллярный (визуализирует нижний ствол, задний надлопаточный (широкий доступ для всех стволов, но вызывает нестабильность шейного отдела позвоночника). Клиническое наблюдение травматической правой брахиоплексопатии, полученной в результате ДТП – падения с мотоцикла, отражает сложность маршрутизации пациентов, дифференциальной диагностики между сосудистой и нейрохирургической патологией, длительную реабилитацию. Данный случай демонстрирует сложность диагностики и реабилитации пациентов с этой патологией. Сделан вывод о том, что наиболее эффективной операцией при отрыве спинномозговых корешков будет невротизация.

Ключевые слова: плечевое сплетение; невротизация; травматическое повреждение плечевого сплетения; невролиз; брахиоплексопатия; тракционное повреждение; стволы плечевого сплетения.

TRAUMATIC BRACHIAL PLEXUS INJURY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE

Yarikov A.V.¹, Tutkin A.V.², Leonov V.A.³, Fraerman A.P.², Perl'mutter O.A.²,
Tihomirov S.E.⁴, Cygankov D.A.⁵, Cygankov A.M.⁵

¹Privolzhsky District Medical Center, FMBA of Russia, Nizhny Novgorod, Russia; ²Municipal Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴Municipal Hospital No. 1, Novorossiysk, Russia, ⁵Mordovian State University named after NP Ogarev, Saransk, Russia)

Summary. Of all injuries to the nervous system, the percentage of peripheral nervous system injuries is 1-6%. Of this number, injuries to the brachial plexus and its branches account for between 60 and 81 %. This topic is relevant because inadequate treatment of traumatic injuries of the brachial plexus leads to permanent disability. The paper presents a clinical classification of traumatic injuries: according to the mechanism of damage: closed (traction and as a result of a blow to the clavicle area with compression of the brachial plexus), open (stab-cut, gunshot); on the topographical level: postganglionic, intraspinal, trauma of secondary trunks. The level and nature of damage to the brachial plexus is determined by radiography, its functional state is determined by ENMG, ultrasound indicates a hematoma, MRI allows you to determine root avulsion, scar changes, CT myelography – preganglionic damage, and thermal imaging-lesion of plexus brachialis branches.

Neurosurgeons, traumatologists, reconstructive and plastic surgeons are engaged in surgical treatment of mold plexus injuries. Currently, 4 accesses are used: supraclavicular posterolateral (intervention on the upper and middle trunk, saves blood vessels), subclavian (operations on secondary bundles, short branches, also used if necessary for neurotic intercostal nerves), transaxillary (visualizes the lower trunk), posterior supraclavicular (wide access for all trunks, but causes instability of the cervical spine). A clinical case of traumatic right brachioplexopathy resulting from a motorcycle accident reflects the complexity of patient routing, differential diagnosis between vascular and neurosurgical pathology, and long-term rehabilitation. This case demonstrates the complexity of diagnosis and rehabilitation of patients with this pathology. It is concluded that the most effective operation for severing spinal roots is neurotization.

Key words: brachial plexus; neurotization; traumatic injury of the brachial plexus; neurolysis; brachioplexopathy; traction damage; brachial plexus trunks.

Введение

Повреждения плечевого сплетения (ПС) считаются одним из наиболее серьезных видов травм опорно-двигательного аппарата в силу тяжелых необратимых функциональных нарушений. Эти нарушения заключаются в снижении чувствительности кожи руки вплоть до анестезии, атрофии мышц, формировании контрактур суставов, что приводит к полной утрате руки как органа труда на стороне повреждения [7]. Несмотря на большой интерес к проблеме травматического повреждения

ПС и некоторые успехи при лечении данной патологии – нозология остается серьезной медико-социальной проблемой [5,8]. Это связано, во первых, с постоянно растущей частотой поражения ПС среди населения трудоспособного возраста, а во вторых – с большими сроками временной нетрудоспособности пациентов и высоким процентом инвалидизации [20]. По данным различных авторов, из всей травмы нервной системы, доля травмы периферической нервной системы составляет 1-6% [1]. Из этого числа доля травмы собственно ПС и

его ветвей составляет от 60 до 81% [1]. Повреждения ПС чаще всего возникают вследствие ДТП – 74 %, остальные 26% приходится на прочие повреждения, полученные на производстве и в быту [5]. Повреждения стволов ПС редко встречаются как изолированные, чаще они сочетаются с политравмой – 78,3% [3].

Хирургия периферических нервов уходит своими корнями далеко в историю. Первые упоминания можно найти в работах Гиппократа, Галена и Авиценны [22]. Оперативные вмешательства, которые применяются в настоящее время, большей частью являются переосмыслением и дополнением того, что было разработано в середине XIX начале XX века. Современные достижения микрохирургии, нейрохирургии, фундаментальных наук, усовершенствование оптики позволили воплотить предложенные идеи на практике и подняться на новый технический уровень в данном вопросе.

В отличие от центральной нервной системы, периферическая обладает более высокими способностями к регенерации, но это не значит, что клиническое восстановление периферических нервов удовлетворяет надеждам пациентов и стараниям врачей. Лучший клинический прогноз отмечается при сохранении целостности невралной оболочки, чем при ее разрушении в случае нейротемезиса и отрыва корешков.

Классификация и диагностика

Существует несколько классификаций повреждений ПС.

По механизму повреждения [13]:

закрытые ПС:

– тракционные;

– в результате удара в область ключицы со сдавлением ПС между ключицей и I ребром, иногда с прямым повреждением ПС их отломками;

открытые повреждения, составляющие в мирное время 3-6% от общего числа повреждений ПС:

– колото-резаные;

– огнестрельные.

По топографическому уровню [3,6]:

– интраспинальное, преганглионарное повреждение C5-C8-Th1. Механизм травмы – высокоэнергетическая травма (ДТП, падение);

– постганглионарное (после выхода из межпозвоночного отверстия). Механизм – удар по надплечью с резким разведением угла между шейей и надплечьем и отведением головы кзади;

– травма вторичных стволов (подключичное поражение). Механизм – удар в ключицу с ее переломом.

Диагноз повреждения ПС ставится на основании анамнеза, жалоб, осмотра и инструментальных исследований [4]. К сожалению, не всегда первый врач, с которым сталкиваются данные пациенты, является нейрохирургом или неврологом. В ряде случаев травма ПС вызвана костно-травматической патологией, которая является травмирующим агентом. При обследовании больного следует обращать внимание не только на наличие гематомы в зоне проекции ПС, но и на характер пульса, общую гемодинамику и состояние кожных покровов пострадавшей конечности. Отек конечности, бледность её кожных покровов может говорить не только о наличии вывиха или перелома близлежащих костных структур, но и о повреждении магистральных сосудов.

Рентгенологическое исследование показано всем пациентам при подозрении на травму ПС, чтобы подтвердить или исключить наличие костной патологии [22]. По ее характеру можно предположить уровень и характер повреждения ПС. Так, переломы первых ребер и ключицы могут указывать на поражение нижнего ствола, а вывихи и переломы шейного отдела позвоночника – на повреждение корешков спинномозговых нервов [4,13]. Перелом лопатки служит причиной изолированного повреждения надлопаточного нерва. При переломе плеча в области хирургической шейки возможно повреждение подкрыльцового нерва [4]. Необходимо помнить о вероятности двухуровневого повреждения нервов при

диафизарных переломах плечевой кости со значительным смещением отломков. Выявленный на рентгенограмме подвывих плеча является следствием паралича стабилизирующих его над- и подостной мышц, двуглавой мышцы плеча.

Среди новых методов электродиагностики сохраняет практическое значение классическая электродиагностика, предложенная более 100 лет назад, при которой применяются накожные ложноуниполярные и биполярные электроды. Модели электростимуляторов «физиотрон-02», «миоволна» [3].

Электронеуромиография (ЭНМГ) – это исследование, которое позволяет определять функциональное состояние нервных проводников [15]. В случаях тяжелого повреждения выполнение ЭНМГ-исследования затруднено из-за резкого снижения амплитуды или полного отсутствия мышечных ответов [1]. Характер развивающихся изменений (по типу аксональной, демиелинизирующей или смешанной невропатии) связан с патогенезом той или иной формы брахиоплексопатии [5,22].

ЭНМГ в совокупности с клиническими данными позволяет решать ряд диагностических задач [15]:

1) выявление локализации поражения;

2) определение степени выраженных нарушенных функций (полное или частичное нарушение проводимости);

3) определение стадии и характера патологического процесса (денервации, реиннервации).

Ультразвуковая (УЗИ) диагностика.

Информативность УЗИ-диагностики может оцениваться по-разному. Ряд работ подтверждает возможность оценки структурного поражения ПС, в то время как другие авторы считают, что УЗИ информативно лишь для диагностики гематом [18,19]. Нельзя исключить этот метод хотя бы потому, что он один из самых доступных [1].

Характерными признаками на магнитно-резонансной томографии (МРТ) травматической плексопатии будут являться псевдоменингоцеле, нарушение целостности фасцикулярного рисунка, увеличение диаметра и интенсивности сигнала от ствола на определенном протяжении – все это указывает на авульсию корешка [2,19]. Так же МРТ позволяет выявить рубцовые изменения. Основным недостатком МРТ может являться невозможность выполнения исследования при наличии в организме пациента металлоконструкций.

Компьютерно-томографическая миелография (КТ-миелография). Главный ее недостаток заключается в инвазивности процедуры (введение контраста в субарахноидальное пространство) и лучевая нагрузка. В 90% случаев позволяет определить преганглионарное повреждение ПС [17].

Тепловизионное исследование основано на объективном выявлении инфракрасного излучения тканей [11]. Метод отличается абсолютной безопасностью, простотой, быстротой исследования и отсутствием противопоказаний. Тепловидение позволяет оценить степень и характер повреждения ПС и его ветвей [10]. Так, при полном анатомическом перерыве нервных стволов наблюдается выраженная термоасимметрия в зоне автономной иннервации с градиентом температуры до 2,5-3°C. При частичном повреждении нервных стволов, а также рубцовом их сдавлении градиент температуры не превышает 1,0-1,5°.

Хирургические доступы

Внедрение в реконструктивную хирургию микрохирургической техники повысило качество восстановления нервного ствола и стимулировало появление новых методик, базирующихся на использовании операционной оптики, специального инструментария, сверхтонкого шовного материала [5,21]. Нейрохирургия, ортопедия, пластическая и реконструктивная хирургия – три основные специальности, делящие поле хирургии периферических нервов [13]. В Европе, Азии и США растет число центров, специализирующихся в лечении

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтемиров Ш.М., Нинель В.Г., Коришунова Г.А., Щаницын И.Н. Высокоразрешающая ультрасонография в диагностике и хирургии периферических нервов конечностей (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2015. №3. С.116-125.
2. Алексеев Е.Д., Парфенов В.Е., Говенько Ф.С. Открытые и закрытые повреждения плечевого сплетения // Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. СПб., 2008. С.437-452.
3. Берснев В.П., Кокин Г.С., Извекова Т.О. Практическое руководство по хирургии нервов. М.: Умный доктор, 2017. 552 с.
4. Берснев В.П., Кокин Г.С., Короткевич М.М. и др. Хирургическое лечение повреждений плечевого сплетения в результате вывиха плечевого сустава // Дальневосточный медицинский журнал. 1999. №4. С.95.
5. Богов А.А., Ханнанова И.Г. Тактика хирургического лечения повреждений плечевого сплетения // Практическая медицина. 2008. №1. С.64-66.
6. Говенько Ф.С., Монашенко Д.Н., Лукин Д.С., Команцев В.Н. Невротизация трех крупных нервов при тракционном повреждении плечевого сплетения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. №4. С.12-19.
7. Горшков Р.П., Нинель В.Г., Норкин И.А. и др. Возможности тендомиопластики в реабилитации больных с грубыми повреждениями стволов плечевого сплетения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. №3. С.403-407.
8. Джиганя Р., Короткевич М.М., Орлов А.Ю., Берснев В.П. История развития хирургии невропатии локтевого нерва на уровне кубитального канала // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2019. Т. 11. №1. С.73-78.
9. Зоркова А.В., Григорьева В.Н., Гликин С.Е. Хирургическое лечение закрытых внутривольных травматических повреждений периферических нервов // Медицинский альманах. 2018. №5. С.134-137.
10. Кокин Г.С., Никулина В.А., Яковенко И.В. и др. К вопросу о реабилитации больных с повреждениями нервных стволов, поступивших на повторные операции // Дальневосточный медицинский журнал. 2002. №3. С.140.
11. Колесов С.Н. Тепловидение в оценке механизмов адаптации и компенсации при изолированном и сочетанном повреждении периферических нервов // Оптический журнал. 2013. Т. 80. №6. С.79-87.
12. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Живолупов С.А. и др. Клинико-инструментальные характеристики травматических поражений периферических нервов конечностей // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. №3. С.50-56.
13. Новиков М.Л. Травматические повреждения плечевого сплетения: современные способы хирургической коррек-
- ции. Часть I. Диагностика повреждений плечевого сплетения // Нервно-мышечные болезни. 2012. №4. С.19-28.
14. Новиков М.Л., Торно Т.Э. Травматические повреждения плечевого сплетения и современные способы хирургической коррекции. Часть II. Тактика лечения повреждений плечевого сплетения // Нервно-мышечные болезни. 2013. №1. С.18-26.
15. Орлов А.Ю., Джиганя Р., Назаров А.С. и др. Дифференциальная диагностика невропатий локтевого нерва на уровне кубитального канала с конкурирующими заболеваниями // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. Т. 10. №2. С.5-11.
16. Орлов А.Ю., Кокин Г.С. Оперативные доступы при удалении опухоли периферических нервов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. Т. 168. №2. С.93-96.
17. Орлов А.Ю., Короткевич М.М., Каурова Т.А. Алгоритмизация диагностики основных конкурирующих заболеваний периферических нервов // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2012. Т. 4. №1. С.36-40.
18. Салтыкова В.Г., Голубев И.О., Меркулов М.В., Шток А.В. Роль ультразвукового исследования при планировании объема пластики периферических нервов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2012. №4. С.62-69.
19. Салтыкова В.Г., Митков В.В., Карпов И.Н., Шток А.В. Ультразвуковая диагностика повреждений плечевого сплетения на различных уровнях // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010. №3. С.71-80.
20. Сидорович Р.Р. Применение невролиза в хирургическом лечении последствий травматического повреждения плечевого сплетения // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2005. Т. 4. №2. С.63-69.
21. Сидорович Р.Р., Смянович А.Ф. Метод аутонейропластики в лечении посттравматических дефектов структур плечевого сплетения // Новости хирургии. 2011. Т. 19. №4. С.83-88.
22. Федяков А.Г., Древаль О.Н., Кузнецов А.В. и др. Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «СФЕРО*ГЕЛЬ» и пленочного имплантата «ЭЛАСТОПОБ» при травме периферической нервной системы в эксперименте // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. №4. С.75-80.
23. Худяев А.Т., Мартель И.И., Самылов В.В. и др. Малоинвазивные методы лечения повреждений периферических нервов // Гений ортопедии. 2012. №1. С.85-88.
24. Шедренко В.В., Гуманенко Е.К., Кирьянова В.В. и др. Принципы ранней хирургической реабилитации нейротравмы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013. Т. 172. №5. С.51-55.

REFERENCES

1. Ajtemirov SH.M., Ninel' V.G., Korshunova G.A., SHCHANICYN I.N. High-resolution ultrasonography in diagnostics and surgery of peripheral nerves of extremities (literature review) // *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015. №3. P. 116-125 (in Russian).
2. Alekseev E.D., Parfenov V.E., Goven'ko F.S. Open and closed brachial plexus injuries // *Sbornik lekcij po aktual'nym voprosam nejrohirurgii*. St. Petersburg, 2008. P.437-452 (in Russian).
3. Bersnev V.P., Kokin G.S., Izvekova T.O. Practical guide to nerve surgery. Moscow: Umnyj doctor, 2017. 552 p. (in Russian).
4. Bersnev V.P., Kokin G.S., Korotkevich M.M., et al. Surgical treatment of damage to the brachial plexus as a result of dislocation of the shoulder joint // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 1999. №4. P.95 (in Russian).
5. Bogov A.A., Hannanova I.G. Tactics of surgical treatment of brachial plexus injuries // *Prakticheskaja medicina*. 2008. №1. P.64-66 (in Russian).
6. Goven'ko F.S., Monashenko D.N., Lukin D.S., Komancev V.N. Neurotization of three major nerves in traction damage to the brachial plexus // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2012. №4. P.12-19 (in Russian).
7. Gorshkov R.P., Ninel' V.G., Norkin I.A., et al. Possibilities of tendomyoplasty in rehabilitation of patients with gross injuries of the brachial plexus trunks // *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2009. Vol. 5. №3. P.403-407 (in Russian).
8. Dzhiganija R., Korotkevich M.M., Orlov A.Ju., Bersnev V.P. History of ulnar neuropathy surgery at the level of the cubital canal // *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2019. Vol. 11. №1. P.73-78 (in Russian).
9. Zorkova A.V., Grigor'eva V.N., Glikin S.E. Surgical treatment of closed intra-barrel traumatic injuries of peripheral nerves // *Meditsinskij al'manah*. 2018. №5. P.134-137 (in Russian).
10. Kokin G.S., Nikulina V.A., Jakovenko I.V., et al. On the issue of rehabilitation of patients with damage to the nerve trunks received for repeated operations // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2002. №3. P.140 (in Russian).
11. Kolesov S.N. Thermal imaging in the assessment of adaptation and compensation mechanisms in isolated and combined damage to peripheral nerves // *Opticheskij zhurnal*. 2013. Vol. 80. №6. P.79-87 (in Russian).
12. Litvinenko I.V., Oдинаk M.M., Zhivolupov S.A., et al. Clinical and instrumental characteristics of traumatic lesions of the peripheral nerves of the extremities // *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2018. №3. P.50-56 (in Russian).
13. Novikov M.L. Traumatic injuries of the brachial plexus:

modern methods of surgical correction. Part I. Diagnosis of brachial plexus injuries // *Nervno-myshechnye bolezni*. 2012. №4. P.19-28 (in Russian).

14. *Novikov M.L., Torno T.Je.* Traumatic injuries of the brachial plexus and modern methods of surgical correction. Part II. Tactics of treatment of brachial plexus injuries // *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013. №1. P.18-26 (in Russian).

15. *Orlov A.Ju., Dzhigania R., Nazarov A.S., et al.* Differential diagnosis of ulnar nerve neuropathies at the level of the cubital canal with competing diseases // *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018. Vol. 10. №2. P.5-11 (in Russian).

16. *Orlov A.Ju., Kokin G.S.* Surgical accesses for the removal of peripheral nerve tumors // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2009. Vol. 168. №2. P.93-96 (in Russian).

17. *Orlov A.Ju., Korotkevich M.M., Kaurova T.A.* Algorithmization of diagnostics of the main competing diseases of peripheral nerves // *Rossiiskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*. 2012. Vol. 4. №1. P.36-40 (In Russian).

18. *Saltykova V.G., Golubev I.O., Merkulov M.V., Shtok A.V.* The role of ultrasound in planning the volume of peripheral nerve plastic surgery // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 2012. №4. P.62-69 (in Russian).

19. *Saltykova V.G., Mit'kov V.V., Karpov I.N., Shtok A.V.*

Ultrasound diagnostics of brachial plexus injuries at various levels // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 2010. №3. P.71-80 (in Russian).

20. *Sidorovich R.R.* The use of neurolysis in the surgical treatment of the consequences of traumatic damage to the brachial plexus // *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2005. Vol. 4. №2. P.63-69 (in Russian).

21. *Sidorovich R.R., Smejanovich A.F.* Autoneuroplasty method in the treatment of posttraumatic defects of brachial plexus structures // *Novosti hirurgii*. 2011. Vol. 19. №4. P.83-88 (in Russian).

22. *Fedjakov A.G., Dreval' O.N., Kuznecov A.V., et al.* Experimental substantiation of the use of the GEL implant "SPHERO°GEL" and the film implant "ELASTOPOB" ° for trauma of the peripheral nervous system in the experiment. *Bulletin of Transplantology and artificial organs // Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2009. Vol. 11. №4. P.75-80 (in Russian).

23/ *Hudjaev A.T., Martel' I.I., Samylov V.V., et al.* Minimally invasive methods of treatment of peripheral nerve injuries // *Genij ortopedii*. 2012. №1. P.85-88 (in Russian).

24. *Shhedrenok V.V., Gumanenko E.K., Kir'janova V.V., et al.* Principles of early surgical rehabilitation of neurotrauma // *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2013. Vol. 172. №5. P.51-55 (In Russian).

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; Туткин Алексей Владимирович – врач-нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, 603028, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: tutkin.av@mail.ru; Леонов Василий Александрович – студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», 603950, г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: valleomed@yandex.ru; Фраерман Александр Петрович – д.м.н., профессор, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, 603028, г. Нижний Новгород, Россия, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник группы микронейрохирургия ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» г. Нижний Новгород, Россия, e-mail: operacii39@mail.ru; SPIN-код: 2974-3349; Перльмуттер Ольга Александровна – д.м.н., профессор, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», Московское ш., 144, 603028, г. Нижний Новгород, Россия, научный сотрудник группы микронейрохирургия ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» г. Нижний Новгород, Россия, SPIN-код: 1243-9601; Тихомиров Сергей Евгеньевич – к.м.н., зав. нейрохирургическим отделением ГБУЗ «Городская больница № 1» г. Новороссийск МЗ КК, Россия, к.м.н., e-mail: sergey.tikhomirov.1980@mail.ru; Цыганков Александр Михайлович – врач-нейрохирург медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» г. Саранск, 430005, Россия, e-mail: paraplegiya@yandex.ru; Цыганков Даниил Александрович – студент медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», 430005, г. Саранск, Россия, e-mail: paraplegiya@yandex.ru.

Information About the Authors:

Yarikov Anton Viktorovich – MD, PhD (Medicine), neurosurgeon and traumatologist-orthopedist, Federal State Budgetary Institution "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; Tutkin Alexey Vladimirovich – neurosurgeon Municipal Clinical Hospital No. 39, Moscow sh., 144, 603028, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: tutkin.av@mail.ru; Leonov Vasily Alexandrovich – student of Volga Research Medical University, 603950, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: valleomed@yandex.ru; Fraerman Alexander Petrovich – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, neurosurgeon, Municipal Clinical Hospital No. 39, Moscow Clinical Hospital, 144, 603028, Nizhny Novgorod, Russia, Honored Scientist of the Russian Federation, Leading Researcher, Microneurosurgery Group, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, e-mail: operacii39@mail.ru; SPIN code: 2974-3349; Perlmutter Olga Aleksandrovna – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, neurosurgeon Municipal Clinical Hospital No. 39, Moskovskoye shosse 144, 603028, Nizhny Novgorod, Russia, Honored Doctor of the Russian Federation, Researcher, Group of Microneurosurgery, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. SPIN code: 1243-9601; Tikhomirov Sergey Evgenievich – MD, PhD (Medicine), head, Neurosurgery Department of the City Hospital No. 1 Municipal Hospital Novorossiysk of the Ministry of Health, Russia, e-mail: sergey.tikhomirov.1980@mail.ru; Tsygankov Alexander Mikhailovich – neurosurgeon of the medical institute of the Mordovian State University named after N.P. Ogareva, Saransk, 430005, Russia, e-mail: paraplegiya@yandex.ru; Tsygankov Daniil Aleksandrovich – student of the medical institute of the Mordovian State University named after N.P. Ogareva, 430005, Saransk, Russia, e-mail: paraplegiya@yandex.ru.

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ
В ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (СООБЩЕНИЕ 2)**

Майборода А.А.

(Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия)

Резюме. Генетическая гетерогенность в человеческой популяции обеспечена гаметообразованием, который путем рекомбинации аллелей дает фантастическое число вариантов гамет. В каждом потомке реализуется только одна комбинация этого многообразия, в соматических клетках потомков аллели не рекомбинируют, комбинация всех 25 тысяч пар аллелей остается в онтогенезе неизменной, обеспечивая фенотипическую индивидуальность каждого отдельного человека. Люди различаются вариантами одних и тех же признаков и вариантами их комбинаций. В человеческой популяции есть только одна качественная особенность, обеспеченная генетической программой, присущая только представительницам женского пола – вынашивать и рожать детей. У обоих полов следует различать два варианта признаков: 1) признаки, не изменяющиеся на протяжении онтогенеза, то есть, не зависящие от влияния окружающей среды; 2) признаки, способные изменять силу своего проявления в течение онтогенеза под воздействием средовых факторов. Окружающая среда может не только изменить генетический потенциал проявления второго варианта признаков, но и извратить его.

Ключевые слова: фенотипическая индивидуальность; генетическая гетерогенность; человеческая популяция; половые различия; два варианта генетических признаков; андрогиния; запоминающее устройство.

**GENETIC HETEROGENEITY AND PHENOTYPIC INDIVIDUALITY
IN THE HUMAN POPULATION (MESSAGE 2)**

Mayboroda A.A.

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia)

Summary. Genetic heterogeneity in the human population is ensured by gametogenesis, which, through recombination of alleles, provides a fantastic number of gamete variants. Only one combination of this variety is realized in each descendant, alleles do not recombine in somatic cells of descendants, the combination of all 25 thousand pairs of alleles remains unchanged in ontogenesis, providing the phenotypic individuality of each individual person. People differ in variants of the same signs and variants of their combinations. In the human population there is only one qualitative feature provided by the genetic program, inherent only to female representatives – to bear and give birth to children. In both sexes, two types of signs should be distinguished: 1) signs that do not change during ontogenesis, that is, that do not depend on the influence of the environment; 2) signs capable of changing the strength of its manifestation during ontogenesis under the influence of environmental factors. The environment can not only change the genetic potential of the manifestation of the second variant of traits, but also pervert it.

Key words: phenotypic personality; genetic heterogeneity; human population; gender differences; two variants of genetic traits; androgyny; storage device.

Генетическая программа у особей мужского (22•2+XY) и женского (22•2+XX) пола характеризуется полной идентичностью по аутосомам, но различиями в строении и функционировании гетерохромосом. Главное очевидное генетическое различие проявляется присутствием Y-хромосомы только у мужского пола и наличием X-хромосомы у особей женского пола.

Утверждение о полной идентичности генетической программы по аутосомам у обоих полов основано на закономерностях обмена нуклеотидами ДНК в мейозе. Во время первого мейоза между гомологичными хромосомами в результате кроссинговера мужские и женские аллели генов попадают в одну хромосому и гамета содержит какое-то количество отцовских и какое-то количество материнских локусов. Очевидно, что мужские и женские гаметы несут аллели от представителей обоих полов и содержат сегменты аллелей от отца, матери, деда и бабушки возможного ребенка. Это потенциальное разнообразие комбинаций родительских и прародительских аллелей в гаметах возникает равновероятно у обоих полов.

Главное генетическое различие проявляется присутствием Y-хромосомы у мужского пола. Формально Y-хромосома мужчин симметрична X-хромосоме женщин. X-хромосома содержит около 1200 генов, а Y-хромосома всего 50-90 генов. Количество генов в двух X-хромосомах женского генотипа, явно преобладает над количеством генов в мужском генотипе. Однако, механизм инактивации X-хромосомы уравнивает экспрессию генов второй X-хромосомы у двух полов. Достоверно установлено, что в соматических клетках женских особей одна X-хромосома инактивируется

в начале эмбрионального развития, а у особей с дополнительной X-хромосомой (XXX, XXXX, XXУ и др.) все X-хромосомы, кроме одной инактивируются [1,7]. Поэтому соматические клетки мужчин и женщин имеют одну активную X-хромосому независимо от числа X- и Y-хромосом в кариотипе. Анализ экспрессии генов X-хромосомы показал, что не все гены в X-хромосоме подвергаются инактивации: 15% генов избегает инактивации и экспрессируется в неактивных X-хромосомах; 10% генов инактивируется перемено (у некоторых женщин), при этом большинство генов, избегающих инактивации расположены на Xp плече [7]. 15% генов, которые избегают инактивации и экспрессируются в неактивных хромосомах, составляют около 180 генов, количество близкое к числу генов Y-хромосомы и по меркам генетической программы *H.sapiens* (25 тыс. генов) довольно соизмеримое для выравнивания экспрессии генов у двух полов. Небольшая разница числа активных генов у особей женского и мужского пола в X- и Y-хромосомах, скорее всего, определяет анатомические и физиологические способности к вынашиванию и деторождению.

Долгое время существовало мнение о том, что X- и Y-хромосома не участвует в кроссинговере во время гаметообразования. Сегодня установлено, что в мужском мейозе X- и Y-хромосомы нормально спариваются и рекомбинируют на концах P и G-плеч. Эти участки X- и Y-хромосом идентичны друг другу, подвергаются гомологичной рекомбинации и получили обозначение как псевдоаутосомные области X- и Y-хромосом [5,7].

Генетическое определение пола происходит в момент, когда гаметы сливаются и образуется зигота, по-

следующий процесс дифференцировки пола находится под контролем взаимодействующих генов. На начальном этапе формирование первичной гонады обеспечивается одной X-хромосомой (она имеется у обоих полов), идет одинаково и неразличима у XX, XY и XO эмбрионов. Дифференцировка первичной гонады в половые железы и половые органы происходит под контролем второй половой хромосомы.

Развитие прогонады в семенники определяется присутствием Y-хромосомы. Ген SRY (sex-determining region on the-Y) коротко экспрессируется в начале внутриутробного развития, кодирует фактор транскрипции и направляет развитие по мужскому типу. При этом клетки первичной гонады дифференцируются в клетки Сертоли, которые продуцируют антимюллеровский фактор, блокирующий образование парамезонефрического протока, еще одна часть клеток первичной гонады дифференцируется в клетки Лейдига, а соединительнотканые клетки первичной гонады дают начало сперматогониям. В результате через 6 недель у эмбриона XY формируется типичное яичко с семенными канальцами и клетками Лейдига, которые секретируют **тестостерон**.



Рис. 1. Стадии развития мужского организма в зависимости от концентрации тестостерона, выработка тестостерона в различные возрастные периоды [9].

Тестостерон определяет развитие физических и психологических особенностей мужских особей. Тестостерон принято называть «мужским» гормоном, по причине его присутствия в меньших количествах и в женском организме. Главными производителями тестостерона являются клетки Лейдига, которые во время пубертатного периода составляют около 20% массы яичка. Тестостерон у особей мужского пола проявляет закономерную периодичность секреции в онтогенезе. Первое увеличение секреции тестостерона в эмбриональном периоде отмечается во втором триместре беременности и в течение двух-трех месяцев после рождения. С 10-летнего возраста концентрация тестостерона постепенно увеличивается (до 10 раз), с одновременным повышением конверсии тестостерона в дигидротестостерон. Активность дигидротестостерона в три раза выше активности тестостерона. В постнатальном онтогенезе секреция тестостерона достигает максимума к моменту полового созревания и сохраняется на высоком уровне до 65 лет (рис. 1).

Эмбриональный тестостерон оказывает проанаболическое и психофизиологическое действие. Практическим следствием этого является достоверное увеличение мышечной массы тела и объема головного мозга у новорожденных мужского пола. Эмбриональный тестостерон регулирует нормальное опускание яичек в

конце беременности или в первые месяцы после родов (9-12 месяц). Психофизиологическое действие эмбрионального тестостерона проявляется становлением мужского ациклического типа центрального регулирования секреции гонадотропинов и особенностями половых реакций у мужчин после достижения половой зрелости.

Под действием тестостерона в пубертатном периоде, в соответствии с большой мышечной массой у мужчин, происходит утолщение костей, увеличение объема крови и внеклеточной жидкости, увеличение количества эритроцитов (на 700 000 в 1 мл³ больше у мужчин), ломка голоса в результате гипертрофии слизистой гортани и увеличения ее размеров, повышается толщина кожи. К двадцати годам половой член, мошонка и яички увеличиваются в 8 раз. Тестостерон оказывает влияние на рост волос. Тестостерон у мужчин вызывает рост волос на лобке, лице, груди, но снижает рост волос на макушке головы. То обстоятельство, что потеря волос на макушке головы не наблюдается у мужчин с пониженной секрецией тестостерона, послужило основанием считать полное облысение головы следствием повышенной секреции андрогенов. Это мнение широко циркулирует в бытовой практике и сформировало образ лысого

супермена, подражая которому некоторые мужчины выбривают всю поверхность головы. Однако, объективная истина заключается в том, что тотальное облысение является следствием действия двух факторов: 1) большого количества тестостерона в крови и 2) наличия мутантного гена (ген лысости) в негомолотичном участке X-хромосомы лысеющей особи. При избытке тестостерона облысеет только носитель гена лысости.

Для дифференцировки яичников, матки, яйцеводов и влагалища необходима **вторая X-хромосома**. Ген DAX-1, расположенный в Xp21,3, стимулирует развитие коркового вещества первичной гонады и парамезонефрических протоков в матку, яйцевод и часть влагалища.

У небеременной женщины эстрогены продуцируют клетки теки и клетки гранулы яичников. Эстрогены синтезируются из холестерина. В процессе синтеза эстрогенов превращение холестерина имеет закономерную последовательность: **холестерин** → **прегненолон** → **прогестерон** → **17α-гидроксипрогестерон** → **андростендион** → **тестостерон** → **эстрадиол, эстрон, эстриол**. На начальных этапах синтеза образуется андростендион и тестостерон, во время фолликулярной фазы овариального цикла практически весь тестостерон под действием фермента ароматазы клеток гранулы превращается в эстрогены [2,10].

В плазме крови в больших количествах присутствует три эстрогена: эстрадиол, эстрон, эстриол. Эстрогенная активность эстрадиола в 12 раз выше, чем у эстрона и в 80 раз больше чем у эстриола. Очевидно, что вклад эстрадиола в эстрогенные эффекты в организме во много раз превышает совместный вклад эстрона и эстриола [9]. Кроме эстрогенов, в кровь небеременной женщины поступает небольшое количество тестостерона. Концентрация тестостерона в плазме крови женщины соответствует 1/15 количества тестостерона в плазме крови мужчин. Следует полагать, что незначительное присутствие тестостерона в плазме крови женщин, является следствием закономерного (но не полного) превращения холестерина в эстрогены через промежуточную стадию тестостерона.

Высокий уровень эстрогенов на этапах онтогенеза у женщин четко связан с репродуктивным периодом и менопаузой. В детском возрасте эстрогены секретируют в небольших количествах. После достижения половой зрелости количество эстрогенов повышается в 20 раз, а

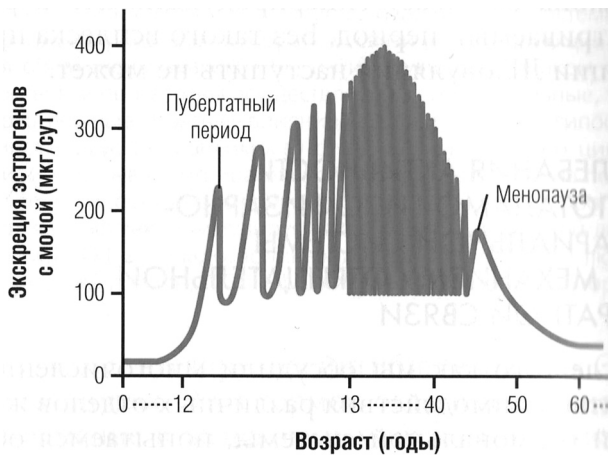


Рис. 2. Секреция эстрогенов на протяжении жизни женщины [9].

после достижения менопаузы становится ниже критического уровня и падает до нуля (рис. 2).

Эстрогены стимулируют рост и развитие первичных и вторичных половых признаков, метаболиты эстрогенов оказывают воздействие на клетки некоторых областей центральной нервной системы. Первоначальное действие эстрогенов проявляется участием в регуляции циклической смены кровотока яичников и матки при овуляции и при смене эндометрия. Под действием эстрогенов спиральная извилистость и диаметр артерий заметно повышается. С началом пубертатного периода наружные половые органы по размерам и специфике секреции приближаются к характеристикам взрослой женщины. Яичники, фаллопиевы трубы, матка и влагалище увеличиваются в несколько раз. Кубический эпителий влагалища замещается на многослойный эпителий. В молочных железах усиливается развитие долек и альвеол. Под действием эстрогенов происходит периодическая пролиферация клеток эндометрия, значительное увеличение эндометрических желез, толщина которых к периоду овуляции достигает 5-6 см.

К началу пубертатного периода наблюдается отложение умеренного количества жира по женскому типу. Эстрогены воздействуют на клетки ЦНС, обуславливая развитие сексуального поведения.

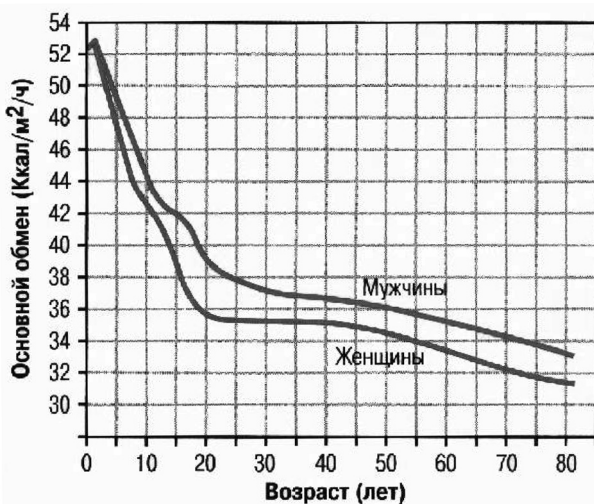


Рис. 3. Нормальный уровень основного обмена в разные возрастные периоды для обоих полов.

Физические различия мужчин и женщин определены генетической программой. Генетическая программа реализует тестостерон зависимое увеличение размеров и мышечной массы тела мужских особей, мышечная масса у мужчин с нормальным количеством тестостерона на 10% выше, чем у женщин. Размеры тела и мышечная масса в свою очередь определяют высокий, на 5-10% выше, чем у женщин уровень основного обмена (рис. 3).

Мышечная ткань определяет силу, мощность и выносливость (длительность работы) каждой отдельной особи. Сила мышечного сокращения у представителей обоих полов практически мало отличается и равна 3-4 кг/см². Однако мощность и выносливость зависят от мышечной массы, поэтому суммарная сила мышечного сокращения у мужчин больше. Мощность как мера работы выполненной в единицу времени так же выше у мужчин. Различается способность длительно производить работу. Выносливость к тяжелой физической работе у мужчин выше, чем у женщин, однако, легкую монотонную работу женщины могут выполнять дольше и качественнее.

Размеры тела и мышечная масса мужчин в свою очередь определяет уровень основного обмена на 5-10% выше, чем у женщин. Основной обмен, как расход энергии в покое, составляет 50-70% суточного расхода энергии, равен 65-70 ккал/час у мужчин весом 70 кг и складывается из расходов энергии затраченной: на работу сердца (57600 ударов и 7200 литров крови в сутки), работу лёгких (23000 вдохов и 11520 литров воздуха в сутки), работу почек (ток крови через почки составляет 1200 мл/мин., 3128 л/сутки), на активность ЦНС и др. Доля основного обмена, обеспечивающего мышечную ткань, составляет 20-30% от общего основного обмена.

Таблица 1
Расход энергии при различных видах физической активности у мужчин массой 70 кг

Форма активности	Ккал/ч
Сон	65
Пребывание в постели после пробуждения	77
В положении сидя (спокойном)	100
В положении стоя (спокойном)	105
Одевание и раздевание	118
Быстрое печатание текста на клавиатуре	140
Медленная ходьба (4 км/ч)	200
Плотницкие работы, труд металлиста, маляра	240
Пилка дров	480
Плавание	500
Бег (8,5 км/ч)	570
Быстрый подъём по лестнице	1100

Роль основного обмена в состоянии покоя (сон) и активной деятельности хорошо иллюстрирует таблица 1.

Таким образом, особи мужского и женского пола отличаются по размерам тела, величине основного обмена, способности выполнять физическую работу, по ряду других анатомо-физиологических параметров, т.е. отличаются по величине проявления одних и тех же фенотипических признаков, среди которых невозможно выделить типично мужские или типично женские.

Признание этого факта нашло отражение в медицинской практике. Во врачебных руководствах и справочниках качественные характеристики признаков у людей одного и разных полов отличаются только величиной единиц для их измерения. Психосоциологи используют соотношение разных признаков у одного индивидуума как методическую основу для оценки роли окружающей среды на развитие. В частности, по их мнению «... Не существует стопроцентных чисто женских или чисто мужских поведенческих черт личности. В каждом человеке имеется сочетание и тех, и других». Сочетание мужских и женских черт в характере одного человека получило термин – **андрогиния**. Слово андрогиния – производные двух греческих корней: адро – «мужской», гин – «женский».

Шанс, но не гарантия.

Двадцать три пары аутосом человеческого генома равновероятно передаются особям мужского и женского пола, обеспечивая проявление вариантов одних и тех признаков у каждого индивидуума. Однако еще Н.М. Карамзин заметил, что: «Не всем быть можно в равной доле и жребий с жребием не схож». Участие «божественного» (геном) и человеческого в развитии личности одна из тайн с большим количеством отдельных деталей, понимание которых приближает нас к раскрытию тайны.

Вопрос о роли наследственности и среды в формировании признаков в человеческой популяции остается злободневным и нуждается в некоторых уточнениях. Наиболее употребительный тезис о том, что «Наследственность и среда являются обязательными участниками формирования признака», справедлив только для части присущих людям признаков. Как было отмечено ранее [4], в человеческой популяции хорошо различимы две группы: 1) признаки, не изменяющиеся на протяжении онтогенеза, т.е. не поддающиеся влиянию среды; 2) признаки, способные изменять силу своего проявления в течение онтогенеза, под воздействием средовых факторов.

Генетические маркеры фенотипических признаков, не поддающихся влиянию среды, широко используются для оценки персонализированных особенностей пациентов и демонстрируют высокую эффективность в медицинской практике. Достаточно вспомнить правила переливания крови, осложнения при вынашивании резус-отрицательной матерью резус-положительного ребенка, зависимость скорости метаболизма лекарств от наличия варианта цитохромов P450, особенности ферментативного статуса по глюкозо-6-фосфатазе и другие примеры, которые характеризуют персональные качества отдельных представителей человеческой популяции. Характерными особенностями этих признаков являются их устойчивость и неравномерное распределение в популяции. Так, среди европейцев первую группу крови имеют около 38% их представителей, вторую группу более 40%, третью группу – 12% и около 6% четвертую группу крови; 15% людей европеоидной расы резус-отрицательны, гены, кодирующие варианты цитохромов P450 тоже распределены в человеческой популяции неравномерно. Люди рождаются и умирают с конкретной группой крови, определенным резус-состоянием и ферментированным статусом, и другими признаками, не поддающимися влиянию среды.

В то же время такие признаки, как **интеллект, нравственность и физическое состояние** являются универсально присущими всем без исключения здоровым представителям человечества и находятся под контролем окружающей среды. Признаки у людей различаются мерой их проявления, развитие и состояние меры зависит от воздействия среды обитания. Именно для этой группы признаков справедлив тезис: «Наследственность и среда являются обязательными участниками формирования признака». Более того, в результате специальных исследований установлено, что: «Верхнее значение интеллекта и физического состояния каждой особи обеспечено генетически, а возможность реализации уровня генетической программы – средой обитания». Интеллект, нравственность и физические особенности – это элементы визитной карточки, определяющей место и роль индивидуума в общественной иерархии, определяющие его успех или неуспех в жизни. В частности, в докладе ЮНЕСКО «Образование в интересах людей и планеты: построение устойчивого будущего для всех» (2016) на основании информации из 56 стран мира, четко определено: «У тех, кто обладает хорошими навыками чтения, шансов найти достойную работу почти в два раза больше, чем у соискателя с низким уровнем навыков чтения» [12]. Очевидно, что влияние элементов среды обитания на разных этапах онтогене-

за определяют полноту развития интеллектуального, нравственного и физического состояния личности.

Человек – существо общественное и на всем периоде своего постнатального онтогенеза находится под воздействием окружающей среды, главными факторами которой являются: **семья, школа, социальные сети и работа**. Среда обитания контролирует силу фенотипического проявления генетического потенциала умственных и физических способностей личности.

Семья, безусловно, является главным исходным условием будущего развития детей. Социальный статус семьи определяет возможности полного или частично покрытия **физиологических и психологических** потребностей ребенка.

Известно много заболеваний, возникающих как следствие неполноценного, неполного или чрезмерного питания. В частности нехватка белкового продукта в раннем детском возрасте вызывает у людей болезни, которые классифицированы как квашиоркор и маразм. Такое патологическое состояние, как фуникулярный миелоз, возникает у детей, когда мать придерживается вегетарианской диеты. При этом в грудном молоке матери возникает дефицит витамина B₁₂. При длительном употреблении такого молока нарушается формирование миелиновой оболочки в нейронах спинного мозга, как следствие у ребенка возникает истощение, формируется низкорослость, нарушается моторика и положение тела в пространстве [10]. Сегодня часть человечества переживает другую крайность, как следствие дисбаланса между поступлением и расходом пищи, который классифицирован как заболевание – ожирение.

Ожирение в дословном понимании – превращение в жир. При ожирении страдает тело и душа. Толстые на 30% требуют больше, а заболеваемость и смертность выше, чем у людей с минимальным процентом жира в организме, который определен 3-4% для мужчин и 10% для женщин. Ожирением у мужчин принято считать, когда на долю жировой ткани приходится более 25%, а у женщины более 35% массы тела. Накопление жира требует расхода ресурсов тела. Жир в организме накапливается в виде жировых клеток. Для образования и содержания 1 кг жира требуется 100 км капилляров, которые приносят питательные вещества жировым клеткам и место в теле для пребывания жировых клеток объемом 1000 см³. При потреблении пищи, ее первая порция обеспечивает жизнедеятельность существующих жировых клеток, а оставшаяся часть расходится на покрытие пластических и энергетических нужд 10¹⁵ клеток человеческого организма. Потребность липидов в общем рационе сбалансированного питания составляет 40%, при этом на долю белков приходится 15%, а на долю углеводов – 45% суточного рациона. Каждые 9,3 ккал избыточного поступления пищевой энергии приводят к отложению в организме одного килограмма жира. Достоверно установлено, что новые жировые клетки образуются на всех периодах онтогенеза, а развитие ожирения у взрослых связано как с увеличением числа, так и размера жировых клеток [9]. Скорость образования жировых клеток особенно велика в раннем детском возрасте. Если воспитательный родительский инстинкт реализуется только в обеспечении питанием, то пищевая сытость превращается в главный атрибут существования, а перекармливание детей – в одну из главных причин ожирения.

Следует различать роль липидов, поступающих с пищей, и роль излишнего количества жировых клеток в подкожно-жировой клетчатке, в печени и других органах, то есть жира телесного. Липиды, поступающие с пищей, необходимы для поддержания структурной целостности клеток. Билипидный слой наружной и внутренних клеточных мембран является неспецифической структурной основой всех 10¹⁵ клеток человеческого организма. Билипидный слой состоит из фосфолипидов и холестерина, соотношение которых определяет состояние жидкости или жесткости клеточных мембран.

Очевидная потребность в фосфолипидах и холестерине определяется общим количеством клеток, их периодической гиперфункцией и участием в клеточных делениях, когда каждой дочерней клетке необходимо воспроизвести полный набор наружных и клеточных мембран, а число делений соматических клеток в течение жизни человека составляет 10^{15} - 10^{16} .

Кроме наиважнейшей роли экзогенных липидов, как строительного материала клеточных мембран, следует обозначить роль холестерина как источника для синтеза мужских (тестостерона) и женских (эстрадиола и прогестерона) гормонов и участника образования солей желчных кислот, которые обеспечивают усвоение жиров.

Даже один килограмм жира, накопленного в виде жировых клеток – телесного жира, загружает ежеминутную работу сердечной мышцы на дополнительные 100 км кровяного русла, а если жира больше одного килограмма, то становится понятным, почему у людей с ожирением заболеваемость и смертность выше, чем у людей с нормальным содержанием жира в организме. Жировые клетки (то есть собственный телесный жир) в мужском организме способствует превращению андрогенов в эстрогены (см. выше).

Ожирение является фактором риска развития цирроза печени, заболеваний сердца, инсульта у людей с преимущественным увеличением висцеральной жировой клетчатки [9]. Профилактика и лечение ожирения имеют только одно средство – умеренное потребление пищи.

Особая важность семьи для будущего детей становится очевидной после выяснения для рода людей ранней детской активации генетического потенциала устных способностей. Установлено, что 20% будущего интеллекта приобретает к концу первого года жизни, 50% – к четырем годам, 80% – к восьми годам, 92% – до 13 лет [13]. Детский мозг воспримет любую информацию, которую ему подадут. Ранний стимул к обучению формирует образование **специфических** синаптических блоков, наличие которых является обязательным условием, определяющим развитие качеств, определяющих успех личности в будущей жизни. Если воспитательный родительский инстинкт реализуется только в питании, то пищевая сытность превращается в главный атрибут существования.

Умение читать и писать, как первичная неспецифическая основа развития, зависит от участия или неучастия нейронов в процессе обучения. Установлено, что нервных клеток в процессе эмбриогенеза образуется больше, чем обычно используется в постнатальном онтогенезе [1]. Для сохранения (выживания) нервные клетки нуждаются в **факторах выживания**. Факторами выживания являются межнейронные сигналы, которые через множество «синаптических блоков» формируют активную цепь нейронов, проходящую через префронтальную, лимбическую и затылочно-височно-теменную области головного мозга (рис. 4). Практически все наши сенсорные восприятия преобразуются в словесный эквивалент, слово как короткий символ предмета или события является межнейронным сигналом и может быть сохранён, а в дальнейшем воспроизведён механизмом памяти. Не использованные нейроны (через них не проходят словесные сигналы) включают систему апоптоза и гибнут. Очевидно, что «неупражнение» зоны нейронов приведет к апоптозу и, в результате, к утрате ряда человеческих качеств и способностей. В частности, приобретение 50% будущего интеллекта к четырем годам предполагает умение читать и писать, как первого условия дальнейшего развития. Ранний стимул обучения активизирует слуховой и зрительный путь получения информации, активизирует зону Вернике и зону Брока с обязательным участием первичной зрительной коры и угловой извилины, как необходимых участников полноценного понимания речи, чтения и письма [6,9,10]. В будущем у таких детей не возникает трудностей, подобных тем, когда во взрос-

лом состоянии понимание речи сохранено, а чтение и написание вызывает отторжение: «Я хорошо усваиваю речь на слух, а читать не люблю». Очевидно, что нарушение чтения и письма связано с частичной утратой нейронов на пути к зоне Вернике или в самой зоне Вернике [6]. Частичная утрата нейронов на пути к зоне Вернике, ответственных за чтение, происходит в зоне угловой извилины в раннем детском возрасте, как следствие невостребованности. Использование простейших форм обучения, при которых зрительно фиксируется предмет, определяется его словесный эквивалент и, таким образом, устанавливается связь между словом и предметом обязательно включает угловую извилину в систему зрительного восприятия, участие которой определяет способность к чтению. При отсутствии специфических синаптических блоков между первичной зрительной корой, угловой извилиной и зоной Вернике, человек правильно понимает все, что слышит, но поток зрительной информации блокируется. Человек видит слова, но не понимает их смысл. Возникает состояние частичной или полной **словесной слепоты – дислексии** (рис. 4).

Для обеспечения своего существования, люди обречены ежедневно производить тысячи произвольных движений. Эти действия выполняет мышечная система. Мышцы составляют 40% массы человеческого организма и способны увеличивать свой объем в соответствии с ростом тела и постоянных нагрузок. Многоядерные мышечные клетки не делятся. Накопление и восстановление многоядерных мышечных клеток происходит в результате деления и слияния **миобластов**, которые играют роль стволовых и постоянно присутствуют на поверхности многоядерных мышечных клетках в виде клеток-сателлитов. Миобласты выполняют роль стволовых клеток в случае потребности увеличения мышечной массы или восстановления мышц после повреждения. Стимулом к участию миобластов в увеличении мышечной массы является частота мышечного сокращения, увеличение мышечной массы у мужчин под воздействием тестостерона, микротравмы мышечных клеток в результате запредельных нагрузок. Отсроченная мышечная боль, возникающая после непривычно-интенсивных нагрузок, является следствием микроразрывов мышц, стимулирует миобласты к восстановлению поврежденных. Два типа мышечных волокон: красные и белые, различаются по содержанию миоглобина, величине потребления кислорода и характером метаболизма. Разные типы метаболизма определяют разные варианты сократительной способности мышц. Для белых волокон характерен аэробный гликолиз, быстрые сокращения и быстрая утомляемость. Для красных волокон характерно окислительное фосфорилирование, медленное сокращение и выносливость при продолжительной физической работе. Экспериментально показано, что медленные и быстрые электростимуляции через неделю меняют состояние «быстрых» мышц на «медленные» и наоборот. Скорость и частота мышечных сокращений контролирует особенности экспрессии генов, которые транслируют различные виды белков: актин, миозин, тропомиозин, тропанин, фермент креатинфосфокиназу и др., специфичных для мышечных клеток с разной сократительной способностью.

Различают смешанные и отдельно красные, и отдельно белые группы мышц, обеспечивающих человеческому телу перемещение в пространстве, тонкую моторику, вокализацию и артикуляцию слов. Очевидно, что для разных видов жизнедеятельности и физической работы будут востребованы разные и много мышц, достаточно вспомнить, что в поддержании равновесия человека участвуют 300 мышц. Мышечный стереотип определяется согласованным, точным и быстрым участием разных мышц даже в простейших действиях. Развитие способности ребенка перемещаться в пространстве проходит этапы: падает, сидит, ходит. Мышцы, как и

нейроны, для своего развития нуждаются в действии. Способность мышц к специфической экспрессии белков зависит от востребованности мышечных клеток к действию. Постоянное участие мышц в действии проходят этапы: **неприятно, привычно, легко исполнимо**. К примеру, у взрослых не вызывает отрицания и неудобства процесс чистки зубов – многократное повторение этой процедуры сделало ее привычной и потому легко исполнимой. Так воспитываются способность к напряжению хотя бы только в чистке зубов. Успешность в любом виде деятельности нельзя достичь без труда: «Труд не благо, но выносливость в труде – благо» (Л. Сенека) [8].

Средняя школа – это место, где за девять-одиннадцать лет формируется определенный стереотип, который вмещает некоторый уровень интеллекта и основы нравственности. Вместе эти качества формируют **необратимое поведение**.

Стереотип, формирующий необратимое поведение, вырабатывается как следствие той занятости (или не занятости), которая заполняет жизнь ребенка. «Не будут строить, будут разрушать» – подчеркнул кто-то из великих. Если ученик бездельничал, то станет пожизненным бездельником, активно учащий готов к дальнейшему обучению по выбранному профилю. Школа, как государственная структура, не имеет право плохо учить и дурно воспитывать. Плохое обучение – потеря индивидуальных дарований. Что человек в детстве делает, тем он и становится.

Воспитание. Обучение в средней и высшей школе сопровождается обязательным и точным по времени посещением уроков, практических занятий и лекций. Воспитывается непреложное правило поведения делового человека: «Точность – вежливость королей». Не трудно представить каких врачей получит страна в результате тотальной цифровизации обучения, когда стереотип точного выхода на рабочее место каждому врачу придется создавать заново.

Школа, как среда обитания, легко формирует и направляет сознание молодого поколения. Имеются печальные примеры враждебного разъединения родственных украинского и русского народов. Хорошо известно, что в учебниках, по которым обучались украинские школы от первого до выпускного класса, преподавалась негативная информация о России и россиянах. Так создано активное поколение с враждебным отношением к России. Необратимость негативного поведения сформирована постоянной негативной активацией нейронного пути.

Внешнее проявление доброты и уважения важные поведенческие элементы личности, которые создают благоприятную первичную структуру общества. Воспитание проявления доброты и уважения – это совместная работа семьи и школы, именно школа доводит до совершенства эту воспитательную работу.

Обучение в школе формирует развитие интеллекта от умения читать, писать и считать до навыков **умения**

учиться на протяжении всей последующей жизни индивидуума. Часть детей приходит в школу умея читать и писать. Такие дети становятся успешными в первом классе и сохраняют эту успешность на протяжении школьного обучения и в будущей взрослой жизни.

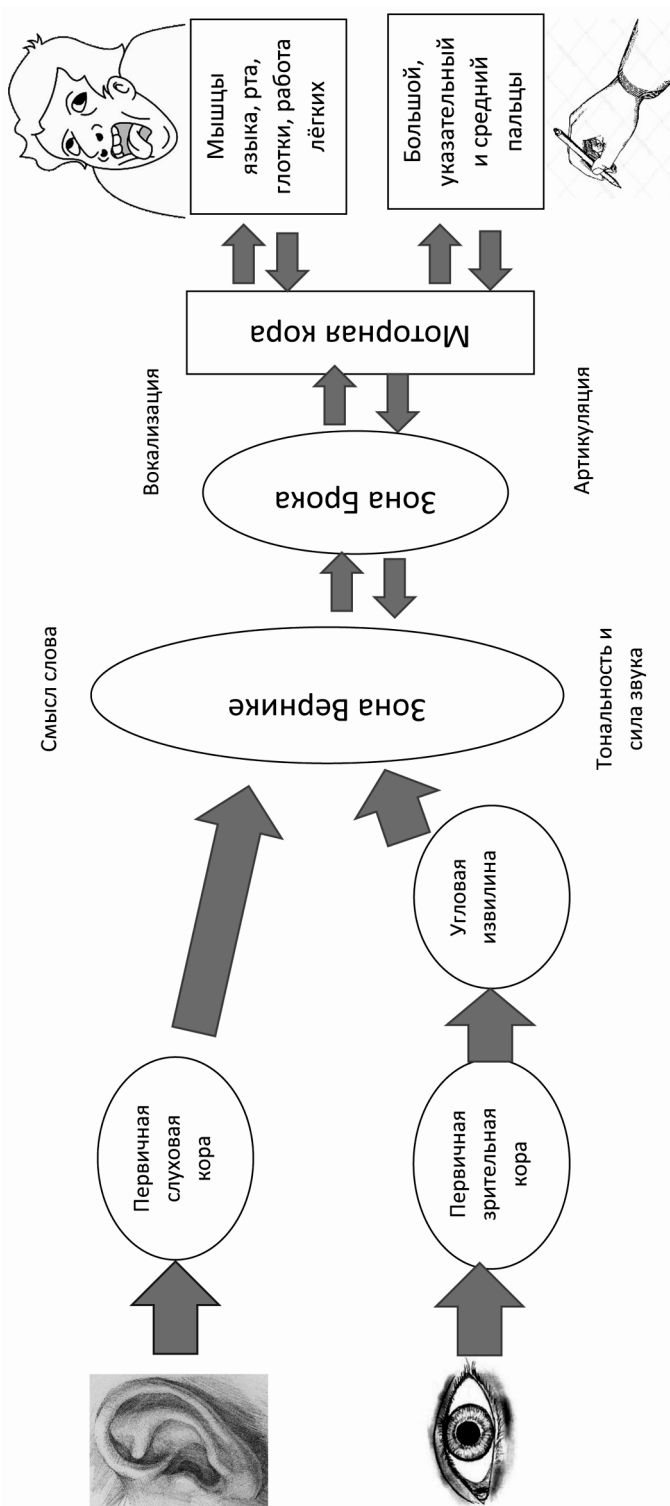


Рис. 4. Схематическое изображение запоминающего устройства. В зоне Вернике сходятся первичная зрительная информация, происходит понимание смысла услышанных слов, оценка громкости и тональности звуков. Дальнейшая обработка смысловой информации происходит в зоне Брока. Сигналы в зоне Брока активируют участки моторной коры, контролируемые мышцы языка, рта, глотки, гортани и лёгких, согласованная работа мышц обеспечивает вокализацию слов, а согласованная работа большого, среднего и указательного пальцев, - их написание. Очевидно, что буквенное воспроизведение слова на буквальном уровне и воспроизведение его словесного аналога становятся участниками активации нейронных каскадов обучения [6].

Любая профессия, связанная с интеллектуальным трудом требует не только накопления информации, но и ее хранения для быстрого воспроизведения (диагноз тяжелому больному, диагноз заглохшему автомобилю и т.д.). В это связи следует отметить, что самым эффективным способом получения информации является чтение, а самым эффективным способом ее обработки использование правила Хебба [10]. Каждый школьник, претендующий на интеллектуальную профессию, дол-

жен иметь навык для усвоения профессионального материала: **читать, записывать, проговаривать**.

Запись и повтор (желательно вслух) консолидируют процесс обучения, который в конечном варианте обеспечивает **хранение и воспроизведение** информации. Информация кодируется словами, слово в зоне Вернике приобретает смысловую характеристику, а в зоне Брока слово вокализуется, т.е. озвучивается, путем подачи точных двигательных сигналов для артикуляции мышц языка, рта, гортани, голосовых связок, дыхательной системы и других мышц, необходимых для произношения. Написание слов реализуется путем подачи сигналов, синхронизирующих работу большого, среднего и указательного пальцев (рис. 4). Очень часто приходится наблюдать студентов, которые при ответах на вопросы считают, что они знают, что хотят сказать, но не могут произнести слова, а произносят только звуки или повторяют одно или два слова, например: «сейчас..., сейчас...», или «... это так, ... это так...». Такое состояние преподаватель оценивает как «частичная моторная афазия Брока». Моторная афазия является следствием неполноценного обучения, отсутствия навыка: читать, записывать, повторять. Моторная часть запоминающего устройства **не участвовала в работе** по кодированию информации, вероятно, что часть клеток зоны Брока подверглась апоптозу, как невостробованная.

Состояние почерка может служить одним из критериев полноты участия моторной зоны в обучении. Очевидно, что малое количество повторов при написании слов определяет плохую синхронизацию и моторику большого, среднего и указательного пальца. Человек мало (плохо) тренировался, у него почерк, охарактеризованный в просторечье – «как курица лапой».

Социальные сети – мощный элемент влияния на общество. Сегодня каждый его член имеет свободный доступ к телевидению и интернету. Обучающее и воспитательное воздействие телевидения на молодое поколение очень часто переходит границы правила: «Просвещать, но не развращать!». «Почему нужно скрывать слабости и пороки? Слабость тайная – есть только слабость, а явная – порок, ибо развращает других» (Н.М. Карамзин) [3]. Меняется отношение к порокам. Падают нравы, вымываются традиции, возникает мода на извращение.

Человеческое общество имеет иерархическую структуру. Устойчивое существование такой структуры возможно при соблюдении ее членами правил общественного поведения и законов. Вседозволенность – путь к разрушению нации. Просвещение от социальных сетей – это, прежде всего, обучение **правилам общественно-го поведения**.

Чистая атмосфера общества не может быть создана юридическими законами. Юридические законы не предполагают предварительного обучения правилам поведения. Человеческая психика устроена так, что правила для внедрения их исполнения необходимо повторять постоянно. Так, частое повторение по телевидению и другим средствам массовой информации правил поведения для автомобилистов и пешеходов не исправил, но заметно улучшили ситуацию на дорогах и пеше-

ходных переходах страны. У довольно большой группы людей удалось частично избавиться от враждебности и агрессии в пользу такого важного в общественном поведении качества как терпимость. Нельзя забывать, что социальный порядок первичней и важнее всяких политических программ, ибо при ежедневном столкновении с людским озлоблением и шкурничеством будет невыносима и самая развитая демократия. Источник силы и бессилия общества – духовный уровень жизни, он и определяет и определяется уровнем экономики.

«Просвещать, но не развращать» – означает, прежде всего, создание атмосферы умеренной нравственности. При этом не забывать, что главным потребителем социальных сетей является молодежь, у которой два пути развития: выбор одного из них зависит от подражания, а подражание чему-то от частоты воздействия (просмотров). Поэтому если телевидение не уменьшит демонстрацию известных программ, то существует опасность, что через десять лет страна превратится в «Дом-2» в «Бандитском Петербурге». Окружающая среда может не только изменить генетический потенциал личности, но и извратить его.

Заключение

Генетическая гетерогенность в человеческой популяции обеспечена гаметообразованием, который путем рекомбинации аллелей дает фантастическое число вариантов гамет. В каждом потомке реализуется только одна комбинация этого многообразия, в соматических клетках потомков аллели не рекомбинируют, комбинация всех 25 тысяч пар аллелей остается в онтогенезе неизменной, обеспечивая фенотипическую индивидуальность каждого отдельного человека. Люди различаются вариантами одних и тех же признаков и вариантами их комбинаций. В человеческой популяции есть только одна качественная особенность, обеспеченная генетической программой, присущая только представительницам женского пола – вынашивать и рожать детей. У обоих полов следует различать два варианта признаков: 1) признаки, не изменяющиеся на протяжении онтогенеза, то есть, не зависящие от влияния окружающей среды; 2) признаки, способные изменять силу своего проявления в течение онтогенеза под воздействием средовых факторов. Окружающая среда может не только изменить генетический потенциал проявления второго варианта признаков, но и извратить его.

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.

Материал поступил в редакцию: 19.07.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Основы молекулярной биологии клетки. 2-е издание. М.: Лаборатория знаний, 2018. 768 с.
2. Гриффин Дж., Охеда С. Физиология эндокринной системы. М.: Бином, Лаборатория знаний, 2008. 496 с.
3. Карамзин Н.М. История государства Российского. М.: Изд-во ЭКСМО-ПРЕСС, 2002. 1024 с.
4. Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. №1. С.5-14. DOI: 10.34673/ismu.2019.86.42.001
5. Майборода А.А. Дифференцировка пола: норма и патология // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016.

- №1. С.88-91.
6. Майборода А.А. Теоретические основы познавательной деятельности и их практическое применение в системе образования // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. №2. С.39-41. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.017
7. Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф. Медицинская генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 624 с.
8. Сенек Л. Нравственные письма к Луцилию. М.: Издательство «Э», 2017. 256 с.
9. Холл Дж.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. М.: Логосфера, 2018. 1328 с.
10. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии. М.: Лаборатория знаний,

2019. Т. 1. С.537.

11. Эфроимсон В.П. Генетика гениальности. М.: АНО «Журнал экология и жизнь», 2008. 376 с.

12. ЮНЕСКО. Образование в интересах людей и планеты: подрастание устойчивого будущего для всех. 2016.

13. Bergins R. BeqabungalsErgebnis van Lemvorgungen. Stadium Generale, 1971. Vol. 24. №2. P.202-217.

14. Carrel L., Willard H.F. X innovation profile reveals extensive variability in X-linred gene expression in females // Nature. 2005. Vol. 434. P.400-404.

REFERENCES

1. Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. Fundamentals of molecular cell biology. 2nd edition. Moscow: Knowledge Laboratory, 2018. 768 p. (in Russian)

2. Griffin J., Ojeda S. Physiology of the endocrine system. Moscow: Binom, Laboratory of Knowledge, 2008. 496 p. (in Russian)

3. Karamzin N.M. History of Russian Government. Moscow: Publishing house EKSMO-PRESS, 2002. 1024 p. (in Russian)

4. Mayboroda A.A. Genetic heterogeneity and phenotypic individuality in the human population (message 1) // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2019. №1. P.5-14. DOI: 10.34673/ismu.2019.86.42.001 (in Russian)

5. Mayboroda A.A. Differentiation of sex: norm and pathology // Sibirskij Medicinskij Zurnal I (Irkutsk). 2016. №1. P.88-91. (in Russian)

6. Mayboroda A.A. Theoretical foundations of cognitive activity and their practical application in the education system // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2019. №2. P.39-41. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.017 (in Russian)

7. Newssbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F. Medical genetics. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 624 p. (in Russian)

8. Seneca L. Moral letters to Lucilius. Moscow: Publishing house "E", 2017. 256 p. (in Russian)

9. Hall J.E. Guyton and Hall Medical Physiology. Moscow: Logosphere, 2018. 1328 p. (in Russian)

10. Schmidt R.F., Lang F., Hekmann M. Human physiology with the basics of pathophysiology. Moscow: Laboratory of knowledge, 2019. Vol. 1. P.537. (in Russian)

11. Efroimson V.P. Genetics of genius. Moscow: ANO "Journal of Ecology and Life", 2008. 376 p. (in Russian)

12. UNESCO. Education for the benefit of people and the planet: growing a sustainable future for all. 2016.

13. Bergins R. BeqabungalsErgebnis van Lemvorgungen. Stadium Generale, 1971. Vol. 24. №2. P.202-217.

14. Carrel L., Willard H.F. X innovation profile reveals extensive variability in X-linred gene expression in females // Nature. 2005. Vol. 434. P.400-404.

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, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: sibmedjur@mail.ru, SPIN code: 1064-2380

© ЕНИСЕЕВА Е.С., ГУРТОВАЯ Г.П. – 2019
УДК:616.124-073

DOI: 10.34673/ismu.2019.97.22.006

РАННЯЯ РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ: КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

Енисеева Е.С.^{1,2}, Гуртовая Г.П.¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия;

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия)

Резюме. В обзоре рассматриваются современные диагностические критерии паттерна ранней реполяризации желудочков. Представлены данные литературы о частоте паттерна ранней реполяризации желудочков в различных группах: в общей популяции, среди больных, переживших остановку сердца, среди родственников лиц с внезапной сердечной смертью. Изложены современные взгляды на электрофизиологические механизмы, представления об единстве механизмов при ранней реполяризации желудочков и синдроме Бругада, роль наследственности. Рассматриваются различия между паттерном и синдромом ранней реполяризации желудочков, стратификация риска с применением Шанхайской шкалы для выявления пациентов, нуждающихся в профилактике внезапной смерти.

Ключевые слова: ранняя реполяризация желудочков; волна J; внезапная сердечная смерть; фибрилляция желудочков.

EARLY REPOLARIZATION OF THE VENTRICLES: THE CRITERIA FOR DIAGNOSIS, RISK STRATIFICATION

Eniseeva E.^{1,2}, Gurtovaya G.¹

(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia)

Summary. The review considers modern diagnostic criteria for the pattern of early ventricular repolarization. Literature data on the frequency of early ventricular repolarization pattern in different groups are presented: in the general population, among patients who experienced cardiac arrest, among relatives of persons with sudden cardiac death. Modern views on electrophysiological mechanisms, ideas about the unity of mechanisms in early ventricular repolarization and Brugada syndrome, and the role of heredity are presented. The differences between the pattern and the syndrome of early ventricular repolarization, risk stratification using the Shanghai scale to identify patients who need to prevent sudden death are considered.

Key words: early ventricular repolarization; J wave; sudden cardiac death; ventricular fibrillation.

Термин «Ранняя реполяризация желудочков» (РРЖ) применяется в течение многих лет при изменениях ЭКГ, характеризующихся регистрацией волны J и аномалия-

ми конечной части комплекса QRS [12,43,44]. Волна J, описанная в середине прошлого века, обозначалась как точка Осборна [2]. РРЖ длительное время рассматри-

валась как вариант нормы. Отмечается относительно высокая частота РРЖ в популяции, хотя данные очень различаются – от 2 до 31% [12,23,43,44]. В недавних сообщениях указывается об отсутствии региональных различий частоты РРЖ [1,9,10].

В исследовании S.J.H. Heng с соавт. зазубрина или сглаженность в сочетании с элевацией точки Jt на 0,1 mV наблюдались у 2,1% из 1496 здоровых, тогда как зазубренность или сглаженность без элевации у 29,3% здоровых. Это подтверждает необходимость осторожной интерпретации паттерна РРЖ [14].

Взгляд на РРЖ как на синдром, не связанный с серьезными сердечно-сосудистыми событиями, изменился в последние годы в связи с наблюдениями желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) при наличии J волны [8,12,19,20,31,34,43,44,46,48].

В 2008 г. M. Haissaguerre с соавт. обнаружили связь ВСС с РРЖ при обследовали 206 пациентов, реанимированных после остановки сердца вследствие идиопатической фибрилляции желудочков (ФЖ). РРЖ наблюдалась у 31% из 206 больных, тогда как в контрольной группе из 412 человек без заболеваний сердца – у 5%. Больным был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Проводился мониторинг ЭКГ и оказалось, что повторные эпизоды ФЖ наблюдались чаще у больных с РРЖ, чем без нее. РРЖ ассоциировалась с мужским полом и наличием синкопальных состояний или внезапной остановки кровообращения во сне [12].

R. Rosso с соавт. обследовали 45 больных от 35 до 45 лет, перенесших остановку сердца вследствие идиопатической ФЖ, а также 124 пациента контрольной группы и 132 молодых спортсмена. Элевация точки J выявлялась у 42% больных с ФЖ в сравнении с 13% в контрольной группе. Авторы сообщают о увеличении вероятности ФЖ при выявлении J волны на ЭКГ от 3,4 на 100000 до 11 на 100000 [41].

При обследовании 26345 корейских амбулаторных пациентов (средний возраст $48,0 \pm 10,2$ лет; 53% мужчин) только J волна выявлена у 7,1%; J волна и элевация ST у 1,8%; только элевация ST у 2,3%. Частота элевации ST снижалась с возрастом, тогда как J волна встречалась одинаково часто во всех возрастных группах. Чаще наблюдался паттерн с J волной в сочетании с горизонтальной или нисходящей элевацией ST в нижних отведениях, реже J волна в сочетании с восходящей элевацией ST в боковых отведениях. При наблюдении в течение $126,0 \pm 11,1$ месяцев умерло 2,7%. Риск смерти был выше в группе с J волной [9].

Разные данные о частоте РРЖ могут быть обусловлены в том числе применением разных критериев. Прогностическое значение РРЖ было продемонстрировано при длительном (30 ± 11 лет) наблюдении за большим количеством ($n=10864$) пациентов среднего возраста (44 ± 8 лет; 52% мужчин) [43]. J.T. Tikkanen и соавт. применили достаточно жесткие критерии диагностики РРЖ (соответствующие современным), что позволило им выявить ее лишь у 5,8% из 10864 субъектов, представителем финской популяции. Признаки РРЖ отмечались в нижних отведениях у 384 (3,5%) пациентов, в боковых – у 262 (2,4%), в нижних и боковых – у 16 (0,1%). Элевация точки J на 0,1 мВ в нижних отведениях увеличивала относительный риск сердечной смерти в 1,28 раза ($p=0,03$), аритмической в 1,43 раза ($p=0,03$). При элевации на 0,2 мВ и более (выявленной у 0,3% пациентов) риск сердечной смерти увеличивался в 2,98 раза ($p<0,001$), аритмической – в 3,94 ($p=0,01$) [43].

Было отмечено, что риск ФЖ зависит от локализации РРЖ, величины волны J, степени элевации ST [12,18,32,48]. Морфология сегмента ST также влияет на риск ВСС. Быстро восходящий сегмент после точки J является доброкачественным вариантом. Горизонтальный и нисходящий вариант сегмента ST увеличивал риск ВСС [16,40,43,44].

При идиопатической ФЖ, особенно у азиатских мужчин, выявлялась волна J и РРЖ в нижних и боковых

прекардиальных отведениях [40,41]. С высоким риском ФЖ ассоциируется нижняя и распространенная локализация, тогда как при латеральной локализации риск низкий [2]. Эти данные подтверждаются в экспериментах на животных, которые свидетельствуют о том, что миокард нижней стенки более уязвим для развития ФЖ [21].

L.T.A. Holmström с соавт. выявили РРЖ в нижне-латеральных отведениях среди умерших лиц с неишемической ВСС у 20,7% из 275 пациентов в сравнении с 5,3% в общей популяции ($p<0,001$). ЭКГ паттерн сопровождался горизонтальной или нисходящей элевацией сегмента ST в 95% случаев. У 25% была гипертензивная кардиомиопатия (КМП), у 24% алкогольная КМП, у 23% КМП, ассоциированная с ожирением, у 15% идиопатический миокардиальный фиброз, только у 1,5% структурные изменения сердца отсутствовали [15].

Из 109 пациентов с неишемической КМП и ИКД у 37 были эпизоды срабатывания ИКД при наблюдении в течение 25,9 [11,5-54,3] месяцев. Наличие J волны было независимым предиктором срабатывания ИКД [34].

РРЖ увеличивает риск желудочковых аритмий у больных с инфарктом миокарда [45] и при хронической ИБС [38].

В то же время не выявлено связи РРЖ и летальными желудочковыми аритмиями у больных с острым миокардитом. У 9 из 30 пациентов (23 мужчины) обнаружен паттерн РРЖ в нижних или боковых отведениях. У остальных 21 – более обширная элевация ST или патологический Q. ЭКГ изменения вернулись к исходному после нормализации уровня тропонина Т. МРТ показала высокоинтенсивные сигналы трансмурально по всему левому желудочку в группе без РРЖ и локализовано в эпикарде в группе РРЖ. Паттерн РРЖ при остром миокардите является преходящим и не ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Причиной паттерна РРЖ при остром миокардите может быть воспалительный процесс в эпикарде [37].

Таким образом, возникла необходимость пересмотра критериев диагностики РРЖ и идентификации пациентов с высоким риском катастрофических аритмий [48].

В 2015 году опубликован согласительный документ, в котором нашли отражение современные критерии диагностики РРЖ [22]. Показано, что увеличение амплитуды «зазубренности» и/или «сглаженности» может предшествовать развитию аритмических событий. В консенсусе четко определено, что наличие элевации сегмента ST в отсутствие «зазубренности» и/или «сглаженности» нельзя рассматривать как признак РРЖ [22].

Рекомендовано использовать следующие уточняющие термины: пик «зазубрины» в конце комплекса QRS обозначается J_p; начало зазубрины на конце комплекса QRS или J-волны обозначается J_o и окончание – J_t.

Согласно новому определению РРЖ диагностируется, если имеются все перечисленные критерии:

1. Зазубрина («notching») или сглаженность («slurring») нисходящего колена зубца R. Если имеется зазубрина, она должна находиться выше изолинии, начало ее также должно находиться выше изолинии.

2. Точка J_p должна находиться не менее чем в 0,1 мВ над изолинией в двух и более последовательных отведениях стандартной ЭКГ (исключая отведения V1-V3). Точка J_p-пик «зазубрины» в конце комплекса QRS.

3. Ширина комплекса QRS должна быть менее 120 мс. Измерение ширины QRS должно производиться в тех отведениях, где нет зазубрины или сглаженности.

Для определения характера сегмента ST (восходящий, горизонтальный или нисходящий) сравнивается положение точки Jt и точки на сегменте ST, отстоящей от нее на 100 мс (интервал M на рис. 1).

Если сегмент ST имеет восходящий наклон и за ним вертикальная T-образная волна, паттерн должен быть описан как РРЖ с восходящим сегментом ST. Если сегмент ST горизонтальный или нисходящий, паттерн описывается как РРЖ с горизонтальным или нисходящим ST сегментом.

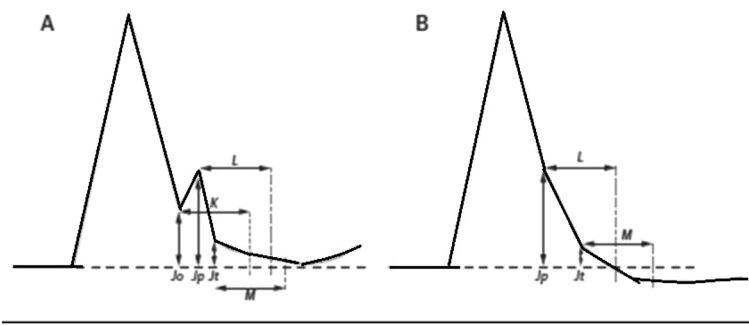


Рис. 1.

Отведения, в которых обнаруживаются зазубрина или сглаженность, должны использоваться как часть определения, например «Ранняя реполяризация с нисходящим сегментом ST в отведениях II, III, aVF».

Если сегмент ST имеет восходящую форму в 2 отведениях и горизонтальную или нисходящую в 1, это рассценивается как восходящая и наоборот [22].

В настоящее время предлагается разделять понятия паттерн РРЖ и синдром РРЖ [4,10,22]. Для постановки диагноза синдрома РРЖ (в отличие от паттерна РРЖ, который отражает наличие только ЭКГ-признаков) рекомендуется применять шанхайскую шкалу (табл. 1), учитывающую также данные аритмического и семейного анамнеза, холтеровского мониторирования ЭКГ и генетического теста [4]. Такая система оценки направлена на выявление «злокачественного» характера синдрома РРЖ для последующего определения лечебной тактики.

Шанхайская шкала для диагностики синдрома РРЖ

I. Анамнез		Баллы
A. Необъяснимая остановка сердца, документированная ФЖ или полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ)		3
B. Предположительно аритмическое синкопе		2
C. Синкопе неизвестной этиологии		1
II. Стандартная ЭКГ		
A. Паттерн РРЖ $\geq 0,2$ мВ в >2 нижних и/или боковых отведениях с горизонтальным или нисходящим ST сегментом		2
B. Динамические изменения элевации точки J $> 0,1$ мВ в 2 нижних и/или боковых отведениях		1,5
C. Элевации точки J $\geq 0,1$ мВ не менее чем в 2 нижних и/или боковых отведениях		1
III. Холтеровское мониторирование		
A. Желудочковые экстрасистолы с коротким интервалом сцепления (R на восходящей части или пике T)		2
IV. Семейный анамнез		
A. Родственник с диагностированным СРР		2
B. > 2 родственников первой линии с паттерном ЭКГ 2А		2
C. Родственник первой линии с паттерном ЭКГ 2А		1
D. Необъяснимая ВСС родственника первой-второй линии моложе 45 лет		0,5
V. Результаты генетического теста		
A. Вероятно патогенная мутация, характерная для СРР		0,5

Из каждой категории берется только один максимальный результат, необходимо наличие хотя бы одного ЭКГ критерия. Интерпретация суммы баллов следующая: 5 баллов – определенный синдрома РРЖ, 3-4,5 – возможный диагноз синдрома РРЖ, <3 – диагноз не выставляется.

Имеется сходство между РРЖ и синдромом Бругада, которое предполагает общую патофизиологию двух синдромов [2,3,4,10,17,18,25]. В консенсусе, посвященном синдромам J волны, синдром Бругада и РРЖ рассматриваются совместно и подчеркивается, что их многое объединяет [4]. Оба синдрома ассоциируются с развитием полиморфной ЖТ или ФЖ, ВСС молодых людей без структурной патологии сердца. Синдром Бругада и РРЖ доминируют у мужчин, могут быть бессимптомны до развития ВСС, которая чаще возникает в возрасте 30-40 лет. ЭКГ проявления синдрома Бругада и РРЖ нарастают на фоне брадикардии и пауз, ВСС чаще

наступает во время сна, поэтому нагрузки (включая занятия спортом) не противопоказаны. Главное различие состоит в том, что при синдроме Бругада преимущественно поражается выходной тракт правого желудочка, а при РРЖ – нижняя стенка левого желудочка [4].

В публикации С. Antzelevitch и G.X. Yan «Синдромы J-волны» РРЖ рассматривается как каналопатия [2].

Синдром Бругада и РРЖ отличаются по величине и локализации волны J. Некоторые авторы считают, что синдром Бругада является правожелудочковым вариантом РРЖ [5,6,12].

Молекулярные, ионные, клеточные и генетические механизмы РРЖ интенсивно изучаются в последние годы [3,10]. Электрофизиологический механизм РРЖ связывают с гетерогенностью градиента во время реполяризации стенки желудочка [2]. Возможны альтернативные механизмы, включая аномалии проведения (локальные аномалии деполяризации или комбинации аномалий деполяризации и реполяризации), играющие роль в патофизиологии РРЖ [29].

Исследование К. Nademanee показало, что электрофизиологический механизм синдрома J волны комплексный. Было продемонстрировано, что поздние деполяризации, преобладающие в правом желудочке, вносят вклад в механизм синдрома. Обнаружено, что волокна Пуркинье обоих желудочков, особенно задней и нижнебоковой области левого желудочка играют важную роль в возникновении триггеров и инициации ФЖ. Такие области являются мишенью для аблации, которая привела к прекращению эпизодов ФЖ [29].

Таблица 1

Связь паттерна РРЖ в нижнебоковых отведениях с особенностями деполяризации у больных с синдромом Бругада при регистрации эпикардиальной электрограммы была показана в исследовании S.Nagase с соавт. [30].

Хотя блокаторы натриевых каналов демаскируют и усиливают проявления синдрома Бругада, они уменьшают амплитуду J волны при РРЖ [19]. Однако это не означает, что патофизиологическая основа этих состояний отличается. Исследование К.Nakagawa с соавт. показало, что J волна, зарегистрированная с помощью униполярного эпикардиального левожелудочкового электрода у пациента с РРЖ увеличивается после провокационных тестов с блокаторами натриевых каналов, тогда как J волна в латеральных прекардиальных отведениях уменьшается, что связано с тем, что она поглощается расширенным QRS [31]. При программируемой стимуляции эпикарда левого желудочка была индуцирована ФЖ, что подтверждает то, что аритмогенным субстратом у данного пациента с идиопатической ФЖ является эпикард [31]. Недавние исследования характеризуют эпикардиальный субстрат у пациентов с РРЖ [8,46,49]. Регистрация J волны связана с различием I фазы эпикардиального потенциала действия относительно эндокардиального. В результате увеличивается трансмуральный вольтажный градиент, что приводит к появлению волны J [8,49].

В поддержку гипотезы об общей патофизиологической основе РРЖ и синдрома Бругада свидетельствуют сообщения о случаях перехода фенотипа РРЖ в РРЖ с синдромом Бругада [25,33].

Проявления РРЖ могут увеличиваться при брадикардии. Отмечается обратная связь между ЧСС и амплитудой J волны. Причиной является то, что при увеличении вагусного влияния калиевые токи (IK-ATP и IKACH) увеличиваются и также отмечается медленное

восстановление выходящего калиевого тока (Ito) [33]. Гипотермия замедляет ЧСС и приводит к появлению признаков РРЖ [13].

Имеются данные о роли наследственности в проявлениях паттерна РРЖ [11,24,26,35,36,39]. Для выявления РРЖ обследованы молодые люди до 18 лет, являющиеся родственниками 1 степени лиц с ВСС. ЭКГ зарегистрирована у 77 человек из 46 семей. РРЖ выявлена у 31 (40%) пациента. Согласно опубликованном ранее данным о частоте РРЖ в общей педиатрической популяции, она составляет 5-13%. В собственной контрольной группе она составила 19%. РРЖ в нижних отведениях наблюдалась значительно чаще, чем в контрольной группе (75% против 38%) ($p = 0,02$) [24].

Обнаружены различные мутации, ассоциированные с РРЖ и внезапной смертью [4,7,42,47]. У пациентов с СРРЖ выявлены мутации в генах KCNJ8 и AVCC9, ответственные за АТФ-чувствительные субъединицы каналов IK-АТФ, а также мутации в генах SACNA1C, SACNB2b, SACNA2D1, ответственных за кальциевые каналы L-типа сердца, и в генах SCN5A, SCN10A, ответственных за Na каналы. Наиболее частыми являются мутации в генах SACNA1C, SACNB2b, SACNA2D1 [10].

Частота РРЖ у больных с удлинением интервала QT выше, чем в популяции, однако не выявлено влияния на прогноз [11].

Описан случай РРЖ у больного во время электрического шторма, ассоциированного с гипокалиемией. В/в введение калия привело к прекращению эпизодов ФЖ и снижению амплитуды J волны. Возможна связь гипокалиемии и ФЖ при РРЖ [27].

Профилактика внезапной смерти при синдроме РРЖ может обсуждаться только у больных с высоким

риском. Единственным эффективным методом профилактики является имплантация ИКД. Она является первой линией у пациентов с паттерном РРЖ более 0,1 мВ по крайней мере в двух смежных нижнебоковых отведениях, выживших после остановки сердца, с документированной ФЖ или ЖТ (I класс показаний). У больных с синкопе и семейным анамнезом внезапной смерти в молодом возрасте класс показаний к ИКД ПВ. Медикаментозная профилактика у больных высокого риска проводится при невозможности имплантации ИКД. Рекомендованы хинидин, ингибиторы фосфодиэстеразы III (цилостозол). Инфузия изопроterenолола может быть использована для подавления электрического шторма у пациентов с синдромом РРЖ [4].

Таким образом, применение современных критериев диагностики РРЖ, отраженных в согласительных документах, и стратификация риска с целью выявления пациентов, нуждающихся в профилактике внезапной смерти, являются чрезвычайно актуальными в кардиологической практике.

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: 29.09.2019.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Amara W, Bouallouche S.A., Rezoug A., et al. Epidemiology of early repolarization pattern in Maghreb // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 2017. Vol. 66. №5. P.249-254.
2. Antzelevitch C., Yan G.X. J wave syndromes // Heart Rhythm. 2010. Vol. 7. №4. P.549-558.
3. Antzelevitch C., Yan G.X. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes // Heart Rhythm. 2015. Vol. 12. №8. P.1852-1866.
4. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., et al. J Wave Syndromes Consensus Conference: Emerging Concepts & Gaps in Knowledge // Heart Rhythm. 2016. Vol. 13. №10. P.e295-e324.
5. Belhassen B., Glick A., Viskin S. Excellent long-term reproducibility of the electrophysiologic efficacy of quinidine in patients with idiopathic Ventricular fibrillation and Brugada syndrome // Pacing Clin. Electrophysiol. 2009. Vol. 32. P.294-301.
6. Benito B., Sarkozy A., Mont L., et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P.1567-1573.
7. Burashnikov E., Pfeiffer R., Barajas-Martinez H., et al. Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated J wave syndrome and sudden cardiac death // Heart Rhythm. 2010. Vol. 7. P.1872-1882.
8. Casado Arroyo R., Sieira J., Kubala M., et al. Electrophysiological Basis for Early Repolarization Syndrome // Front Cardiovasc Med. 2018. Vol. 5. P.161.
9. Cho M.S., Kwon C.H., Nam G.B., et al. Characteristics of early repolarization parameters and prognostic implications in the general ambulatory Korean population // Int. J. Cardiol. 2017. Vol. 15. №227. P.571-576.
10. Di Diego J.M., Antzelevitch C. J wave syndromes as a cause of malignant cardiac arrhythmias // Pacing Clin Electrophysiol. 2018. Vol. 41. №7. P.684-699.
11. Gula L.J., Roberts J.D. Early Repolarization in Long QT Syndrome: Modifier of Arrhythmic Risk or Benign Incidental Finding? // JACC Clin. Electrophysiol. 2018. Vol. 4. №9. P.1245-1247.
12. Haissaguerre M., Derval N., Sacher F., et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P.2016-2023.
13. Hasegawa K., Miyazaki S., Morishita T., et al. Slower Heart Rate and Therapeutic Hypothermia Unmasked Early Repolarization Syndrome in a Ventricular Fibrillation Survivor // Int. Heart J. 2019. Vol. 60. №1. P.185-188.
14. Heng S.J.H., Clark E.N., Macfarlane P.W. End QRS notching or slurring in the electrocardiogram: influence on the definition of "early repolarization" // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 60. P.947-948.
15. Holmström L.T.A., Haukilahti M.A., Tikkanen J.T., et al. Inferolateral early repolarization among non-ischaemic sudden cardiac death victims // Europace. 2018. Vol. 20. P.f93-f98.
16. Jani T., Tikkanen M., Juhani Junttila, Olli Anttonen, et al. Early Repolarization. Electrocardiographic Phenotypes Associated With Favorable Long-Term Outcome // Circulation. 2011. Vol. 123. P.2666-2673.
17. Kalla H., Yan G.X., Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: a Brugada syndrome variant? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2000. Vol. 11. P.95-98.
18. Kamakura T., Kawata H., Nakajima I., et al. Significance of non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62. P.1610-1618.
19. Kawata H., Noda T., Yamada Y., et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome // Heart Rhythm. 2012. Vol. 9. P.77-83.
20. Komiya N., Imanishi R., Kawano H., et al. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J wave in the inferior and lateral electrocardiographic leads after gastrectomy // PACE. 2006. Vol. 29. P.1022-1024.
21. Koncz I., Gurabi Z., Patocska B.K., et al. Mechanisms underlying the development of the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome // J. Mol. Cell. Cardiol. 2014. Vol. 68. P.20-28.
22. Macfarlane P.W., Antzelevitch C., Haissaguerre M., et al. The Early Repolarization Pattern // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 66. P.470-477.
23. Maury P., Rollin A. Prevalence of early repolarization/J

wave patterns in the normal population // J. Electrocardiol. 2013. Vol. 46. P.411-416.

24. *McCorquodale A., Poulton R., Hendry J. et al.* High prevalence of early repolarization in the paediatric relatives of sudden arrhythmic death syndrome victims and in normal controls. *Europace* // 2017. Vol. 19. №8. P.1385-1391.

25. *McIntyre W.F., Perez-Riera A.R., Femenia F., et al.* Coexisting early repolarization pattern and Brugada syndrome: recognition of potentially overlapping entities // J. Electrocardiol. 2012. Vol. 45. P.195-198.

26. *Mellor G., Nelson C.P., Robb C., et al.* The Prevalence and Significance of the Early Repolarization Pattern in Sudden Arrhythmic Death Syndrome Families // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2016. Vol. 9. №6.

27. *Myojo T., Sato N., Nimura A., et al.* Recurrent ventricular fibrillation related to hypokalemia in early repolarization syndrome // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012. Vol. 35. №8. P.234-238.

28. *Haissaguerre M., Hocini M., et al.* Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization Syndrome // *Circulation.* 2019. Vol. 140. №18. P.1477-1490.

29. *Nademanee K., Wilde A.A.M.* Repolarization Versus Depolarization Defects in Brugada Syndrome: A Tale of Two Different Electrophysiologic Settings? // *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017. Vol. 3. P.364-366.

30. *Nagase S., Tanaka M., Morita H., et al.* Local Left Ventricular Epicardial J Waves and Late Potentials in Brugada Syndrome Patients with Inferolateral Early Repolarization Pattern // *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P.14.

31. *Nakagawa K., Nagase S., Morita H., et al.* Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization // *Heart Rhythm.* 2014. Vol. 11. P.314-317.

32. *Nam G.B., Kim Y.H., Antzelevitch C.* Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P.2078-2079.

33. *Nam G.B., Ko K.H., Kim J., et al.* Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. P.330-339.

34. *Naruse Y., Nogami A., Shinoda Y., et al.* J Waves Are Associated With the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016. Vol. 27. №12. P.1448-1453.

35. *Noseworthy P.A., Tikkanen J.T., Porthan K., et al.* The early repolarization pattern in the general population clinical correlates and heritability // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P.2284-2289.

36. *Nunn L.M., Bhar-Amato J., Lowe M.D., et al.* Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families // *J. Am. Coll. Cardio.* 2011. Vol. 58. P.286-290.

37. *Oka E., Iwasaki Y.K., Maru Y., et al.* Prevalence and Significance of an Early Repolarization Electrocardiographic Pattern and Its Mechanistic Insight Based on Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Myocarditis // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019. Vol. 12. №3. P.e006969.

38. *Patel R.B., Ng J., Reddy V., et al.* Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010. Vol. 3. P.489-495.

39. *Reinhard W., Kaess B.M., Debiec R., et al.* Heritability of early repolarization: a population-based study // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011. Vol. 4. №2. P.134-138.

40. *Rosso R., Glikson E., Belhassen B., et al.* Distinguishing “benign” from “malignant early repolarization”: the value of the ST-segment morphology // *Heart Rhythm.* 2012. Vol. 9. P.225-229.

41. *Rosso R., Kogan E., Belhassen B., et al.* J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P.1231-1238.

42. *Takayama K., Ohno S., Ding W.G., et al.* A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome // *Heart Rhythm.* 2019. Vol. 16. №11. P.1698-1706.

43. *Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J., et al.* Long-term outcome associated with early repolarization and electrocardiography // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P.2529-2537.

44. *Tikkanen J.T., Junttila M.J., Anttonen O., et al.* Early repolarization. Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome // *Circulation.* 2011. Vol. 123. P.2666-2673.

45. *Tikkanen J.T., Wichmann V., Junttila J.M., et al.* Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012. Vol. 5. P.714-718.

46. *Voskoboinik A., Hsia H., Moss J., et al.* The many faces of early repolarization syndrome: A single-center case series // *Heart Rhythm.* 2020. Vol. 17. №2. P.273-281.

47. *Watanabe H., Nogami A., Ohkubo K., et al.* Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011. Vol. 4. P.874-881.

48. *Wellens H.* Early repolarization revisited // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P.2063-2065.

49. *Zhang J., Hocini M., Strom M., et al.* The Electrophysiological Substrate of Early Repolarization Syndrome: Noninvasive Mapping in Patients // *JACC Clin. Electrophysiol.* 2017. Vol. 3. №8. P.894-904.

Информация об авторах:

Енисеева Елена Сергеевна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, 664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный 100. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, тел. (3952)46-53-26, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9069-3570; Гуртова Галина Прохоровна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926.

Information About the Authors:

Elena Eniseeva –assistant professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk State Medical University, 664049, Irkutsk, Yubileyny 100, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia, tel. (3952)465326, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-9069-3570; Galina Gurtovaya – assistant professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk State Medical University.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© УРАНБАЙГАЛЬ ЭНХБАЯР, ДАВААЛХАМ ДАМБАДАРЖАА, ОТГОНБАЯР РАДНАА – 2019
УДК: 616.36-002.17:[616.36-002.2-022.6+616.36-003.826]-091.8

DOI: 10.34673/ismu.2019.96.18.007

СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ M2BPGI В ДИАГНОСТИКЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ В МОНГОЛИИ

Уранбайгаль Энхбаяр, Даваалхам Дамбадаржаа, Отгонбаяр Раднаа
(Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия)

Резюме.

Цель работы: оценить диагностические возможности сывороточного биомаркера M2BPGi в выявлении фиброза печени среди людей с избыточной массой тела и ожирением в возрасте от 40 до 65 лет в Монголии.

Материалы и методы. Обследовали 3315 человек в возрасте 40-65 лет, проживающих в городских и сельских районах. От участников исследования были получены заполненные анкеты, были проведены антропометрические измерения, УЗИ и лабораторные исследования. Уровень M2BPGi в сыворотке измеряли непосредственно с помощью хемилуминесцентного иммуноферментного метода с использованием автоматического иммуноанализатора. Статистический анализ был выполнен на SPSS ver. 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Мы использовали хи-квадрат Пирсона для оценки разницы между параметрами в процентах, а критерий Т – для оценки медианной разницы. Значение $p < 0,05$ считается статистически значимым.

Результаты. Из 3315 участников исследования 1955 человек были набраны в Улан-Баторе (59,0%), 1360 человек были из сельской местности. Среди обследованных 1141 (34,4%) были мужчины и 2174 (65,6%) – женщины. 1326 (40%) опрошенных имели избыточную массу, а 1038 (31,3%) страдали ожирением. Фиброз печени был обнаружен у 51,2% пациентов с ожирением и избыточной массой. Повышение уровня биомаркера M2BPGi в сыворотке значительно отличалось от массы тела, возрастной группы и пола ($p < 0,0001$).

Заключение. Из общего числа участников 40% имели избыточный вес и 31,3% страдали ожирением. Фиброз печени был обнаружен у 51,2% пациентов с ожирением и избыточной массой.

Ключевые слова: M2BPGi; HCC; неалкогольная жировая болезнь печени; Y93H; Монголия.

THE SERUM M2BPGI LEVEL CAN BE PRACTICAL TEST TO DIAGNOSE LIVER FIBROSIS AMONG OVERWEIGHT AND OBESE PATIENTS IN MONGOLIA

Uranbaigali Enkhbayar, Davaalkham Dambadarjaa, Otgonbayar Radnaa
(Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia)

Summary.

Aim: To diagnose liver fibrosis among overweight and obese population of 40-65 years in Mongolia by serum M2BPGi glyco-biomarker level.

Methods. We enrolled 3315 people aged 40-65 years old who live in urban and rural areas. Questionnaires were obtained from participants, and anthropometric measurements, ultrasound, and laboratory tests were done. Serum M2BPGi level was directly measured with the chemiluminescent enzyme immune method using an automatic immunoanalyzer. Statistical analysis was performed on SPSS ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL software. We used Pearson chi square test to estimate difference between parameters with percentage, and T test was used to estimate median difference. Ap value less than 0.05 considered statistically significant.

Results. 3315 people participated in this study. 1955 people were recruited from Ulaanbaatar (59.0%) 1360 people were from rural areas, and 1141 (34.4%) were male and 2174 were female (65.6%). 1326 (40%) of the surveyed were overweight and 1038 (31.3%) were obese. Elevation of serum M2BPGi glyco-biomarker was significantly different from body weight, age group and sex ($p < 0.0001$).

Conclusion. From total participants, 40% were overweight and 31.3% were obese. The liver fibrosis was found in 51.2% of obese and overweight patient.

Key words: M2BPGi; HCC; NAFLD; Y93H; Mongolia.

Introduction

Fatty liver is classified as alcoholic and non-alcoholic causes, and non-alcoholic fatty liver is caused by obesity. Recent study proved that fatty liver was found in 90% of the obese patients [8,17,18]. By collaboration study of the WHO, Millennium Challenge Account and Public Health Institute, in 2009, 42.7 percent of the population aged 15-64 years had overweight and obesity. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by increased hepatic triglyceride accumulation in the absence of excessive alcohol consumption. This condition is a precursor of other liver pathological conditions, including steatohepatitis, liver fibrosis, liver cirrhosis, and liver failure or hepatocellular carcinoma [4]. Mongolia has the highest hepatocellular carcinoma incidence in the world (78.1/100,000, 3.5* higher than China) [3,5]. Most common etiology for HCC was HCV infection 45.6%, followed by HBV infection 34.4%

in Mongolia [6]. Prevalence of HCV infection was 15.6% among apparently healthy populations in Mongolia [4] and ledipasvir/sofosbuvir therapy achieves a high SVR rate in Mongolia chronic hepatitis C genotype 1b patients without baseline Y93H RAS [13].

Furthermore, NAFLD has become more prevalent globally, affecting approximately 25% of the general population [29]. It has an estimated worldwide prevalence ranging from 20% to 46%, varying with study population and diagnostic criteria used [7]. In the United States, NAFLD is estimated to affect approximately 30% (100 million) of the population [14,20]. The prevalence is even higher amongst obese (70%) and diabetic (90%) individuals [11]. In addition, NAFLD is an independent cardiovascular disease risk factor with a 70% overall mortality increase, driven by a about 300% increase in cardiovascular disease mortality [2]. This has generated a need to investigate tools for improving the management of lifestyle or other factors.

To diagnosing liver fibrosis is important for predict the survival rate of chronic liver disease and for the appropriate treatment. Liver biopsy is a golden standard for diagnosing liver fibrosis, but there are several weaknesses. Liver biopsy has several complications such as pain and bleeding which accounts for 1-14%. Therefore, it is necessary to introduce non-invasive methods for assessing liver fibrosis in clinical use. Non-invasive radiologic method and laboratory analysis are used for the detection of liver fibrosis. Moreover, there are several disadvantages for using the diagnostic elastographic to diagnose liver fibrosis. It is challenging to evaluate the function and structure of liver due to deep location where anatomically located under the ribs, and he fluid of abdomen and pregnant women, overweight and obese people have more thick adipose tissue. Japanese scientists have identified the structure of the glycoprotein in the hepatocyte cell wall, which is characterized by a hepatic glyco-biomarker M2BPGI known as the liver fibrous marker. This biomarker may be able to identify fibrosis changes in fatty liver disease and viral hepatitis. Clinical trials compared the M2BPGi test with the liver biopsy tests and it demonstrated same results. In other words, M2BPGi showed negative results in patients with non-inflammatory chronic liver disease, M2BPGi COI = 1.0-3.0 + result in patients with fibrosis group and showed M2BPGi COI > 3.0 ++ result in patients with liver cirrhosis [1, 10, 22, 28]. The diagnostic ability of M2BPGi on liver fibrosis is comparable to that of Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens, Mountain View, CA, USA) [23], one of the latest shear wave elastography, and superior to other surrogate markers (liver-to-major psoas muscle intensity ratio, serum markers including hyaluronic acid, type 4 collagen and aspartate transaminase to platelet ratio index) [22]. The glyco-biomarker is the most suitable method for use in non-hospital-based research and it is effective, regardless of the cause of liver disease.

Aim: To diagnose the liver fibrotic changes among Mongolian population who aged 40-65 with excess weight using M2BPGi serum glyco-biomarker.

Objectives:

1. Identify changes in body weight among the population aged 40-65 years in Mongolia.
2. Assess the fibrotic change of a liver in the population with the body weight change using serum M2BPGi glyco-biomarker.

Materials and Methods

Sampling

The study was conducted from October 2016 to February 2019, based on the clinical laboratory of the University Hospital at the Mongolian National University of Medical Sciences. In order to reflect the administrative and geographical features of Mongolia, we involved 3315 participants age of 40-65 from Ulaanbaatar city, Gobi-Altai, Uvs provinces from Western region, Arkhangai and Khuvsgul provinces from Khangai region, Dornogobi, Umnugobi and Tuv provinces from Central region, and Sukhbaatar province from Eastern region. This study was conducted using "Analytical cross sectional survey" type.

$$n = DE \cdot \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p) \cdot 1.2}{e^2} = 1.5 \cdot \frac{1.96^2 \cdot 0.10 \cdot (1-0.10) \cdot 1.2}{0.014^2} = 3175$$

Parameters: n – sample size, p – expected prevalence, z – statistic for a level of confidence, e – the acceptable sampling error, DE – desired margin of error.

Inclusion criteria:

- 40-64 years old while participating in the study,
- Citizen of Mongolia,
- Participant and the caregiver must have given approval to participate in the study.

Exclusion criteria:

- Liver cancer is diagnosed.
- Questionnaire, body measurement, abdominal ultrasound and lab tests were done on all participants.

Obesity is calculated using BMI and classified as below.

BMI = Body weight (kg) / Height (m²)

- <18,5 kg/m² – underweight,
- 18,5-24,9 kg/m² – normal weight,
- 25,0 – 29,9 kg/m² – overweight,
- >30,0 kg/m² – obesity.

Laboratory testing

Serum M2BPGi analysis was performed using Japanese fully automatic HISCL-5000 immunology analyzer by chemiluminescent enzyme immunoassay method.

1. If 1.0 < COI < 3.0s then (+)
2. If COI > 3.0 then (++)
3. If COI < 1.0 then (negative)

Statistical analysis was done on SPSS ver.20.0 SPSS ver. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL software and the result was detailed as descriptive, narrow statistical analysis. After determining whether the variable percentage is normal, the margin between parameters were calculated by using Pearson's Chi square test of variables expressed in percentage, the margin of averages was calculated by using T-test. If the p value is less than 0.05, the margin is assumed to be statistically true.

Ethical statement

The research study was approved by the Research Ethics Committee of the Mongolian National University of Medical Sciences (№8/3/2016-08). All participants gave written informed consent.

Results and Discussion

A total of 3451 people aged 40-65 years were elected by random sampling and statistical data were provided for 3315 people covered by all the research stages. Of the respondents, 1955 (59.0%) were from Ulaanbaatar and 1360 (41.0%) were from rural areas. Of these, 1141 (34.4%) were male and 2174 (65.6%) were female and 990 (29.9%) were 40-44 years old, 786 (23.7%) were 45-49 years old, 702 (21.2%) were 50-54 years old, 547 (16.5%) were 55-59 years old and 290 (8.7%) were 60-64 years old.

Table 1

Baseline characteristics of the participants (Region, age, sex)

Baseline characteristics		
Region	number	%
Rural	1360	41.0
Urban	1955	59.0
Sex		
Male	1141	34.4
Female	2174	65.6
Age		
40-44	990	29.9
45-49	786	23.7
50-54	702	21.2
55-59	547	16.5
60-64	290	8.7

Body weight changes and obesity was measured by BMI. Of total participants, 33 (1%) of had underweight, 918 (27.7%) had a normal weight, 1326 (40%) were overweight and 1038 (31.3%) had obesity. The proportion of people with underweight was 1.4% in age 40-44, 0.5% -0.7% in age group 45-59, and 2.4% in age 60-64 years. Percentage of people with normal weight in age group was close, but the proportion of overweight among 40-44 and 50-54 years old was higher, and the proportion of people with obesity was significantly increased from 28.3% to 40.7% in older age groups (p < 0.0001). In urban and rural areas, the body weight was similar, but 30.6% of men and 26.2% of women have normal body weight. Overweight and obesity were significantly higher in women than men (p = 0.049).

Serum M2BPGi glyco-biomarker was negative in 60.6% of people with normal weight, 35.1% (+), 4.3% (++), 51.6% of people with overweight, 45.4% (+) (++) in 3.0% (++) , 45.3% in obese people, 50.6% in (+), 4.0% (++) , indicating higher

Body Mass Index: Age, sex, region difference

	Underweight		Normal weight		Overweight		Obese		P value
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Age									0.0001
40-44	14	1.4%	279	28.2%	417	42.1%	280	28.3%	
45-49	4	0.5%	253	32.2%	304	38.7%	225	28.6%	
50-54	4	0.6%	184	26.2%	290	41.3%	224	31.9%	
55-59	4	0.7%	135	24.7%	217	39.7%	191	34.9%	
60-64	7	2.4%	67	23.1%	98	33.8%	118	40.7%	
Sex									0.049
Male	12	1.1%	349	30.6%	445	39.0%	335	29.4%	
Female	21	1.0%	569	26.2%	881	40.5%	703	32.3%	
Region									0.472
Rural	11	0.8%	390	28.7%	528	38.8%	431	31.7%	
Urban	22	1.1%	528	27.0%	798	40.8%	607	31.0%	

the body mass index higher the M2BPGi glyco-biomarker (p <0.0001). There was a statistically significant difference between BMI, age group and sex (p <0.0001).

Table 2 70-75% of cases, defined by excess liver fat without inflammation or cellular injury; and (2) nonalcoholic steatohepatitis (NASH), 25-30% of cases, defined by the presence of excess liver fat with inflammation and cellular injury [7,26].

It is important to appreciate that SS and NASH are not entirely distinct, with many patients falling along a spectrum of fatty accumulation, inflammation, and hepatocyte injury. Nonetheless, this simplification facilitates prognostication and assessment of clinical significance. In most cases, SS is non-progressive, and does not result in liver fibrosis or progressive liver disease. However, recent longitudinal paired biopsy studies have shown that some patients with SS can

progress to develop inflammation and fibrosis [19], and up to 20-30% can progress to NASH [27]. Patients with NASH have a 20%-50% risk of developing progressive inflammation or liver fibrosis [21,26] and have a 2-20% 5-year cumulative incidence of hepatocellular carcinoma [25]. According to our study, 1326 (40%) of people surveyed were overweight and 1038 (31.3%) were obese. Clinical trials have shown that M2BPGi glyco-biomarker result was close to liver biopsy test, besides M2BPGi in a group of no chronic liver inflammation was negative, in a group of chronic liver inflammation with fibrotic change was (+), and in a group of cirrhotic patients was (++) . Furthermore, the results in our study 51.6% participants from overweight group showed negative M2BPGi, 45.4% is (+), 3.0% (++) ; in obese group negative M2BPGi was in 45.3%, (+) in 50.6, and (++) in 4.0% of participants, which is close to the results of other research works, that claims liver inflammation and liver fibrosis changes occur in 20-50 percent of obese population. Abe M, Miyake T, Kuno A, et al study showed that M2BPGi glyco-biomarker is effective glyco-biomarker to assess fibrotic changes in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease patients [1]. M2BPGi is a significantly effective glyco-biomarker for the diagnosis of fibrosis levels in patients with hepatitis C [15] and is applicable in the evaluation of outcome of the combination therapy with pegylated interferon and ribavirin. The result of combined treatment of PEG-Interferon and Ribavirin for chronic HCV patients in Mongolia was 78% [24].

Table 3

M2BPGi change: Age, sex, region

M2BPGi	COI< 1.0 (negative)		1.0<COI< 3.0 (+)		COI >3.0 (++)		P value
	n	%	n	%	n	%	
BMI							0.0001
Underweight	24	77.4%	7	22.6%	0	0.0%	
Normal	524	60.6%	303	35.1%	37	4.3%	
Overweight	643	51.6%	566	45.4%	38	3.0%	
Obese	438	45.3%	489	50.6%	39	4.0%	
Age							0.0001
40-44	567	60.0%	360	38.1%	18	1.9%	
45-49	444	59.0%	287	38.2%	21	2.8%	
50-54	321	47.6%	318	47.2%	35	5.2%	
55-59	228	44.1%	267	51.6%	22	4.3%	
60-64	105	37.6%	154	55.2%	20	7.2%	
Sex							0.002
Male	613	56.9%	425	39.5%	39	3.6%	
Female	1052	50.3%	961	46.0%	77	3.7%	
Region							0.001
Rural	767	56.2%	559	41.0%	39	2.9%	
Urban	898	49.8%	827	45.9%	77	4.3%	

Increased M2BPGi protein significantly increases abnormalities in the abdominal ultrasound (p <0.0001).

Table 4

Abdominal ultrasound changes

	COI< 1.0 (negative)		1.0<COI< 3.0 (+)		COI>3.0 (++)		P value
	n	%	n	%	n	%	
Echogenicity							0.0001
Normal	794	48.7%	545	39.9%	48	41.7%	
Slightly increased	362	22.2%	323	23.6%	30	26.1%	
Increased	473	29.0%	497	36.4%	37	32.2%	
Decreased	3	0.2%	1	0.1%	0	0.0%	
Structure							0.0001
Regular	1545	96.1%	1252	92.7%	87	77.0%	
Irregular	63	3.9%	99	7.3%	26	23.0%	
Capsular contour							0.0001
Smooth	1521	98.7%	1270	97.5%	90	84.9%	
Coarse	20	1.3%	32	2.5%	16	15.1%	
Hepatic vein							0.104
Normal	1559	98.6%	1306	98.0%	107	99.1%	
Dilated	6	0.4%	2	0.2%	1	0.9%	
Narrowed	16	1.0%	24	1.8%	0	0.0%	
Hepatocystic duct							0.294
Normal	1564	99.2%	1311	98.9%	105	99.1%	
Dilated	2	0.1%	3	0.2%	1	0.9%	
Narrowed	10	0.6%	12	0.9%	0	0.0%	
Masses							0.108
Not occurred	1403	87.3%	1156	86.2%	91	80.5%	
Occured	204	12.7%	185	13.8%	22	19.5%	

The survey covered 3315 people aged 40-65 years in Mongolia. NAFLD comprises a spectrum of disease that can be simplified into two categories: (1) Simple Steatosis (SS),

A high M2BPGi level predicts the onset of hepatic carcinoma[16]. The diagnostic ability of M2BPGi on liver fibrosis is comparable to that of Virtual Touch Tissue Quantification (Siemens, Mountain View, CA, USA) [23], one of the latest shear wave elastography, and superior to other surrogate markers (liver-to-major psoas muscle intensity ratio, serum markers including hyaluronic acid, type 4 collagen and aspartate transaminase to platelet ratio index) [22]. In the analysis of 707 patients infected with hepatitis C virus, the onset risk of hepatic carcinoma increased proportionally with the increase of M2BPGi levels [28]. M2BPGi is an effective glyco-biomarker for the evaluation of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [29]. The onset risk of hepatic carcinoma is significantly high in patients with M2BPGi levels of 4.2 and higher. Hepatocellular carcinoma is the most common cancer in Mongolia, occurring at a rate of 54.1 cases in 100,000 people [5]. M2BPGi and AFP are independent risk factors. M2BPGi is effective for the evaluation of fibrosis in patients infected with hepatitis B virus, but with a different cut-off value [10]. As stated above, we proved that M2BPGi is an effective glyco-biomarker for the objective evaluation of fibrosis, regardless of the causative liver disease. There fore, based on the data of the survey, there is an urgent need for monitoring of this disease in Mongolia, besides it is necessary to implement early detection, risk identification, epidemic and prevention strategies according to the WHO's Hepatic Disease Prevention Policy and Guidelines.

Conclusion

From total participants, 40% were overweight and 31.3% were obese. The proportion of people with obesity increases with age. The liver fibrosis was detected 49.7% in women and 43.1% in men and it was increasing 40% to 62.4% in age group. 48.4% of people with overweight and 54.6% of obesity patients have found liver fibrosis changes.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. / **Transparency of research.** The study did not have sponsorship. Researchers are solely responsible for providing the final manuscript in print.

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 исследова-

ние. / **Declaration of financial and other interactions.** All authors participated in the development of the concept and design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors did not receive a research fee.

Благодарности. Мы хотели бы поблагодарить сотрудников монгольского представительства корпорации Systex (Япония) и корпорации Systex Японии, Медицинский факультет, Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия), Университетской больницы общего профиля MNUMS, Научно-технологического фонда MNUMS и Proliance LLC, за помощь в завершении этого исследовательского проекта. / **Acknowledgements.** We would like to thank the staff at the Mongolian Representative Office of the Systex Corporation (Japan) and Systex Corporation of Japan, School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia), University General Hospital of MNUMS, Science Technology Foundation of MNUMS and Proliance LLC, for their help in completing this research project.

Материал поступил в редакцию: 31.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Abe M., Miyake T., Kuno A., et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. 2015. Vol. 50. №7. P.776-
2. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N., et al. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: An update // World J Gastroenterol. 2015. Vol. 21. P.6820-6834.
3. Baatarkhuu O., Gerelchimeg T., Munkh-Orshikh D., et al. Epidemiology, Genotype Distribution, Prognosis, Control, and Management of Viral Hepatitis B, C, D, and Hepatocellular Carcinoma in Mongolia // Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology. 2018. Vol. 8. №1. P.57-62. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1260.
4. Baatarkhuu O., Kim D.Y., Ahn S.H., et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study // Liver Int. 2008. Vol. 28. №10. P.1389-1395.
5. Baatarkhuu O., Kim D.Y., Bat-Ireedui P., Han K.H. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia // Oncology. 2011. Vol. 81. Suppl. 1. P.148-151.
6. Baatarkhuu O., Kim D.Y., Nymadawa P., et al. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma in Mongolia: a multicentre study // Hepatol Int. 2012. Vol. 6. №4. P.763-769.
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P.1592-1609.
8. Dunn W., Xu R., Wingard D.L., et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population Based Cohort Study // American Journal of Gastroenterology. 2008. Vol. 103. №9. P.2263-2271. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02034.x.
9. European association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes. European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016. Vol. 64. P.1388-1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
10. Hanai T., Shiraki M., Ohnishi S., et al. Impact of serum glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein levels on liver functional reserves and mortality in patients with liver cirrhosis // Hepatol. Res. 2015. Vol. 45. №11. P.1083-1090. DOI: 10.1111/hepr.12473.
11. Hannah W.N. Jr., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and elastography: Incremental advances but work still to be done // Hepatology. 2016. Vol. 63. P.1762-1764.
12. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study // Am J Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P.2042-2047.
13. Hsu S.J., Enkhzaya S., Lin Y.Y., et al. Resistance-associated substitution and ledipasvir/sofosbuvir therapy in Mongolian chronic hepatitis C patients. // J Formos Med Assoc. 2019. pii: S0929-6646(19)30819-8. DOI: 10.1016/j.jfma.2019.10.003.
14. Idowu M.O., Chhatrala R., Siddiqui M.B., et al. De novo hepatic steatosis drives atherogenic risk in liver transplantation recipients // Liver Transpl. 2015. Vol. 21. P.1395-1402.
15. Kuno A., Ikehara Y., Tanaka Y., et al. A serum 'sweet-doughnut' protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis // Sci Rep. 2013. Vol. 3. P.1065.
16. Kuno A., Kato Y., Matsuda A., et al. Focused differential glycan analysis with the platform antibody-assisted lectin profiling for glycan-related biomarker verification // Mol Cell Proteomics. 2009. Vol. 8. №1. P.99-108.
17. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis // World J Gastroenterol. 2018. Vol. 24. №30. P.3361-3373.
18. Lonardo A., Byrne C.D., Caldwell S.H., et al. Global Epidemiology: Non alcoholic Fatty Liver Disease: Incidence and Prevalence // Hepatology. 2016. Vol. 64. №1. P.73-84.
19. McPherson S., Hardy T., Henderson E., et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management // J Hepatol. 2015. Vol. 62. P.1148-1155.
20. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review // JAMA. 2015. Vol. 313. P.2263-2273.
21. Sorrentino P., Tarantino G., Conca P., et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease-a clinical-histological study // J Hepatol. 2004. Vol. 41. P.751-757.
22. Toshima T., Shirabe K., Ikegami T., et al. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA(+)-M2BP), for assessing liver fibrosis // J Gastroenterol. 2015. Vol. 50. №1. P.76-84. DOI:10.1007/s00535-014-0946-y.
23. Toshima T., Shirabe K., Takeishi K., et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver // J Gastroenterol. 2011. Vol. 46. №5. P.705-711.
24. Ugantsetseg G., Kim Do.Y., Tserendagva D., et al. Treatment result of peginterferon and ribavirin for chronic viral hepatitis C // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). 2016. №8. P.19-22. (in Russian)
25. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. P.1342-1359.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
26. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and

liver biopsy: a prospective study // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. P.124-131.

27. Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C., et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years // Gut. 2010. Vol. 59. P.969-974.

28. Yamasaki K., Tateyama M., Abiru S., et al. Elevated serum levels of Wisteria floribundaagglutinin-positive human

Mac-2 bindingprotein predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis Cpatients // Hepatology. 2014. Vol. 60. №5. P.1563-1570.

29. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016. Vol. 64. P.73-84.

Информация об авторах:

Otgonbayar Radnaa – профессор, доктор медицины, доктор философии, профессор кафедры педиатрии, декан Школы медицины Монгольского Национального университета медицинских наук, e-mail: otgonbayar_r@mnums.edu.mn

Information About the Authors:

Otgonbayar Radnaa – MD, PhD, MPH, Professor of Department of Pediatrics, Dean School of Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia, e-mail:otgonbayar_r@mnums.edu.mn, Mongolian National University of Medical Sciences, Zorig street, POB-48/111, Ulaanbaatar-14210, Mongolia

© ЛАТИФОВА Н.Ф. – 2019

УДК: 616.61+617.586]-02:616.379-008.64)-085

DOI: 10.34673/ismu.2019.39.61.008

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Латифова Н.Ф.

(Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан)

Резюме.

Цель работы: сравнительное изучение некоторых цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α) в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне изменения биохимических показателей начальной и терминальной стадии диабетической нефропатии.

Материалы и методы. Больные сахарным диабетом 2-го типа подразделены на 2 группы: 1-я – 21 больной, получившие медикаментозное лечение (начальная стадия диабетической нефропатии – консервативная группа), 2-я – 24 больных, которые регулярно подвергались гемодиализу («терминальная» стадия хронической болезни почек). В контрольную группу входили 17 практически здоровых доноров. Концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови были определены биохимическим методом с помощью набора реактивов «Lachema» (Чехия), концентрацию цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом при помощи набора реактивов фирмы «Vector Best» (Россия). Статистическую значимость различий определяли методом ранговой вариационной статистики U-Mann-Whitney, с вычислением медианы (Me) и квартильных значений (Q1, Q3), с помощью статистического пакета IBM Statistics SPSS-21.

Результаты. При исследовании показателей, отображающих функцию почек, обнаружили значительное повышение креатинина мочевины в терминальной стадии в 2,8 и 7,9 раза, соответственно, относительно группы больных с начальной стадией и контрольной группы. При определении уровней провоспалительных цитокинов в группе с начальной стадией наблюдается статистически значительное увеличение содержания IL-8 и TNF-α в 1,7 (p<0,001) и 2,3 раза (p=0,006) по сравнению с контролем. В терминальной стадии также было выявлено более существенное повышение уровней IL-8 и TNF-α в 2,0 раза (p<0,001) и 4,6 раза (p<0,001) по сравнению с контролем, соответственно.

Заключение. Активация провоспалительных цитокинов у больных с диабетической нефропатией тесно связана с эндотелиальными поражениями почечных каналов, определяемыми повышенной концентрацией в крови креатинина и мочевины. Изучение цитокинового статуса позволяет говорить о значимости провоспалительных цитокинов в течении диабетической нефропатии, они могут быть применены для выбора наиболее оптимальной тактики лечения больных сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией, профилактики развития почечной недостаточности.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия; IL-6; IL-8; IL-10; TNF-α.

THE ROLE OF SOME CYTOKINES IN DIABETIC NEPHROPATHY

Latifova N.F.

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary.

Aim: The aim of the work was a comparative study of certain cytokines (IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-α) in blood serum of patients with type 2 diabetes amid a change in the biochemical parameters of the initial and terminal stages of diabetic nephropathy.

Material and methods. Type 2 diabetes patients are divided into 2 groups: 1) 21 patients who received medication (the initial stage of diabetic nephropathy – a conservative group), 2) 24 patients who underwent regular hemodialysis (“terminal” stage of chronic renal failure). The control group consisted of 17 healthy donors. Concentrations of creatinine and urea in blood serum were determined by the biochemical method using the “Lachema” reagents kit (Czech Republic), and the concentrations of IL-6, IL-8, IL-10, and TNF-α cytokines in blood serum were measured by enzyme immunoassay method using a set of reagents of “Vector Best” company (Russia). Statistical significance of differences was determined by the method of ranked variational statistics U-Mann-Whitney with the calculation of median (Me) and quarter values (Q1, Q3) with the help of statistical package IBM Statistics SPSS-21.

Results. The study of indicators representing renal function, revealed a significant increase in urea creatinine in the terminal stage by 2,8 and 7,9 times, respectively, relative to the group of patients with the initial stage and the control group. In determining the levels of pro-inflammatory cytokines there was a statistically significant increase in the concentration of IL-8 and TNF-α by 1,7 (p<0,001) and 2,3 times (p=0,006) in the group with the initial stage compared with the control values.

In the terminal stage, a more significant increase was also revealed in the levels of IL-8 and TNF- α by 2,0 times ($p < 0,001$) and 4,6 times ($p < 0,001$), respectively, compared with the control.

Conclusion. Activation of proinflammatory cytokines in patients with diabetic nephropathy is closely associated with endothelial lesions of the renal canals, determined by an increased concentration of creatinine and urea in blood. The study of cytokine status allows to talk about the importance of proinflammatory cytokines in diabetic nephropathy. They can be used to select the most optimal tactics for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with nephropathy, and prevention of renal failure.

Key words: diabetic nephropathy; IL-6; IL-8; IL-10; TNF- α .

Диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое поражение почек, которое осложняет течение сахарного диабета (СД) 1-го типа в 40-50%, СД-2 в 15-30% случаев и приводит к преждевременной смерти. Ведущую роль в формировании диабетической нефропатии играют ряд воспалительных реакций с участием воспалительных цитокинов и хемокинов, участвующих в миграции моноцитов/макрофагов в почки и развитии гломерулярного и интерстициального фиброза. Диабетическая нефропатия является одним из наиболее тяжелых клинических осложнений сахарного диабета 2-го типа. При СД гипергликемия вызывает неферментное гликирование белков, активизирует действие и миграцию факторов роста и молекул адгезии в очаг воспаления, которые инициируют повреждение базальной мембраны почечных клубочков и приводят к развитию почечной гипертрофию, гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [4,22]. Поздний диагноз и неадекватное лечение ДН приводят к прогрессированию и развитию хронической болезни почек (ХБП) у больных СД [11,12,22]. Тяжелое течение болезни и высокая процентность ранней смертности и инвалидности определяют актуальность изучения патогенеза ХПН при СД [9]. В патогенезе нефропатии при СД важную роль играют различные цитокины, которые участвуют в развитии тубулоинтерстициального воспаления в клубочках [1-3,5,6]. Изучение роли цитокинов в развитии воспалительного процесса у больных СД является актуальной задачей современной медицины в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия [11,18].

Целью работы явилось сравнительное изучение некоторых цитокинов на фоне изменения биохимических показателей начальной и терминальной стадии ДН.

Материалы и методы

Проведены биохимические и иммунологические анализы крови больных с СД 2-го типа. Больные СД 2-го типа подразделены на 2 группы: 1-я – 21 больной, получившие медикаментозное лечение (начальная стадия ДН – консервативная группа), 2-я – 24 больных, которые регулярно подвергались гемодиализу («терминальная» стадия ХБП). Больные находились на лечении в отделении Нефрологии Центральной больницы Нефтяников г. Баку. Контрольную группу составили 17 практически здоровые люди.

Концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови были определены биохимическим методом с помощью реактивного набора «Lachema» (Чехия), концентрацию цитокинов IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови устанавливали иммуноферментным методом при помощи набора реактивов фирмы «Vector Best» (Россия).

Статистическую значимость различий определяли методом ранговой вариационной статистики U-Mann-Whitney, с вычислением медианы (Me) и квартильных значений (Q1, Q3), с помощью статистического пакета IBM Statistics SPSS-21.

Результаты и обсуждение

Для уточнения тяжести и продолжительности заболевания сахарного диабета у больных ДН в сыворотке крови определяли уровень глюкозы и гликолизированного гемоглобина (табл. 1). При длительной гипергликемии у больных ДН уровень глюкозы и гликогемоглобина значительно повышался [7].

Таблица 1

Изменения концентраций некоторых биохимических показателей у больных с диабетическими нефропатиями Me (Q1 – Q3)

Показатели	Группа больных		
	Контрольная группа (n=17)	Консервативная группа (n=21)	Терминальная стадия ХБП (n=24)
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,2 – 5,1)	9,4 (7,3 – 12,5)	10,9 (9,3 – 13,2)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,155
HbA _{1c} , %	5,2 (4,2 – 5,6)	11,5 (7,8 – 14,3)	12,6 (10,2 – 16,8)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,052
Креатинин, мкмоль/л	89,5 (50,2 – 100,8)	249,4 (170,8 – 378)	709,5 (471,5 – 973,0)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001
Мочевина, мкмоль/л	6,3 (2,8 – 6,8)	12,4 (7,5 – 15,2)	29,1 (25,5 – 32,6)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,001

Примечания: p – по сравнению с контролем, p₁ – по сравнению с консервативной группой.

В консервативной группе уровень HbA_{1c} составил 11,5% (7,8 – 14,3), а в терминальной стадии ХПН 12,6% (10,2 – 16,8). Уровень креатинина и мочевины также значительно повышается в обеих группах больных ДН, но в терминальной стадии наблюдаются наиболее высокие значения этих биохимических показателей. Концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови у больных в терминальной стадии составили 709,5 мкмоль/л (471,5 – 973,0) (контроль: 89,5 мкмоль/л (50,2 – 100,8)), что в 7,9 раза ($p < 0,001$) и 29,1 мкмоль/л (25,5 – 32,6) (контроль: 6,3 мкмоль/л (2,8 – 6,8)), что в 4,6 раза ($p < 0,001$) выше нормы, соответственно. Повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови указывает на увеличение скорости фильтрации клубочков и отражает степень повреждения почек [4].

Согласно полученным результатам, в сыворотке крови у больных ДН было выявлено значительное увеличение содержания цитокинов. Изменения цитокинов были наиболее выражены у больных в терминальной стадии ХБП (табл. 2).

Концентрация IL-6 в консервативной группе увеличивается в 3,5 раза ($p < 0,001$) (8,1 пг/мл (6,7 – 10,0)), а в терминальной стадии ХБП в 5,8 раз ($p < 0,001$) (13,3 пг/мл (6,8 – 18,3), контроль: 2,3 пг/мл (1,6 – 2,9)) по сравнению с контролем.

Как показывают результаты исследования, у больных ДН в консервативной группе наблюдается статистически значительное увеличение содержания IL-8 и TNF- α в 1,7 ($p < 0,001$) и 2,3 раза ($p = 0,006$) по сравнению с контрольными значениями, соответственно. В терминальной стадии также было выявлено значительное увеличение уровней IL-8 и TNF- α в 2,0 раза ($p < 0,001$) и 4,6

Изменения концентрации некоторых цитокинов у больных с диабетическими нефропатиями Me (Q1 – Q3)

Показатели	Группа больных		
	Контрольная группа (n=17)	Консервативная группа (n=21)	Терминальная стадия ХБП (n=24)
IL-6, пг/мл	2,3 (1,6 – 2,9)	8,1 (6,7 – 10,0)	13,3 (6,8 – 18,3)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,030
IL-8, пг/мл	13,2 (8,1 – 17,2)	22,0 (15,9 – 34,4)	26,1 (17,9 – 42,5)
p		< 0,001	< 0,001
p ₁			0,139
IL-10 пг/мл	13,7 (10,1 – 17,9)	11,0 (6,7 – 14,4)	14,7 (9,7 – 18,3)
p		0,056	0,771
p ₁			0,008
TNF-α, пг/мл	0,70 (0,30 – 1,40)	1,60 (0,90 – 3,0)	3,25 (1,94 – 5,67)
p		0,006	< 0,001
p ₁			0,011

Примечания: p – по сравнению с контролем, p₁ – по сравнению с консервативной группой.

(p<0,001) раза по сравнению с контролем, соответственно. В содержании IL-10 в сыворотке крови статистически значимых различий по отношению к контролю не выявлено, уровень этого показателя в консервативной группе составил 11,0 пг/мл (6,7 – 14,4), а в терминальной группе 14,7 пг/мл (9,7 – 18,3) (норма: 13,7 пг/мл (10,1 – 17,9)).

IL-6 синтезируется в основном лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, фибробластами, макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками. Этот цитокин способен активировать продукцию антител В-клетками, экспрессию молекул адгезии, вызывает пролиферацию фибробластов в очаге воспаления [8,11,14,16,18,19].

IL-8 является хемокином, ответственным за хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления. IL-8 синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия. Индукторами его продукции являются, в основном, IL-1, IL-3, TNF-α и др. IL-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным

клеткам и субэндотелиальным белкам, является стимулятором полиморфноядерных нейтрофилов. При СД значительно возрастает концентрация IL-8 за счёт его гиперпродукции нейтрофилами и регулирует миграцию лимфоцитов в зону воспаления [10,13].

IL-10 продуцируется макрофагами, CD5+ В-клетками, CD4+ Т-клетками и моноцитами и обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Этот цитокин способен подавлять экспрессию IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α и металлопротеиназ. IL-10 блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует активность макрофагов, одновременно этот противовоспалительный эффект снижает В-клеточной пролиферацией и усилением экспрессии молекул комплекса гистосовместимости II класса [12,15-17,20].

Функционирование цитокиновой сети при СД определяется взаимодействием между двумя его звеньями: провоспалительными и противовоспалительными. После адгезии моноцитов/макрофагов в эндотелии клубочков выделяются хемокины и провоспалительные цитокины как IL-6 и TNF-α [11,16,18,21,22]. Провоспалительные цитокины участвуют в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и макрофагов в воспалительные и повреждённые участки почечной эпителии, тем самым активизируют воспалительные реакции. Понижение противовоспалительных цитокинов как IL-10 играет важную роль в активации воспалительного процесса [16].

Активация провоспалительных цитокинов у больных с ДН тесно связана с эндотелиальными поражениями почечных каналов, определяемыми повышенной концентрацией в крови креатинина и мочевины.

Заключение. IL-6, IL-8 и TNF-α принимают непосредственное участие в развитии и прогрессировании ХПН и обладают диагностическими свойствами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор не получал гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 01.09.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова Г.И., Гасанова Ш.И., Ниязова Н.К. и др. Уровень секреции некоторых эндогенных пептидов и отдельных цитокинов при сахарном диабете // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95. №5. С.646-649.
2. Алымбаев Ш.Э., Терехова О.И. Активность медиаторов воспаления при сахарном диабете и диабетической нефропатии у детей // Проблемы науки и образования. 2017. №10. С.106-108.
3. Андреева Л.С., Хамнуева А.Ю., Шагун О.В. Роль цитокинов в патогенезе сахарного диабета // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. №1. С.5-7.
4. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Роль дисфункций клубочковых клеток в развитии диабетической нефропатии // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 52. №4. С.45-49.
5. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Провоспалительные цитокины в патогенезе, диагностике и лечении диабетической нефропатии // Клиническая нефрология. 2010. №6. С.29-33.
6. Газизова Г.Р. Роль воспалительных цитокинов при диабетической нефропатии у беременных с сахарным диабетом 1-го типа // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. №1. С.105-109.
7. Князев Ю.А., Вахрушева Л.Л., Сергеев Н.А. и др. Значение определения гликолизированного гемоглобина и лактата плазмы для характеристики состояния детей и подростков, больных сахарным диабетом // Педиатрия. 1987. №9. С.62-64.
8. Пчелин И. Ю., Шишкин А.Н., Лантева О.А. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии // Нефрология. 2011. Т. 15. №4. С.21-26.
9. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. №1. С.81-88.
10. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., et al. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016. Vol. 27. P.1123-1128.
11. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Muros-de-Fuentes M., et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy // J Diab Res. 2015. Vol. 2015. P.948417. DOI: 10.1155/2015/948417.
12. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // World J Diabetes. 2014. Vol. 5. №3. P.393-398. DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.393.
13. Ene C.D., Anghel A.E., Neagu M., Nicolae I. Interleukin 8 and diabetic nephropathy // Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society. 2015. Vol. 7. №4. P.370-374.
14. Fzeigerlova E., Battaglia-Hsu S.F. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives // Cytokine Growth Factor Rev. 2017. Vol. 37. P.57-65.

15. Huang X.R., Kitching A.R., Tipping P.G., Holdsworth S.R. Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury // *J Am Soc Nephrol*. 2000. №11. P.262-269.

16. Lopez-Parra V., Mallavia B., Egido J., Gomez-Guerrero C. Immunoinflammation in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and therapeutic options // Chan JSD. *Diabetic Nephropathy*. InTech, Chapters. 2012. P.127-146.

17. Mu W., Ouyang X., Agarwal A., et al. IL-10 suppresses chemokines, inflammation and fibrosis in a model of chronic renal disease // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P.3651-3660.

18. Navarro-González J.F., Mora-Fernández C., Muros de Fuentes M., GarcíaPérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Nat Rev Nephrol*. 2011. Vol. 7. №6. P.327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.

19. Nazari A., Mashayekhi A.S., Tahmooresi E.F., et al. Is IL-6 increased in type 2 diabetes mellitus patients independent of nephropathic complication? // *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2017. Vol. 5. №2. P.1102-1106.

20. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J Transplant*. 2013. Vol. 3. №4. P.91-98.

21. Sun L., Kanwar Y.S. Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy // *Kidney Int*. 2015. Vol. 88. P.662-665.

22. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Clinical Science*. 2013. Vol. 124. №3. P.139-152.

REFERENCES

1. Azizova G.I., Gasanova S.H.I., Niyazova N.K., et al. The level of secretion of certain endogenous peptides and individual cytokines in diabetes // *Kazanskiy Meditsinskiy zhurnal*. 2014. Vol. 95. №5. P.646-649. (in Russian)
2. Alymbaev Sh.Eh., Terekhova O.I. The activity of inflammatory mediators in diabetes mellitus and diabetic nephropathy in children // *Problemy nauki i obrazovaniya*. 2017. №10. P.106-108. (in Russian)
3. Andreeva L.S., Khamnueva A.Yu., Shagun O.V. The role of cytokines in the pathogenesis of diabetes // *Sibirskij Medicinskiy Zhurnal (Irkutsk)*. 2005. №1. P.5-7. (in Russian)
4. Bondar' I.A., Klimontov V.V. The role of glomerular cell dysfunctions in the development of diabetic nephropathy // *Problemy ehndokrinologii*. 2005. Vol. 52. №4. P.45-49. (in Russian)
5. Bondar' I.A., Klimontov V.V., Simakova A.I. Pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetic nephropathy // *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010. №6. P.29-33. (in Russian)
6. Gazizova G.R. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy in pregnant women with type 1 diabetes // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013. Vol. 94. №1. P.105-109. (in Russian)
7. Knyazev Yu.A., Vakhrusheva L.L., Sergeev N.A., et al. The significance of the determination of glycosylated hemoglobin and plasma lactate for characterizing the condition of children and adolescents with diabetes // *Pediatriya*. 1987. №9. P.62-64. (in Russian)
8. Pchelin I. YU., Shishkin A.N., Lapteva O.A. The role of systemic and local inflammation in the development of diabetic nephropathy // *Nefrologiya*. 2011. Vol. 15. №4. P.21-26. (in Russian)
9. Shestakova M.V., Shamkhalova M.SH., Yarek-Martynova I.YA., et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unsolved problems and treatment prospects // *Sakharный diabet*. 2011. №1. P.81-88. (in Russian)
10. Alwahaibi N., Alissaei H., Al-Kalbani A., et al. Evaluation of interleukin-2, interleukin-8, and tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in hemodialysis and renal transplant patients and healthy controls // *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016. Vol. 27. P.1123-1128.
11. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Muros-de-Fuentes M., et al. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy // *J Diab Res*. 2015. Vol. 2015. P.948417. DOI: 10.1155/2015/948417.
12. Duran-Salgado M.B., Rubio-Guerra A.F. Diabetic nephropathy and inflammation // *World J Diabetes*. 2014. Vol. 5. №3. P.393-398. DOI: 10.4239/wjd.v5.i3.393.
13. Ene C.D., Anghel A.E., Neagu M., Nicolae I. Interleukin 8 and diabetic nephropathy // *Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society*. 2015. Vol. 7. №4. P.370-374.
14. Fzeigerlova E., Battaglia-Hsu S.F. IL-6 signaling in diabetic nephropathy: From pathophysiology to therapeutic perspectives // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017. Vol. 37. P.57-65.
15. Huang X.R., Kitching A.R., Tipping P.G., Holdsworth S.R. Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury // *J Am Soc Nephrol*. 2000. №11. P.262-269.
16. Lopez-Parra V., Mallavia B., Egido J., Gomez-Guerrero C. Immunoinflammation in diabetic nephropathy: Molecular mechanisms and therapeutic options // Chan JSD. *Diabetic Nephropathy*. InTech, Chapters. 2012. P.127-146.
17. Mu W., Ouyang X., Agarwal A., et al. IL-10 suppresses chemokines, inflammation and fibrosis in a model of chronic renal disease // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16. P.3651-3660.
18. Navarro-González J.F., Mora-Fernández C., Muros de Fuentes M., GarcíaPérez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Nat Rev Nephrol*. 2011. Vol. 7. №6. P.327-340. DOI: 10.1038/nrneph.2011.51.
19. Nazari A., Mashayekhi A.S., Tahmooresi E.F., et al. Is IL-6 increased in type 2 diabetes mellitus patients independent of nephropathic complication? // *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2017. Vol. 5. №2. P.1102-1106.
20. Sinuani I., Beberashvili I., Averbukh Z., Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease // *World J Transplant*. 2013. Vol. 3. №4. P.91-98.
21. Sun L., Kanwar Y.S. Relevance of TNF- α in the context of other inflammatory cytokines in the progression of diabetic nephropathy // *Kidney Int*. 2015. Vol. 88. P.662-665.
22. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Clinical Science*. 2013. Vol. 124. №3. P.139-152.

Информация об авторах:

Латифова Нурана Фазил кызы – аспирант кафедры биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23, e-mail: latifovanurana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2501-4858

Information about authors:

Latifova Nurana Fazil – Azerbaijan Medical University, Department of Biochemistry, postgraduate student, Azerbaijan, Baku, Bakikhanov str., 23, e-mail: latifovanurana@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2501-4858

**ФИЗИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЛИЗКОФОКУСНОЙ РЕНТГЕНОТЕРАПИИ
РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ I, II СТАДИИ**Галченко Л.И.^{1,2}, Галченко В.М.¹, Платонов В.К.^{2,3}, Бухарова К.А.²¹Иркутский государственный медицинский университет; ²ГБУЗ Областной онкологический диспансер;
³ФГБУН Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН**Резюме.**

Цель исследования: определение эффективности близкофокусной рентгенотерапии рака нижней губы на I, II стадии с учетом применения профилактических мероприятий по предупреждению лучевых повреждений.

Материалы и методы. Обследованы 97 пациентов, которые в 2012-2016 годах получали лучевое лечение по поводу рака нижней губы I, II стадии. Проводилась профилактика лучевых повреждений (коррекция диеты, санация заболеваний полости рта, а также полоскание и нанесение гидрогелей после сеансов лучевой терапии). В лучевом периоде лечение первичного очага всем больным проводилось на близкофокусном рентгенотерапевтическом аппарате «Рентген ТА-02» одним прямым полем с отступом на 1 сантиметр от видимых или пальпируемых границ опухоли. На поверхности разовая доза излучения составляла 5 Гр, суммарная до 80 Гр, режим облучения ежедневный, 5 раз в неделю.

Результаты. Определена у 97 пациентов эффективность близкофокусной рентгенотерапии рака нижней губы I, II стадии с учетом применения профилактических мероприятий по предупреждению местных лучевых повреждений. По гистологическому строению чаще встречался плоскоклеточный ороговевающий рак, в 3,5% случаев — плоскоклеточный неороговевающий рак. Одинаково часто (34,2%) опухоль находилась в наружной зоне красной каймы по обе стороны от средней линии, поражение центрального отдела губы у 28,7%, поражения всей губы у 2,9%. С рецидивом заболевания обратились 2 (2%) пациента.

Заключение. Тщательная подготовка больного к облучению, учет объема и глубины залегания патологического очага, критическая оценка параметров пучка излучения, а также использование экранирующих приспособлений при проведении рентгенотерапии и применение профилактических мероприятий в лучевой и послучевой периоды способствовали снижению продолжительности и выраженности местных лучевых повреждений.

Ключевые слова: близкофокусная рентгенотерапия; рак нижней губы; лучевые осложнения; защита от лучевых повреждений.

PHYSICAL AND CLINICAL ASPECTS OF X-RAY THERAPY OF CANCER OF THE LOWER LIP I, II STAGEGalchenko L.I.^{1,2}, Galchenko V.M.¹, Platonov V.K.^{2,3}, Bukharova K.A.²¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Oncological Dispansary;
³Vinogradov's Institute of Geochemistry SB RAS**Summary.**

Aim. In 97 patients, the effectiveness of X-ray radiotherapy of lower lip cancer of the first and second stages was determined taking into account the use of preventive measures to prevent local radiation injuries.

Methods. 97 patients who in 2012-2016 received radiation treatment for cancer of the lower lip of stage I, II were examined. Radiation injuries were prevented (diet correction, sanitation of oral diseases, as well as rinsing and applying hydrogels after radiation therapy sessions). In the radiation period, the treatment of the primary lesion for all patients was carried out on a close-focus X-ray apparatus "X-ray TA-02" in one direct field with an indent of 1 centimeter from the visible or palpable borders of the tumor. On the surface, a single dose of radiation was 5 Gy, the total up to 80 Gy, the daily irradiation mode, 5 times a week.

Result. In 97 patients, the effectiveness of short-focus radiotherapy of lower lip cancer of the first and second stages was determined taking into account the use of preventive measures to prevent local radiation injuries. According to the histological structure, squamous keratinizing cancer was more common, in 3.5% of cases squamous non-keratinizing cancer. Equally often (34.2%), the tumor was located in the outer zone of the red border on both sides of the midline, lesions of the central part of the lip in 28.7% of the lesions of the entire lip in 2.9%. Relapse of the disease was reported by 2 (2%) patients.

Conclusion. Thorough preparation of the patient for irradiation, taking into account the volume and depth of the abnormal focus, a critical assessment of the parameters of the radiation beam, as well as the use of shielding devices during X-ray therapy and the use of preventive measures in the radiation and post-radiation periods, helped to reduce the duration and severity of local radiation injuries.

Key words: superficial radiotherapy; lower lip cancer; radiolesion; equipment.

Среди злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта рак губы занимает первое место [1,2,3]. Рак возникает преимущественно на нижней губе и преимущественно у мужчин. Рак верхней губы наблюдается лишь в 5% раковых поражений губ. На верхней губе чаще возникает базальноклеточный рак кожи. По гистологическому строению рак нижней губы имеет плоскоклеточное ороговевающее строение, редкими случаями являются базальноклеточные раки и саркомы. Развитию рака нижней губы предшествуют предраковые заболевания красной каймы. К их числу относят хронические трещины губы, хронические язвы, плоскую диффузную лейкоплакию, красный плоский лишай, хейлит Манганотти, папилломы с орогошением ограниченный предраковый гиперкератоз. При обнару-

жении предраковых заболеваний необходимо лечение у стоматолога. Предраковое поражение нижней губы целесообразно удалять или облучать с последующим гистологическим исследованием.

Клинически различаются две формы рака губы — папиллярная и язвенная. Рост опухоли довольно медленный, почти всегда сопровождается распадом. В запущенных случаях опухоль переходит с красной каймы на слизистую преддверия полости рта, прорастает толщу губы, мышечный слой, дно полости рта, щеку и может распространяться на нижнюю челюсть.

Метастазы возникают в поднижнечелюстных, реке подбородочных, затем в поверхностных и глубоких лимфатических узлах шеи. Метастазы в регионарных лимфатических узлах составляют по данным различ-

ных авторов [2,3] от 3,5 до 13,3%. При I, II стадиях они составляют 1,9-3,2%, при 3 стадии их число может достигать до 38%.

Могут быть метастатические поражения не увеличенных регионарных лимфоузлов. Имеются различные точки зрения на целесообразность профилактического удаления или облучения узлов при раке красной каймы нижней губы. Метастазы в лимфоузлы при раке нижней губы характеризуются высокой радиорезистентностью. При увеличении лимфоузлов при клинически явных метастазах, по общему мнению, необходимо удаление лимфоузлов [2,3].

Большинство онкологов при раке нижней губы I, II стадии не проводят удаления регионарных лимфатических узлов. При III стадии после лучевой терапии первичного очага, некоторые онкологи проводят хирургическое удаление регионарных метастазов. При возможности систематического наблюдения за больным удаление лимфоузлов не обязательно.

Основным методом лечения рака нижней губы является лучевая терапия. Широкое применение нашла близкофокусная рентгенотерапия [1,2,3,4,5,6]. На аппаратах для близкофокусной рентгенотерапии при напряжении генерирования от 10 до 100 кВ возможно в широких пределах менять проникающую способность излучения в зависимости от распространенности патологического процесса. При близкофокусной рентгенотерапии максимальное поглощение излучения происходит в первых миллиметрах кожи [4]. Дозовые кривые с желаемым падением дозы излучения в глубине тканей можно получить путем варьирования качества излучения за счет изменений напряжения генерирования, фильтрации рабочего пучка излучения, кожно-фокусного расстояния. В лечебной практике используются 3 варианта рабочих пучков излучения, предложенные Шаулем (Chaul). Кривая распределения характеризуется слоем половинной дозы (СПД). Слой СПД для его 1-й дозой кривой равен 3,5 мм ткани, для 2-й – 9 мм ткани, для 3-й – 12 мм ткани.

Европейским обществом брахитерапии при Европейском обществе терапевтической радиологии и онкологии в 2009 г. сформированы клинические рекомендации при лечении рака нижней губы, в которых рекомендованы дозы низкодозной/импульсной брахитерапии в 60-65 Гр для T1, 65-70 Гр для T2, 70-75 Гр и даже выше для T3 стадий опухолевого поражения [5]. Метод удобен и прост, обеспечивает хороший косметический и функциональный эффект.

При раке нижней губы прогноз благоприятный; он тем лучше, чем точнее поставлен диагноз и ранее начато лечение.

Цель исследования: определение эффективности близкофокусной рентгенотерапии рака нижней губы на I, II стадии с учетом применения профилактических мероприятий по предупреждению лучевых повреждений.

Материалы и методы

За 2012-2016 годы в Иркутском областном онкологическом диспансере лучевое лечение по поводу рака нижней губы I, II стадии получили 97 больных, из них у 74 была I стадия, у 23 – II. С рецидивом заболевания обратились 2 больных. У одного рецидив наблюдался через год после проведения лучевого лечения, у другого – через полгода после хирургического удаления опухоли. Из заболевших в большинстве были мужчины (89) и только 8 женщин, то есть на долю женщин пришлось 8,2% случаев заболевания. По возрасту 61,5% больных были старше 50 лет, а 38,5% заболевших приходилось на возрастную группу 60-70 лет. Среди заболевших 76 человек были курильщиками. У 23 больных раку губы предшествовали хронические заболевания губы, такие как бородавчатая форма дискератоза, лейкоплакии, длительно незаживающие трещины и хронические язвы губы, папилломы с ороговением, хейлит Манганотти. У

некоторых больных были кариозные зубы, больные десны, неудачные зубные протезы, то есть, у большинства больных имелись факторы, предрасполагающие к развитию предраковых изменений красной каймы губы.

Давность заболевания нижней губы варьировалась в широких пределах – от нескольких месяцев до 4-5 лет. Обращаемость больных за врачебной помощью в течение 6 месяцев после первых клинических проявлений заболевания составило 32,4% и в течение первого года – 56,2%.

Диагностика заболевания складывалась из сбора анамнеза, осмотра и пальцевого исследования губы, щечно-десневого кармана, оболочки альвеолярных отростков челюсти, пальпации подчелюстной области и шеи с обеих сторон. При наличии увеличенных лимфоузлов производилась их пункционная биопсия. Параллельно назначалось ультразвуковое обследование губы, шеи, органов брюшной полости, рентгеновское исследование нижней челюсти, легких. При цитологическом методе выполнялся мазок-отпечаток с раневой поверхности нижней челюсти опухоли. Для гистологического исследования брался участок опухоли на границе со здоровой тканью. Выявлялись сопутствующие патологии, препятствующие лечению рака губы.

По гистологическому строению чаще встречался плоскоклеточный ороговевающий рак, в 3,5% случаев – плоскоклеточный неороговевающий рак. Одинаково часто (34,2%) опухоль находилась в наружной зоне красной каймы по обе стороны от средней линии, поражение центрального отдела губы – у 28,7%, поражения всей губы – у 2,9%.

У больных не было выявлено метастазов в лимфоузлах. Профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводилось при I, II стадиях.

В предлучевой период для профилактики лучевых повреждений слизистой оболочки губы и воспалительных процессов больным проводилась санация полости рта. Осуществлялось пломбирование или удаление кариозных зубов, снятие металлических коронок, попадающих в зону облучения. При наличии сопутствующих воспалительных процессов применялись антибиотики широкого спектра действия. Больные предупреждались о необходимости защиты облученной поверхности от раздражающих факторов – острой пищи, спиртных напитков, курения.

В лучевом периоде лечение первичного очага всем больным проводилось на близкофокусном рентгенотерапевтическом аппарате «Рентген ТА-02» одним прямым полем с отступом на 1 сантиметр от видимых или пальпируемых границ опухоли. На поверхности разовая доза излучения составляла 5 Гр, суммарная до 80 Гр, режим облучения ежедневный, 5 раз в неделю. Дозные кривые 1 и 2 использовались при больших поверхностных поражениях, 3-я дозная кривая применялась в случаях небольших поверхностных образований, распространенных по поверхности и глубине. Режим работы аппарата выбирался достаточным для контроля дозы в опухоли и минимизации лучевого воздействия на альвеолярный край нижней челюсти. Для снижения тяжести лучевых реакций во время облучения использовался марлевый валик с пластинкой из просвинцованной резины внутри, помещающий между губой и десной, который смещал губу кпереди.

Больным назначали полоскание полости рта теплым раствором фурацилина или соды после каждого приема пищи. Для профилактики лучевых реакций на губе применяли гидрогелевую композицию «Колетекс-гель-ДНК-Л» или биодеградируемый гидрогель «Аргакол» после каждого сеанса лучевой терапии. В период выраженной экссудативной реакции больным применяли повязку с синтомициновой эмульсией. Такая процедура способствует снижению степени выраженности лучевых реакций, то есть минимизирует лучевые осложнения.

Результаты и обсуждение

После лучевого лечения местные лучевые реакции были в виде сухого и влажного эпидермита в конце или через 1-2 недели после окончания лучевой терапии. Эпителизация, как правило, заканчивалась в течение 4-6 недель. Косметический эффект у подавляющего большинства больных удовлетворительный. Непосредственные результаты лучевого лечения – полное исчезновение опухолей. Рецидивы заболевания в двух случаях: через 9 месяцев и через 1 год. Оба больных после повторного облучения находятся под наблюдением в течение 3 лет.

Рак губы часто возникает на фоне измененной ткани красной каймы нижней губы. Своевременная диагностика, профилактика и лечение предраковых заболеваний проводится у стоматолога. При отсутствии эффекта от медикаментозного лечения целесообразно иссекать очаг поражения или применять лучевую терапию с лечебной целью.

Выраженность местных лучевых повреждений зависит не только от применяемого режима облучения, но и от состояния губы, полости рта до облучения. Необходима в предлучевой период тщательная санация полости рта. Ведение профилактических мероприятий по снижению лучевых повреждений в лучевой и постлучевой периоды значительно улучшает качество жизни больных.

Лучевое лечение должно проводиться по индивидуальному плану с учетом объема и глубины залегания патологического очага, критической оценки параметров рабочего пучка излучения. Применение экранирующих приспособлений при рентгенотерапии рака нижней губы способствует повышению качества жизни больных, снижает продолжительность и выраженность лучевых реакций. Для защиты от лучевого воздействия альвеолярного края нижней челюсти использовался марлевый валик с пластинкой из просвинцованной резины внутри.

Для оценки защитных свойств просвинцованной резины, используемой в клинике для экранирования слизистой полости рта, были проведены экспериментальные исследования с помощью тканезквивалентного фантома и термомолюминесцентных детекторов из LiF, активированного Mg и Ti. Исследования проводились с помощью твердотельного пластинчатого фантома из

полиметилметаакрилата PTW Soft X-Ray Slab Phantom. Фантом предназначен для рентгенотерапевтического оборудования в диапазоне энергий от 7,5 кВ до 100 кВ, а с помощью пластин возможно изменение глубины измерений.

Детекторы помещались на поверхности фантома и за слоем, имитирующими губу различной толщины – 1,0, 1,5 и 2,0 см. Облучение проводили с применением экранирующей пластинки и без нее, после чего проводили отжиг термомолюминесцентных дозиметров.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при использовании экранирующей пластинки значения дозы за губой в 200-300 раз меньше, чем при ее отсутствии и зависит только от толщины губы, то есть при использовании экранирующих средств доза в слизистой оболочке полости рта практически отсутствует.

В целях профилактики развития поздних лучевых поражений больные предупреждались о необходимости защиты облученной поверхности от механических раздражителей, ветра, инсоляций. Больным рекомендуется отказаться от курения, учитывая, что при продолжении курения после окончания лучевой терапии часто (до 40%) у больных вновь развивается злокачественная опухоль в тканях, имеющих контакт с продуктами курения.

Заключение.

Наблюдение в динамике предусматривает контрольное обследование в течение первого года каждые 1-3 месяца. В течение второго года обследования проводятся каждые 4-6 месяцев, в последующем – каждые 6-12 месяцев.

Близкофокусная рентгенотерапия остается одним из ведущих методов лечения рака нижней губы I, II стадии.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 22.08.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов С.А., Окунцев Д.В., Иванова О.В. Результаты лучевого лечения первичного неместатического рака нижней губы // Проблемы здоровья и экологии. 2011. Т. 27. №1. С.130-136.
2. Клиническая рентгенодиагностика (руководство). Т. 5. Лучевая терапия опухолевых и неопухолевых заболеваний / Ред. Г.А. Зедгендзе. М.: Медицина, 1985. 496 с.
3. Линденбратен Л.Д., Королюк И.П. Медицинская радиология (основы лучевой диагностики и терапии). 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000. 667 с.

4. Рудерман А.И. Близкофокусная рентгенотерапия. М.: Медицина, 1968. 234 с.
5. Терапевтическая радиология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с.
6. Шевченко Е.В., Галченко Л.И., Смолин С.А. Оценка лучевой нагрузки на слизистую полости рта при рентгенотерапии рака нижней губы с использованием средств индивидуальной защиты // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39. №5. С.119-124. DOI: 10.15372/SSMJ20190514.

REFERENCES

1. Ivanov S.A., Okuntsev D.V., Ivanova O.V. Results of radiation therapy of primary non-metastatic lower lip cancer // Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues. 2011. Vol. 27. №1. P.130-136. (in Russian)
2. Clinical X-ray radiology (manual). Vol. 5. Radiation therapy of tumor and non-tumor diseases / Ed. G.A. Zedgenidze. Moscow: Meditsina, 1985. 496 p. (in Russian)
3. Lindenbraten L.D., Korolyuk I.P. Medical radiology (fundamentals of radiation diagnosis and therapy). Second edition, revised and updated. Moscow: Meditsina, 2000. 667 p. (in Russian)

4. Ruderman A.I. Near-focus radiotherapy. Moscow: Meditsina, 1968. 234 p. (in Russian)
5. Therapeutic radiology: a national guide / Eds. A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p. (in Russian)
6. Shevchenko E.V., Galchenko L.I., Smolin S.A. Estimation of radiation exposure to the oral mucosa during superficial radiotherapy of cancer of the lower lip using personal protective equipment. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2019. Vol. 39. №5. P.119-124. (in Russian). DOI: 10.15372/SSMJ20190514.

Информация об авторах:

Галченко Людмила Иннокентьевна – к.м.н., ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, врач-радиолог ГБУЗ ООД (г. Иркутск), SPIN-код: 1121-5825; Галченко Валентина Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, SPIN-код: 7773-1764; Платонов Виталий Константинович – медицинский физик отделения радиотерапии ГБУЗ ООД (г. Иркутск), e-mail: platonvitalis@gmail.com; Бухарова Кристина Андреевна – медицинский физик отделения радиотерапии ГБУЗ ООД (г. Иркутск), e-mail: Chris_8@mail.ru

Information About the Authors:

Galchenko L.I. – MD, PhD (Medicine), assistant of the Department of Oncology and Radiotherapy, Irkutsk State Medical University, radiologist of radiology department, Irkutsk Regional Oncological Dispansary, SPIN-code: 1121-5825; Galchenko V.M. – MD, PhD (Medicine), assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, Irkutsk State Medical University, SPIN-code: 7773-1764; Platonov V.K. – medical physicist of radiology department Irkutsk Regional Oncological Dispansary, platonvitalis@gmail.com; Bukharova K.A. – medical physicist of radiology department, Irkutsk Regional Oncological Dispansary, Irkutsk, e-mail: Chris_8@mail.ru.

ЗДОРОВЬЕ. ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЗАМОРИЦКОВА О.М., СЛЕПЦОВА С.С., ГОГОЛЕВ Н.М. – 2019
УДК:616.9:616.36-002.1:616.36-002.2

DOI: 10.34673/ismu.2019.64.57.010

ОКАЗАНИЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Заморицкова О.М., Слепцова С.С., Гоголев Н.М.

(Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия)

Резюме.

Актуальность данной проблемы обусловлена высокой распространенностью парентеральных гепатитов в республике и большим числом отдаленных осложнений, таких как цирроз и первичный рак печени. Трансплантация печени (ТП) в настоящее время является единственным методом лечения при терминальных стадиях цирроза печени различной этиологии.

Цель исследования: провести сравнительную оценку клинико-лабораторных показателей работы печени после проведения трансплантации печени пациентам с хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы: в работе использованы общеклинические, биохимические, серологические методы и молекулярно-биологические исследования для выявления маркеров вирусных гепатитов, а также выписные эпикризы пациентов. Обработка данных проведена с использованием критериев описательной статистики и графического метода сравнительного анализа с помощью программы MS Excel 2010.

Результаты. Трансплантация печени была проведена 60 больным с хроническими вирусными гепатитами В, С, D с исходом в цирроз печени (81,6%) и первичный рак печени (18,4%). Основным показанием к пересадке печени явились исходы хронической HBV/HDV-инфекции – 81,7%. Средний возраст прооперированных лиц составил 44,5 лет, преобладали лица коренной национальности – 88,3%. Общая летальность после операции составила 11,6%. Наряду с иммуносупрессивной терапией, все прооперированные лица получали этиотропную терапию HBV/HDV и HCV-инфекций. Проведение противовирусной терапии лицам с хроническим гепатитом С (ХГС) после ТП позволило достичь устойчивого вирусного ответа у 8-х пациентов с ХГС, что позволило увеличить качество жизни и сроки выживаемости реципиентов. При гепатите В и D в 100% назначалась этиотропная терапия аналогами нуклеоз(т)идов. У всех больных с хроническими вирусными поражениями печени, прошедших пересадку печени, в течение 1 года после операции отмечалось улучшение клинико-лабораторных показателей с сохранением положительной динамики в последующем.

Заключение. Прогрессирующее течение хронических вирусных гепатитов с формированием неблагоприятных исходов (цирроз, рак) является показанием к трансплантации печени. Среди лиц, перенесших трансплантацию печени из Республики Саха (Якутия), у 96,6% реципиентов наблюдалось значительное улучшение общего самочувствия и клинико-лабораторных показателей. С учетом неблагоприятной эпидемиологической ситуации по хроническим вирусным гепатитам в Республике Саха (Якутия) необходимо усиление мероприятий по профилактике развития цирроза и рака печени у лиц с HCV, HBV и HDV-инфекцией.

Ключевые слова: вирусы гепатитов В, С и D; хронический вирусный гепатит; цирроз печени; гепатоцеллюлярная карцинома; трансплантация печени; противовирусная терапия.

HIGH TECHNOLOGICAL MEDICAL CARE FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Gogolev N.M.
(North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia)

Summary.

The prevalence of parenteral hepatitis is increased in the Republic of Sakha (Yakutia) and a large number of long-term complications, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, are relevant on this issue. Liver transplantation is currently the only treatment for end-stage liver cirrhosis with etiology of the liver.

Aim: to conduct a comparative assessment of clinical and laboratory indicators of liver function after liver transplantation in patients with chronic viral hepatitis in the Republic.

Methods. This was experimentally investigated by general clinical, biochemical, serological methods. Molecular biological studies were used in the work to identify markers of viral hepatitis, as well as discharge epicrisis of patients. Data processing was conducted by descriptive statistics criteria and a graphical method of comparative analysis by MS Excel 2010.

Results. Liver transplantation was performed in 60 patients with chronic viral hepatitis B, C, D with an outcome in liver cirrhosis (81.6%) and primary liver cancer (18.4%). The main indication was the outcome of chronic HBV / HDV infection (81.7%) for a liver transplant. The average age of the operated persons was 44.5 years, where indigenous people predominated (88.3%). The total mortality was 11.6% after surgery. Along with immunosuppressive therapy, all operated individuals received etiotropic therapy for HBV / HDV and HCV infections. Conducting antiviral therapy allowed achieving a stable viral response in 8 patients for people with chronic hepatitis C after liver transplantation, which increased the quality of life and survival time of recipients. Etiotropic therapy was prescribed in hepatitis B and D with nucleosic analogues. An improvement in clinical and laboratory parameters was noted in all patients with chronic viral liver lesions who underwent a liver transplant within 1 year after the operation, while maintaining positive dynamics in the future.

Conclusion. The progressive course of chronic viral hepatitis with the formation of adverse outcomes (cirrhosis, cancer) is an indicator for liver transplantation. Among people who underwent liver transplantation from the Republic of Sakha (Yakutia), 96.6% of recipients showed a significant improvement in their general well-being and clinical and laboratory parameters. Taking in account the unfavorable epidemiological situation of chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia), it is necessary to strengthen measures to prevent the development of cirrhosis and liver cancer in people with HCV, HBV and HDV infection.

Key words: hepatitis B, C and D viruses; chronic viral hepatitis; cirrhosis; hepatocellular carcinoma; liver transplantation; antiviral therapy.

Введение

Актуальность проблемы парентеральных вирусных гепатитов в Республике Саха (Якутия) (РС (Я)), как и в целом по Российской Федерации (РФ), определяется, широким распространением хронических форм и их значимой ролью в формировании неблагоприятных исходов (цирроз печени и первичный рак печени), а также увеличивающейся частотой регистрации среди лиц молодого возраста [1,2,5,6]. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в РС (Я) значительно превышает аналогичные показатели по РФ, так заболеваемость с впервые установленными хроническими вирусными гепатитами за 2018 год в РС (Я) составила 75,9 на 100 тыс. населения, по РФ этот показатель – 42,1 на 100 тыс. населения. На сегодняшний день, пересадка печени является единственным радикальным методом лечения при развитии необратимых прогрессирующих поражений печени, в отсутствие других альтернативных методов лечения [3].

Материалы и методы

Изучены 60 историй болезни пациентов с хроническими вирусными гепатитами из РС (Я), прошедших оперативное лечение в период с 2011 по 2019 г. В работе использованы общеклинические, биохимические, серологические методы и молекулярно-биологические исследования для выявления маркеров вирусных гепатитов, а также выписные эпикризы пациентов, которым проведена трансплантация печени (ТП) в ГНЦ РВ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна (Москва), ГБУ РС (Я) «Республиканская больница НЦМ-№1» (Якутск), в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва), ФНЦТ и ИО им. В.И. Шумакова (Москва), в ГБУЗ НСО ГНОВБ (Новосибирск).

Обработка данных проведена с использованием критериев описательной статистики и графического метода сравнительного анализа с помощью программы MS Excel 2010.

Результаты и обсуждение

По данным регистра хронических вирусных гепатитов в РС (Я) за 2019 год состояло на учете 14681 человек с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), без учета вирусносителей гепатита В (177 чел.), из них с хро-

ническим гепатитом В (ХГВ) – 6275, хроническим гепатитом С (ХГС – 6732, хроническим гепатитом D (ХГД – 1087, микст гепатитом (В, С, D) – 587 человек.

В структуре хронических вирусных гепатитов преобладали больные с ХГС – 45,8% случаев, на втором месте – лица с ХГВ – 42,7%, удельный вес ХГД и микст-гепатитов составил 7,4% и 3,9%, соответственно. Продолжает оставаться напряженной ситуация по циррозам и раку печени, которые встречаются чаще у лиц трудоспособного возраста, средний возраст этих больных составил 48,7 лет. В этиологии цирроза печени основной удельный вес принадлежит ХГС – 40,8% и ХГД 38,4%, что подтверждает высокую циррозогенность этих вирусов. Наибольшая частота развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) наблюдалась также при HCV-инфекции – 52,3%, при HBV и HDV – в 14,1% и 28,5%, соответственно.

Ежегодная смертность от исходов хронических вирусных гепатитов в течение последних 10 лет колеблется от 79 до 120 случаев в год, 25,5% случаев летальных исходов происходит по причине тяжелых осложнений гепатита D.

В период с 2011 по 2019 год проведено 60 трансплантаций печени пациентам с хроническими вирусными гепатитами В, С и D, в 81,6% случаев при циррозе печени и в 18,4% при ГЦК, из них в г. Якутске выполнено 15 операций.

Возраст оперированных составлял от 24 до 68 лет, средний возраст – 44,5 года, при этом доля лиц до 35 лет составила 29,3%, от 36 до 59 лет – 63,7%, старше 60 лет – 6,8%. Лиц мужского пола было – 53,4%, женского

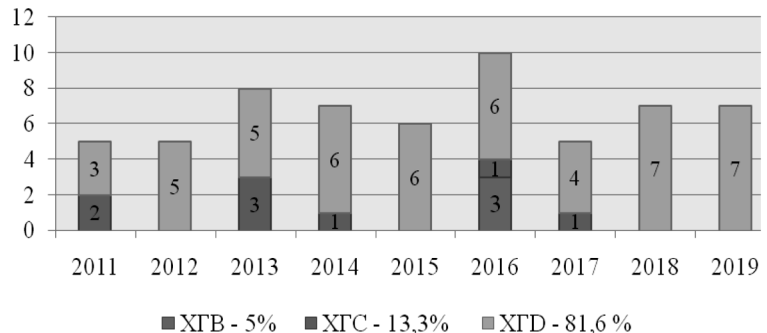


Рис. 1. Распределение пациентов с ХВГ после трансплантации печени по этиологии в абс.ч. (n=60)

– 46,6%. Основную долю пациентов с пересадкой печени составили лица коренной национальности – 88,3% жители города – 60%. Основной причиной, приведшей к трансплантации печени, явилась HBV/HDV-инфекция – 81,6% (рис. 1).

Среди лиц с циррозом печени у 89% оценка состояния по шкале MELD колебалась от 8 до 25 баллов (медиана – 12), по шкале *Child-Turcotte-Pugh* класс В был в 42,5% случаев, класс С – у 57,4%. У 11% трансплантированных ХВГ был с исходом в гепатоцеллюлярную карциному (HDV-этиологии у 54,5%, HCV-этиологии у 27,3%, HBV-этиологии у 18,2% пациентов). Варикозное расширение вен пищевода I-II степени наблюдалось в 77,5% случаев, III-IV степени – в 22,4% случаев, после лигирования вен пищевода прооперировано было 21% из общей группы. Асцит I степени наблюдался в 55,1% случаев, II степени – в 25,8%, анасарка регистрировалась у 15,5% пациентов. У всех больных наблюдалась тромбоцитопения тяжелой степени и панцитопения в 36,2% случаев.

II (А) группа крови наблюдалась у 35,2% реципиентов, I(0) группа крови – у 29,4%, III (В) группа крови – у 27,4%, IV(AB) группа крови – у 5,8%, все пациенты имели положительный резус фактор Rh(+). Перед операцией реципиенты обследовались по алгоритму, утвержденному Минздравом РС (Я). Это проведение лабораторных (общие анализы крови и мочи, развернутые биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, серологические и вирусологические исследования) и инструментальных (ЭКГ, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография с исследованием вариантной анатомии сосудов печени, эзофагогастроуденоскопия) исследований. Подготовка к трансплантации включала также нутритивную поддержку, коррекцию белкового и водно-электролитного статуса, санацию очагов инфекции по показаниям, при отсутствии противопоказаний проводилась противовирусная терапия хронического гепатита.

Из 60 случаев оперативных вмешательств, родственная трансплантация печени была проведена в 90% случаев. Кадаверная трансплантация проведена у 6 пациентов, из них 4-м пациентам операцию провели в г. Якутске.

В настоящее время на диспансерном наблюдении в поликлиниках по месту жительства в РС (Я) состоит 53 человека. Общая летальность составила 11,6%, из них 4 больных умерли в раннем послеоперационном периоде и 3 пациента в течение первого года после операции.

В первый год почти 60% смертей и потерь трансплантата приходятся на инфекции, интра- и ранние послеоперационные хирургические осложнения, тогда как в дальнейшем в списке причин лидируют злокачественные опухоли *de novo* и сердечно-сосудистые заболевания [10]. Причиной смерти в раннем послеоперационном периоде стали в 50% случаев дисфункция трансплантата, в 25% кровотечение из селезеночной вены, в 25% сепсис.

Родственная трансплантация печени в 77% случаев проведена от лица одного пола (от дочери к матери, от сына к отцу, от брата к брату, от сестры к сестре, от родного дяди племяннику) и в 23% случаев от противоположного пола (от сына к матери, от брата к сестре, от родного дяди племяннице).

Значительное расширение показаний к ТП привело к росту спроса на органы, пригодные для трансплантации, и вследствие этого к резкому их дефициту. Поэтому одна из основных задач трансплантологии сегодня – увеличение донорского фонда, чтобы свести к минимуму смертность пациентов, находящихся в листе ожидания [8]. В условиях значительного «дефицита» до-

норских органов в трансплантологии, родственная пересадка печени является перспективным направлением в этой отрасли [3,4]. Возможность родственной трансплантации сможет существенным образом расширить пул донорских органов. Трансплантация печени от живого родственного донора значительно сокращает время пребывания реципиента в Листе ожидания (ЛО) и может снижать риск реинфицирования при трансплантации печени от лица, имеющего высокий уровень анти-НВс.

В течение 1 года после операции отмечается положительная динамика лабораторных показателей по сравнению с исходными показателями до ТП (табл. 1).

Таблица 1
Лабораторные показатели до и после ТП у реципиентов (n=56)

Лабораторные показатели	Средние значения до операции	Средние значения после операции	p
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,86	4,07	>0,05
Гемоглобин, г/л	103,7	131,3	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	69,0	199,10	<0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	3,50	4,96	>0,05
Общий белок, г/л	58,4	67,4	>0,05
Альбумин, г/л	22,1	39,3	>0,05
АЛТ, Ед/л	100,43	57,82	<0,05
АСТ, Ед/л	119,51	42,85	<0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	214,91	133,89	<0,05
Общий билирубин, ммоль/л	73,50	15,21	<0,05
Протромбиновый индекс, %	59,6	91,6	>0,05
Альфа-фетопротеин, нг/мл	111,80	4,44	<0,05

Изменение уровня тромбоцитов, АСТ, АЛТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы и альфа-фетопротеина являются статистически значимыми.

Во многих исследованиях используются разные модели подсчета именно уровня тромбоцитов и основных биохимических показателей в качестве предикторов выживаемости 1 года после трансплантации печени. Так, проведенном в проспективном исследовании 120 реципиентов, низкий уровень тромбоцитов <30 г/л после ТП стал предиктором основных послеоперационных осложнений и ранней послеоперационной летальности [14]. В проспективном исследовании 257 пациентов после ТП количество тромбоцитов <60 г/л в первую посттрансплантационную неделю стал независимым предиктором тяжелых осложнений и ранней выживаемости пациента [13]. Однако в обоих исследованиях эти прогностические значения стали не достоверны у пациентов, переживших более 90 дней после операции. И наоборот, при ретроспективном анализе 61 реципиентов количество тромбоцитов до 14-ого дня послеоперационного периода был предиктором 1-и 5-летней выживаемости [12]. Польские ученые в своем исследовании с 450 пациентами после ТП, использовали математическую модель с индикаторами для прогноза смертности: статистическое значение АСТ, значение изменчивости уровня тромбоцитов и значение тенденции уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Добавление значения изменчивости и значения по тенденции увеличивает прогнозирующую точность в моделировании выживаемости пациентов в первый год после ТП [11].

При исследовании спектра маркеров вирусных гепатитов у лиц с ГВ после пересадки печени НВсAg обнаружен в 39,6% случаев, антитела анти-НВсCore суммарные в 34,4% случаев, анти-НВсIgM в 1,7%. При гепатите D анти-HDVlgG обнаружены у 13,7% и при гепатите С анти-HCVlgG у 13,7% в отдаленном послеоперационном периоде.

Основной проблемой у больных с ХВГ после операции является наличие репликативной активности вирусов, что может приводить к реинфицированию трансплантата, поэтому все пациенты после ТП получают помимо иммуносупрессивной, противовирусную терапию.

До применения в лечении аналогов нуклеоз(т)идов, возврат HBV-инфекции после трансплантации печени

был серьезной проблемой [10]. Всем пациентам с ХГВ, находящимся на Листе ожидания, и после ТП рекомендуется терапия аналогами нуклеоз(т)идов [9]. Это лечение преследует две цели, во-первых, улучшить функцию печени и, во-вторых, снизить риск рецидива HBV после ТП, поскольку уровень репродукции его во время ТП коррелирует с риском рецидива инфекции [7]. У 13,7% пациентов с ХГД на фоне проводимой ПВТ после трансплантата печени возникло реинфицирование трансплантата HBV/HDV-инфекцией, которое подтверждается выявлением HBsAg и анти-HDV при проведении иммуноферментного анализа.

Противовирусная терапия при ХГС после операции проводилась пегилированными интерферонами с рибавирином у 2 пациентов и у 6 противовирусными препаратами прямого противовирусного действия. У 8 пациентов с HCV-инфекцией в 87,5% диагностирован генотип 1b, в 12,5% случаев обнаружен генотип 3a/v. В 100% до операции отмечалась репликация HCV, вирусная нагрузка колебалась от 66000 до 7161000 МЕ/мл. Противовирусную терапию получали до пересадки печени 5 пациентов, в 62,5% случаев курс лечения стандартной двойной терапией пегилированными интерферонами с рибавирином оказался безуспешным. После пересадки печени все пациенты получили курс без интерфероновой противовирусной терапии с достижением 100% устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Заключение. Хронические вирусные гепатиты при развитии тяжелых необратимых осложнений, таких как цирроз и гепатокарцинома, являются абсолютным показанием для проведения высокотехнологичной медицинской помощи этим пациентам – трансплантации печени. Родственная пересадка значительно сокращает время ожидания в оперативном лечении повыша-

ет выживаемость лиц с декомпенсацией печеночной функции. Высокая частота встречаемости гепатита D в республике подтверждается тем, что среди лиц, перенесших трансплантацию печени из Республики, 81,6% имели тяжелое течение HBV/HDV-инфекции. У 93,3% реципиентов, независимо от основного заболевания, наблюдалось значительное улучшение общего самочувствия и клинико-лабораторных показателей.

С учетом неблагополучной эпидемиологической ситуации по хроническим вирусным гепатитам в РС (Я) необходимо усиление мероприятий по профилактике развития цирроза и рака печени у лиц с HCV, HBV и HDV-инфекцией: проведение поствакцинального скрининга HBVсо своевременной ревакцинацией в группах риска, расширение охвата противовирусной терапией лиц с ХВГ. Комплексная диагностика и мониторинг, преемственность действий медицинских и социальных служб дадут реальную возможность снизить в ближайшее время число случаев заболеваемости циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой в регионе.

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.

Материал поступил в редакцию: 10.11.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
2. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко и др. / Под ред. Н.Д. Ющука. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 368 с.
3. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Изд-во Дом "М-Вести", 2005. 536 с.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
5. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М., 2017. 208 с.
6. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени: руководство для врачей / А. Г. Рахманова, А.А. Яковлев, В.А. Кашенко, В.В. Шаройко. СПб.: Спецлит, 2016. 380 с.
7. Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes // Journal of Hepatology. 2013. Vol. 58. №2. P.287-296. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.016
8. Dutkowski P, Linecker M, De Oliveira M.L., et al. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. №2. P.307-323. DOI: 10.1053/j.

- gastro.2014.08.045
9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology.2017. Vol. 67. №2. P.370-398.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation // Journal of Hepatology. 2016. Vol. 64. №2. P.433-485.
11. Jarmulski W, et al. Platelets level variability during the first year after liver transplantation in the risk prediction model for recipients mortality // Annals of Hepatology. 2020. Vol. 19. №2. DOI: 10.1016/j.aohp.2020. 03.004
12. Hayashi H, Takamura H, Ohbatake Y, et al. Postoperative changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count: a simple prognostic predictor for adult-to-adult living donor liver transplantation // Asian journal of surgery. 2018. Vol. 41. №4. P.341-348. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.02.004
13. Lesurtel M, Raptis D.A., Melloul E, et al. Low platelet counts after liver transplantation predict early posttransplant survival: the 60-5 criterion // Liver Transplantation. 2014. Vol. 20. №2. P.147-155. DOI: 10.1002/lt.23759
14. Pamecha V, Mahansaria S.S., Kumar S., et al. Association of thrombocytopenia with outcome following adult living donor liver transplantation // Transplant international. 2016. Vol. 29. №10. P.1126-1135. DOI: 10.1111/tri.12819.

REFERENCES

1. Abdurahmanov D.T. Chronic hepatitis B and D. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 288 p. (in Russian)
2. Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment / N.D. Yushchuk, E.A. Klimova, O.O. Znojko, et al.; ed. N.D. Yushchuk. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 368 p. (in Russian)
3. Ivashkin V.T. Liver and Biliary Diseases: A Guide for Physicians. Moscow: Izdat. Dom "M-Vesti"; 2005. 536 p. (in Russian)
4. Ivashkin V.T., YUshchuk N.D. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C / Ed. V.T. Ivashkina, N.D. Yushchuka. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 144 p. (in Russian)

5. Slepcova S.S. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia). Moscow, 2017. 208 p. (in Russian)
6. Chronic viral hepatitis C and cirrhosis: a guide for doctors / A.G. Rahmanova, A.A. Yakovlev, V.A. Kashchenko, V.V. SHaroyko. St. Petersburg: Speclit, 2016. 380 p. (in Russian)
7. Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes // Journal of Hepatology. 2013. Vol. 58. №2. P.287-296. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.016
8. Dutkowski P, Linecker M, De Oliveira M.L., et al. Challenges

to liver transplantation and strategies to improve outcomes // Gastroenterology. 2015. Vol. 148. №2. P.307-323. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.045

9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection // Journal of Hepatology. 2017. Vol. 67. №2. P.370-398.

10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation // Journal of Hepatology. 2016. Vol. 64. №2. P.433-485.

11. Jarmulski W., et al. Platelets level variability during the first year after liver transplantation in the risk prediction model for recipients mortality // Annals of Hepatology. 2020. Vol. 19. №2. DOI: 10.1016/j.aohp.2020. 03.004

12. Hayashi H., Takamura H., Ohbatake Y., et al. Postoperative changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count: a simple prognostic predictor for adult-to-adult living donor liver transplantation // Asian journal of surgery. 2018. Vol. 41. №4. P.341-348. DOI: 10.1016/j.asjsur.2017.02.004

13. Lesurtel M., Raptis D.A., Mellou E., et al. Low platelet counts after liver transplantation predict early posttransplant survival: the 60-5 criterion // Liver Transplantation. 2014. Vol. 20. №2. P.147-155. DOI: 10.1002/lt.23759

14. Pamecha V., Mahansaria S.S., Kumar S., et al. Association of thrombocytopenia with outcome following adult living donor liver transplantation // Transplant international. 2016. Vol. 29. №10. P.1126-1135. DOI: 10.1111/tri.12819.

Информация об авторах:

Заморщикова Ольга Михайловна (О.М. Zamorchshikova) – аспирант кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ имени М.К. Аммосова, e-mail: olya-botty@mail.ru, SPIN-код: 9387-3286; ORCID: 0000-0002-4962-2447; Слепцова Снежана Спиридоновна (S.S. Sleptsova) – доктор медицинских наук, доцент кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ имени М.К. Аммосова, e-mail: sssleptsova@yandex.ru, 677013, Россия, Якутск, ул. Ойунского, д. 27, каб. 208, ORCID: 0000-0002-0103-4750, SPIN: 2677-0163; Гоголев Николай Михайлович (N.M. Gogolev) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии факультета постдипломного обучения врачей, директор Медицинского института ФГАОУ ВО СВФУ имени М.К. Аммосова, e-mail: gogrcomp@mail.ru, 677013, Россия, Якутск, ул. Ойунского, д. 27, каб. 204, ORCID: 0000-0001-6696-7378, SPIN: 8663-8332.

Information About the Authors:

Zamorchshikova Olga M. – graduate student of the department “Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology” Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, e-mail: olya-botty@mail.ru, SPIN code: 9387-3286; ORCID: 0000-0002-4962-2447; Sleptsova Snezhana S. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Dermatovenereology of the Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, e-mail: sssleptsova@yandex.ru, 677013, Russia, Yakutsk, Oyunskogo str., house 27, room 208, ORCID: 0000-0002-0103-4750, SPIN: 2677-0163; Gogolev Nikolay M. – candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Surgery of the Faculty of Postgraduate Education of Doctors, Director of the Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, e-mail: gogrcomp@mail.ru, 677013, Russia, Yakutsk, Oyunskogo str., house 27, room 204, ORCID: 0000-0001-6696-7378, SPIN: 8663-8332.

© ЗОБНИН Ю.В., НЕМЦЕВА А.А., ТРЕТЬЯКОВ А.Б., ПЕРФИЛЬЕВ Д.В., ДРОГАНОВ М.А. – 2019
УДК 615.099-616-053.2(03)

DOI: 10.34673/ismu.2019.36.86.011

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ В ИРКУТСКЕ В 1999-2018 ГОДАХ

Зобнин Ю.В.¹, Третьяков А.Б.², Немцева А.А.³, Перфильев Д.В.⁴, Дроганов М.А.⁴

(¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия; ²Медико-санитарная часть «Иркутского Авиационно-промышленного объединения», Иркутск, Россия; ³Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница, Иркутск, Россия; ⁴Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Иркутск, Россия)

Резюме.

Актуальность. Острые отравления химической этиологии составляют в настоящее время около 20% так называемых экологических болезней, связанных с воздействием вредных факторов окружающей среды. Они составляют вторую после сердечно-сосудистых заболеваний причину смертности населения в большинстве развитых стран мира.

Цель исследования. Изучение этиологической структуры острых отравлений у взрослых пациентов отделения острых отравлений ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО», изучение этиологической структуры острых отравлений у детей – пациентов отделения острых отравлений ОГАУЗ «Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница», а также этиологической структуры смертельных исходов острых отравлений за двадцать лет.

Материал и методы. Ретроспективное описательное исследование госпитализаций пациентов по поводу отравлений (коды по МКБ – 10 T36-T65) с использованием статистических документов отделения острых отравлений ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО», отделения острых отравлений ОГАУЗ «Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница», ГБУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Иркутской области за 1999-2018 гг.

Результаты. За двадцатилетний период (1999-2018 гг.) в отделение острых отравлений ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО» (Иркутский токсикологический центр) госпитализировано 25434 взрослых пациентов. Количество ежегодно госпитализируемых пациентов снизилось к концу анализируемого периода в 1,8 раза, по сравнению с его началом. Общая больничная летальность составила 3,3%. Она снизилась за изучаемый период в 1,5 раза.

В отделении острых отравлений у детей ОГАУЗ «Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница» (Иркутский детский токсикологический центр) за анализируемый период госпитализировано 10759 детей. Количество ежегодно госпитализируемых пациентов к концу анализируемого периода увеличилось в 1,2 раза, по сравнению с его началом. Общая летальность составила 0,07%.

Общая доля смертельных исходов от острых отравлений в структуре насильственной смерти составила 22,4% по данным Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. Этот показатель снизился в 1,3 раза к концу анализируемого периода.

Заключение. Изменение основных показателей госпитализированной заболеваемости острыми отравлениями у детей и взрослых г. Иркутска и смертельных исходов отравлений в Иркутской области в 1999-2018 гг. соответству-

ют основным тенденциям изменения аналогичных показателей в Сибирском федеральном округе и в Российской Федерации в целом.

Ключевые слова: острые отравления; распространенность; этиологическая структура; смертельные исходы; взрослые; дети; Иркутск; Иркутская область.

ACUTE POISONING IN ADULTS AND CHILDREN IN IRKUTSK IN THE YEARS 1999-2018

Zobnin Y.V.¹, Tretyakov A.B.², Nemtseva A.A.³, Perfilyev D.V.⁴, Drogonov M.A.⁴

(¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ²Medical Sanitary Unit of the "Irkutsk Aviation Industrial Association", Irkutsk, Russia; ³Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia; ⁴Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medicine, Irkutsk, Russia)

Summary.

Actuality. Acute poisoning of chemical etiology currently accounts for about 20% of the so-called environmental diseases associated with exposure to harmful environmental factors. They constitute the second cause of death in the majority of developed countries after cardiovascular disease.

Aim. The study of the etiological structure of acute poisoning in adult patients of the acute poisoning department of Medical Sanitary Unit of the "Irkutsk Aviation Industrial Association", the study of the etiological structure of acute poisoning in children – patients of the acute poisoning department of Ivano-Matreninsky City Children's Clinical Hospital, as well as the etiological structure of acute poisoning deaths for twenty years.

Methods. A retrospective descriptive study of hospitalization of patients for poisoning (ICD codes 10 T36-T65) using statistical documents from the acute poisoning department of Medical Sanitary Unit of the "Irkutsk Aviation Industrial Association", acute poisoning department of Ivano-Matreninsky City Children's Clinical Hospital, Irkutsk Regional Bureau of Judicial medical expertise "of the Ministry of Health of the Irkutsk region for 1999-2018.

Results. Over a twenty-year period (1999-2018), 25434 adult patients were hospitalized in the acute poisoning department of the Medical Sanitary Unit of the "Irkutsk Aviation Industrial Association" (Irkutsk Toxicology Center). The number of patients hospitalized annually decreased by the end of the analyzed period by 1.8 times, compared with its beginning. The overall hospital mortality rate was 3,3%. It decreased over the study period by 1,5 times.

10759 children were hospitalized in the department of acute poisoning in children of the Ivano-Matreninsky City Children's Clinical Hospital (Irkutsk Children's Toxicology Center) for the analyzed period. The number of patients hospitalized annually, by the end of the analyzed period increased by 1.2 times, compared with its beginning. The overall mortality rate was 0.07%. The total share of deaths from acute poisoning in the structure of violent death was 22.4% according to the Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medicine. This indicator decreased by 1.3 times at the end of the analyzed period.

Conclusion. Changes in the main indicators of hospitalized incidence of acute poisoning in children and adults of the city of Irkutsk and fatal poisoning in the Irkutsk region in 1999-2018 correspond to the main trends of changes in similar indicators in the Siberian Federal District and in the Russian Federation as a whole.

Key words: acute poisoning; prevalence; etiological structure; deaths; adults; children; Irkutsk; Irkutsk region.

Несмотря на то, что яды и противоядия известны человечеству на протяжении многих тысячелетий, дать исчерпывающее определение понятиям «яд» и «отравление» оказывается непростой задачей.

При определении этих понятий, «яд» оказывается первичным по отношению к понятию «отравление». В известном словаре ROBERT указывается, что слово *venin*, зарегистрированное в литературе в 1120 г., происходит от латинского разговорного *veninenum*, *venus*, *venenium* – яд, токсичная субстанция, секретлируемая у некоторых видов животных и насекомых, содержащаяся в некоторых растениях. Производным от этого слова является латинское *veneficium* – отравление, убийство посредством отравления, при помощи яда.

Слово *poison*, зарегистрированное в литературе в 1155 г., происходящее от латинского *potio* – питьё, жидкий медикамент, чаще всего, приготовленный по рецепту врача и предназначенный быть выпитым, означает – любое вещество, способное серьезно нарушить или погубить жизненно важные функции организма. Производным от него являются слова *poisoning* и *empoisonnement* (зарегистрировано в литературе в конце XII века), означающая отравление – введение в организм токсичного вещества, способного ухудшать здоровье или повлечь смерть.

Слово *toxique* – токсичный, ядовитый, зарегистрированное в литературе в 1584 г., происходит от греческого *τοξον* (*toxos*) – лук, стрела, греческого *τοξικόν* (*toxicos*) – яд для стрел, латинского *toxicum*. Производным от него является слово *intoxication* (интоксикация), зарегистрированное в литературе в 1848 г., происходящее от средневеково-латинского *intoxicatio*, означающее результат отравляющего действия эндогенного или экзогенного вещества. В настоящее время термин используется преимущественно, применительно к эндогенным отравлениям [22].

В «Толковом словаре живого великорусского языка» В.И. Даля слово «яд» тоже первично по отношению к слову «отравление».

Яд – отравляющее вещество, убийственное или вредоносное в пище, либо в дыхании, в примеси ко крови или при переходе его иным путем в тело человека, животного. Ядом зовут снадобья, зелья, средства сильно и довольно быстро вредящие, отравляющие, могущие причинить смерть. Отравить, отравлять кого, чем – окормить или опойть, дать яду, причинить или вред ядовитым веществом [4].

Энциклопедический Словарь Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона, давая в соответствующих статьях подробную характеристику ядов растительного и животного происхождения, а также сердечных ядов, определяя понятие «яд» и «отравление», сосредотачивается исключительно на юридическом значении этих терминов.

Яд (юрид.) – в видах предупреждения несчастных случаев, для торговли ядовитыми и сильнодействующими веществами установлены особые ограничительные правила. Отравление – как способ лишения жизни – встречается особенно часто в эпохи нравственного упадка [18].

Знаменитый швейцарский алхимик, врач, философ, предтеча современной фармакологии и токсикологии, взявший псевдоним Парацельс (Para-Celsus), Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Хохенгейм), которому принадлежит знаменитое высказывание «*All Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, das ein Ding kein Gift ist* - Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости. И только доза отличает яд от лекарства» [Septem Defensiones, Basel, 1538], доказал, что яд – химическое вещество с определенной структурой, от которой зависит его токсичность.

Матьё Жозеф Бонавантюр Орфила и Ротжер (Mateu Josep Bonaventura Orfila i Rotger), называемый отцом на-

учной токсикологии и основателем судебной токсикологии, дал такое определение понятия «яд»:

«Ondonnelenomdepoison à toutesubstancequi, priseintérieurement à très-petitedose, ouappliquéedequelquemanièrequesoitsuruncorpsvivant, détruitlasantéouanéantentièrémentlavie – Название яд дается любому веществу, которое в очень маленькой дозе, принятое внутрь или каким-либо образом нанесенное на живое тело, разрушает здоровье или полностью уничтожает жизнь» [21].

Известный русский врач-токсиколог, судебный медик, профессор на кафедре судебной медицины и токсикологии в Императорской военно-медицинской академии, автор учебника токсикологии и учебника судебной медицины Д.П. Косоротов дает такое определение понятий «яд» и «отравление»:

Ядами называются вещества, которые, будучи введены в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств могут причинить расстройство здоровья или самую смерть.

Отравлением называется картина расстройств или заболевание со включением посмертных изменений, признаемое вследствие введения в тело ядов [6,7].

Можно назвать соответствующими современным представлениям определения взаимосвязанных понятий «яд» и «отравление», приведенные в фундаментальном труде «Неотложная помощь при острых отравлениях», вышедшем под редакцией академика АМН СССР С.Н. Голикова.

Яд – чужеродное химическое соединение, нарушающее течение нормальных биохимических процессов в организме, вследствие чего возникают расстройства физиологических функций разной степени выраженности, от слабых проявлений интоксикации до смертельного исхода.

Отравление – патологический процесс, возникающий в результате воздействия на организм поступающих из окружающей среды ядовитых веществ различного происхождения (химические вещества, применяемые в промышленности и быту, медикаменты, микробные токсины, токсины животного и растительного происхождения и др.). В зависимости от количества яда, проникающего в организм в единицу времени, могут развиваться острые и хронические отравления [11].

Острые отравления химической этиологии составляют в настоящее время около 20% так называемых экологических болезней, связанных с воздействием вредных факторов окружающей среды. Они составляют вторую после сердечно-сосудистых заболеваний причину смертности населения в большинстве развитых стран мира. По данным ВОЗ, в 1960-х годах в странах Западной Европы по поводу острого отравления госпитализировался в среднем 1 чел. на 1000 жителей, а в 90-х – почти вдвое больше. Эти больные составляют 15-20% всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение по неотложным показаниям. Всего в мире в 2000 г. от отравлений погибло около 250000 человек – 4,3% от общего числа умерших [8,9]. По данным ВОЗ, в 2000 г. отравление оказалось в числе 15 основных причин смертности в мире среди лиц в возрасте от 5 до 44 лет [17]. По данным ВОЗ в 2012 году во всем мире в результате непреднамеренных отравлений погибло 193000 человек [20].

Во Франции, в 2013 г., Токсикологическими центрами зарегистрировано 168475 случаев телефонных обращений по поводу острых отравлений в службу неотложной токсикологии (RTU – Réponse Téléphonique à l'Urgencetoxicologique), среди которых 87,1% составляли случайные отравления, а 12,3% – преднамеренные, в 0,7% мотив отравления не был установлен. Среди обратившихся лица мужского пола составили 49,8%, женского – 60,9% и не установленного пола – 0,2%. В группе преднамеренных отравлений средний возраст обратившихся лиц женского пола составил от 25 лет (16; 45), лиц мужского пола – 33 года (20; 47). В группе лиц со слу-

чайными отравлениями средний возраст лиц женского пола составил от 5 лет (2; 40), лиц мужского пола – от 3,5 лет (2; 29). Количество токсических агентов, послуживших причиной отравления, варьировало от 1 до 51, составив в среднем от 1,2 ($\pm 0,7$) на 1 случай. Наиболее частым был пероральный путь поступления токсического агента (76,1%), реже – ингаляционный (8,7%), еще более редким – ингаляционный (6,6%). Среди основных токсических агентов, послуживших причиной отравления, были медикаменты (63,1%), химические вещества (6,6%), продукты питания и диетические средства (4,5%), наркотические и психоактивные вещества (0,8%) и др.

Из общего числа обращений зарегистрировано 73702 случаев отравлений у детей в возрасте меньше 5 лет. В 96,7% причиной отравления явился один токсический агент, и только в 0,6% случаев – 3 и более агентов. Основным путем поступления был пероральный 93% случаев, затем – чрескожный (6,8%), чресконъюнктивальный (4,0%) и респираторный (1,6%). Основной причиной отравлений у детей были медикаменты (66,4%), косметические продукты и средства гигиены (7,8%).

Токсикологическими центрами зарегистрировано 408 смертельных исходов от острых отравлений, в том числе 246 в случае преднамеренных отравлений, 104 в результате случайных отравлений и 58 случаев при отравлении, когда условия возникновения остались неустановленными. Среди причин смерти от острых отравлений на первом месте остается монооксид углерода (один или в смеси с другими газами). Среди медикаментов, кардиотропные средства (сердечные гликозиды и антиаритмические препараты), наряду с оральными коагулянтами и психотропными препаратами являются основной причиной смерти при случайных отравлениях и в результате терапевтических ошибок. Психотропные препараты, антиэпилептические, опиоидные и кардиотропные средства, нередко в смеси, как и фитотерапевтические средства, часто являются причиной смертельных исходов при преднамеренных отравлениях.

В аналогичном французском исследовании Villa и соавт. (2006) зарегистрировано 197042 случаев обращений, из которых 82,5% по поводу случайных и 15,7% по поводу преднамеренных отравлений. В 1,8% случаев мотив остался неизвестен.

По данным Токсикологических центров Швейцарии в 2013 году зарегистрировано 29435 случаев отравлений, из них у детей отмечено 53,5% (в возрасте меньше 5 лет – 44,2%), у взрослых – 46,1%. Бельгийскими токсикологическими центрами в этом же году было зарегистрировано 45314 случаев отравлений, из них у детей в возрасте от 0 до 4 лет – 33,5%, а в возрасте от 0 до 9 лет – 38,5%. В этот же период Токсикологическими центрами США было сообщено о 2188012 случаях отравлений, в том числе о 45,8% случаев у детей в возрасте от 0 до 5 лет (в 5% возраст пострадавших был неизвестен). Как и во Франции, в этих странах среди пострадавших преобладали женщины. Случайные отравления составили в США 82,4%, в Швейцарии – 81,9%, в Бельгии – 81,6%. Преднамеренные отравления в этих странах составляли от 10,9% до 16,9% случаев. Если во Франции случайные отравления были менее многочисленными в группе пострадавших в возрасте от 10 до 19 лет (56,3%), то в США преднамеренные отравления чаще регистрировались у лиц в возрасте 13-19 лет (55,7%). В Бельгии в 51,2% случаев причиной отравления были медикаменты. В Швейцарии медикаменты были причиной отравления в 36,1% случаев. В США среди медикаментов, причиной отравления зарегистрированы анальгетики (11,5% случаев), а также седативные, снотворные, антипсихотические средства и антидепрессанты (4,2%). Во Франции среди медикаментов, послуживших причиной отравления, группа опиоидных и не опиоидных анальгетиков, а также нестероидных противовоспалительных средств составила 8,7%, группа антидепрессантов, бензодиазепинов, антипсихотических средств достигала 6,5%

случаев. Указывается, что результаты проведенного исследования будут использоваться для продолжения разработки мер по предупреждению и предотвращению отравлений у населения в целом [19].

В нашей стране, как и в большинстве стран мира, острые отравления часто встречаются в клинической практике. При этом, составить полное представление о количестве случаев острых отравлений в России не представляется возможным, в первую очередь, потому что острые отравления химической этиологии регистрируются в одном разделе вместе с травмами, ожогами последствиями воздействия других внешних причин. Так, в Российском статистическом ежегоднике в разделе «Заболеваемость населения по основным классам болезней» указано, что заболеваемость от травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин в Российской Федерации в 2000, 2010, 2014, 2015 и 2016 гг. составила, соответственно: 86,2; 91,7; 90,2; 90,4 и 89,1 на 1000 человек населения [15].

По данным отчетов Центров острых отравлений РФ (форма №64), уровень госпитализации больных с острыми химическими отравлениями в стационары федеральных округов РФ в 2007-2008 гг. составил в 2007 г. 192355 взрослых и 41970 детей, а в 2008 г. – 177577 и 36275, соответственно. Абсолютное количество летальных исходов от острых отравлений в РФ в 2007 г. достигло 71037, а в 2008 г. – 68447. Эта неинфекционная патология населения приводит к значительным экономическим издержкам, поскольку основная масса отравлений химической этиологии происходит в трудоспособном возрасте [12].

На территории Иркутской области, в соответствии с приказом МЗ РФ от 29.12.2000 №460 «Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга» [14] с 2001 г. проводится мониторинг острых отравлений химической этиологии (указанная дата вызывает сомнение).

По данным токсикологического мониторинга (ф.12-15 «Сведения о результатах токсикологического мониторинга») в Иркутской области зарегистрировано в 2015 г. 5612, в 2016 г. – 5205, в 2017 г. – 4788 случаев острых отравлений химической этиологии. Показатель острых отравлений химической этиологии в Иркутской области составил в 2015 г. 232,4, в 2016 г. – 215,7, в 2017 г. – 198,8 на 100 тыс. населения.

В 2016-2017 гг. в структуре острых отравлений химической этиологии основную долю составили отравления спиртосодержащей продукцией (31,7% и 29,2%, соответственно). На долю отравлений лекарственными препаратами приходилось 25,9% и 26,5% от общего количества отравлений, наркотическими веществами – 8,8% и 6,4%, разъедающими веществами, в т.ч. едкими кислотами, – 5,9% и 3,8%, окисью углерода – 4% и 5,5%. Другие виды отравлений составили 23,7% и 28,6% в этиологической структуре острых отравлений.

Ситуация по острым отравлениям в Иркутской области в 2016 г. оценивалась неблагоприятной: показатели по отдельным видам отравлений в 1,4-2,1 раза выше, чем в Российской Федерации. В 2017 г. в Иркутской области ситуация по острым отравлениям оставалась неблагоприятной: показатели по отравлениям спиртом и лекарственными препаратами в 1,8-1,9 раза выше, чем в Российской Федерации.

В половозрастной структуре удельный вес взрослого населения составил 81,1%, группа наибольшего риска – возраст «26-39 лет» (30,8%). Среди отравившихся преобладали мужчины – 63,7% случаев. Соотношение мужчин и женщин составляло 1,8:1.

Наиболее поражаемой социальной группой является безработное население, на долю которого приходится 51,7% всех случаев острых отравлений химической этиологии. Удельный вес работающего населения составил 15,4%, пенсионеров – 13,4%, школьников и студентов – 8,7%, неорганизованных детей (не посещающих детские дошкольные учреждения) – 9,1%, детей, посещающих

детские дошкольные учреждения – 1,7%.

В структуре причин отравлений лидируют случайные отравления, которые составляют – 61,9% от общего числа, из них заканчиваются смертельным исходом 4,8% случаев. Преднамеренные отравления, т.е. суицидальные, составили 24,5%, из них со смертельным исходом – 1,6% случаев.

Летальными исходами завершилось в 2015 г. 463, в 2016 г. – 464, в 2017 г. – 488 случаев острых отравлений.

В 2016 г. и в 2017 г. основными причинами летальных исходов являлись отравления спиртосодержащей продукцией (40,9% и 38,5% всех летальных случаев), наркотиками (14,4% и 15,6%), лекарственными препаратами (9,5% и 9,0%). Доля летальных случаев вследствие отравлений другими мониторируемыми видами составила 34,9% и 36,9%.

Наиболее часто летальные случаи регистрировались в возрастной группе от 26-39 лет – в 2016 г. зарегистрировано 154 случая с летальным исходом (33,2%), на долю 40-49 лет приходилось 24,6% летальных случаев, в группе от 60 лет и старше – 17,2%, в группе 50-59 лет – 17,7%, в группе 18-25 лет – 4,7%, в группе 0-6 лет – 1,1%, в группе 7-17 лет – 1,5%.

В 2016 г. среди детей и подростков Иркутской области зарегистрировано 986 случаев острых отравлений химической этиологии, из которых со смертельным исходом – 12 случаев (лекарственными препаратами – 5, наркотиками – 1 и другими мониторируемыми видами – 6 случаев). В 2017 г. среди этой категории населения зарегистрировано 1000 случаев острых отравлений химической этиологии, из которых завершились смертельным исходом – 20, в том числе, лекарственными препаратами – 4, наркотиками – 1, спиртом – 4 и – другими мониторируемыми видами – 11 случаев.

В данной возрастной группе в 2016 г. и в 2017 г. зарегистрировано снижение количества отравлений наркотиками – в 2,0 и 2,5 раза. Количество отравлений спиртосодержащей продукцией увеличилось по сравнению с уровнем 2015 г. на 30,1%, по сравнению с уровнем 2016 г. – на 13,4% [2,3].

Подробный анализ количественных изменений этиологической структуры острых отравлений наркотиками и дислептиками у детей и взрослых города Иркутска в 1994-2015 гг., а также этиологической структуры смертельных исходов отравлений веществами группы T40 представлен в нашей статье [5].

В г. Иркутске специализированную медицинскую помощь больным с острыми отравлениями оказывают два токсикологических центра: взрослым – отделение острых отравлений Медсанчасти «ИАПО», детям – отделение острых отравлений Ивано-Матренинской городской детской клинической больницы.

В соответствии с приказом МЗ РСФСР № 70 от 26 марта 1970 г. [13], в Иркутске 15 декабря 1972 г. было открыто токсикологическое отделение МСЧ ИЗТМ им. В.В. Куйбышева. Отделению придавались функции Межобластного центра по лечению острых отравлений с прикрепленными Иркутской областью, Красноярским краем и Якутской АССР. Первым заведующим отделением был выпускник Иркутского государственного медицинского института, заслуженный врач РФ, врач-токсиколог высшей квалификационной категории И.П. Провадо.

Отделение острых отравлений у детей было создано в декабре 1994 г. Первым заведующим отделением был В.В. Долгих, ныне доктор медицинских наук, профессор. С 2009 г. отделением заведует кандидат медицинских наук, врач-токсиколог высшей квалификационной категории А.А. Немцева.

В феврале 1999 г. токсикологическое отделение было переведено из МСЧ ИЗТМ им. В.В. Куйбышева (Городская клиническая больница № 9) в Медсанчасть «ИАПО». В настоящее время отделение возглавляет врач-токсиколог высшей квалификационной категории А.Б. Третьяков.

Вскоре после открытия Иркутского токсикологического центра, по инициативе профессора Е.А. Лужникова и заведующего кафедрой госпитальной терапии ИГМИ, члена-корреспондента АМН СССР, профессора К.Р. Седова, в Иркутске 4-5 сентября 1975 года состоялась Третья Всероссийская конференция по клинической токсикологии, которая была посвящена особенностям реанимации при острых отравлениях. В историю отечественной токсикологии конференция вошла как научный форум, на котором получили клиническую оценку явления токсической коагулопатии и связанные с ней нарушения реологических свойств крови, была сформулирована проблема «необратимости» при острых отравлениях. С клинической точки зрения состояние «необратимости» реализуется в грубых нарушениях жизненно важных функций организма – экзотоксическом шоке, токсической коме, острой печеночно-почечной недостаточности. Определялась задача изучения этих синдромов, усовершенствования методов их диагностики и лечения.

Сборник статей этого научного форума выпущен под эгидой Министерства здравоохранения РСФСР, Республиканского центра по лечению острых отравлений и Иркутского государственного медицинского института. Редактором выпуска был профессор Ю.А. Горяев. В редакционную коллегию, кроме сотрудников ИГМИ, вошли В.Н. Александровский, Е.А. Лужников и А.Л. Муромов [10].

Итогом работы Иркутского токсикологического центра за первые два года со дня создания посвящена опубликованная в этом сборнике статья К.Р. Седова и И.П. Провадо. По данным авторов в токсикологическом отделении находилось на лечении 2084 больных с острыми отравлениями. Наиболее частыми причинами интоксикации были: алкоголь и его суррогаты – у 715 (34,3%), прижигающие яды (кислоты, щелочи и др.) – у 612 (29,4%), лекарственные препараты – у 225 (10,8%), инсектициды – у 176 (8,4%), угарный газ – у 121 (5,8%) человека. Производственные отравления составили 0,02%. Суицидальные отравления – 66,7%. Общая летальность – 3,2%, при отравлении уксусной кислотой – 10,2%. У больных с острыми отравлениями, лечившихся в соматических стационарах, общая летальность – 11,2% [16].

В статье А.Е. Амбросовой и соавт. анализировались острые отравления у детей г. Иркутска по материалам в Городской детской больницы. В 1974 г. госпитализировано 79 детей с острыми отравлениями (в три раза больше, по сравнению с 1950 г.), среди которых основную долю (61%) составили дети в возрасте до трех лет. С отравлением средствами бытовой химии и дезинфицирующими растворами поступил 21 ребенок, транквилизаторы (элениум, седуксен) явились причиной госпитализации 17 детей, отравления атропиноподобными препаратами были у 7 детей, отравления барбитуратами выявлены у 7 детей (в этой группе был 1 летальный исход). Смесь таблеток явилась причиной отравления у 6 детей, алкоголь и угарный газ – у 10 детей [1].

В связи с этим, представлялось интересным проанализировать динамику числа госпитализаций у взрослых и детей по поводу острых отравлений в Иркутске, а также смертность населения Иркутской области от острых отравлений за значительный период времени.

Цель исследования: изучение этиологической структуры острых отравлений у взрослых пациентов отделения острых отравлений ОГАУЗ «Медсанчасть «ИАПО», изучение этиологической структуры острых отравлений у детей – пациентов отделения острых отравлений ОГАУЗ «Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница», а также этиологической структуры смертельных исходов острых отравлений за двадцать лет.

Материалы и методы

Ретроспективное описательное исследование госпитализаций пациентов по поводу отравлений (коды

по МКБ – 10 Т36-Т65) с использованием статистических документов отделения острых отравлений ОГАУЗ «Медсанчасть «ИАПО», отделения острых отравлений ОГАУЗ «Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница», ГБУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Иркутской области за 1999-2018 гг.

Результаты и обсуждение

За анализируемый период в Иркутский токсикологический центр (отделение острых отравлений Медсанчасти «ИАПО») госпитализировано 24604 пациентов с признаками острых экзогенных токсикозов (отравлений) химической этиологии. Наибольшее количество пациентов – 5153 (20,9%) чел. поступило в 2000-2002 гг. По сравнению с 2000 г., количество пациентов, госпитализированных в отделение в 2017 г. уменьшилось в 1,9 раза. Среди пациентов, находившихся на лечении в отделении острых отравлений, преобладали мужчины (61,1%). Средний возраст госпитализированных пациентов составил 38,5±2,4 лет. Общая летальность составила 3,4%. Этот показатель достигал в 2001 и 2003 гг. 4,7%, снизившись в 2010 г. до 1,9%.

Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (Т36-Т39, Т41-Т50) занимали в структуре острых отравлений традиционно одно из основных мест (37%), среди которых были отравления преимущественно медикаментами психотропного действия (транквилизаторами, барбитуровыми снотворными, нейролептиками, димедролом и другими препаратами). Основной причиной отравлений были суицидальные попытки (до 60%) вследствие межличностных конфликтов во взаимоотношениях со сверстниками, близкими родственниками, реже – хронических неизлечимых заболеваний, социальных мотивов. Показатель летальности в этой группе отравлений (лекарственными средствами) составил 1,8%.

Острые отравления наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами] (Т40) послужили причиной госпитализации в отделение 1866 (7,6%) пациентов, из них: мужчин – 1615 (86,5%). Летальность 3,4%. В этой группе наибольшую долю (75,9%) составляли пациенты с отравлением опиатами и опиоидами. В том числе, с отравлением опиумом (Т40.0) госпитализировано 174 пациента (12,3% в группе отравлений опиатами и опиоидами), из них мужчин 156 (89,7%). Летальность 2,3%. С отравлением героином (Т40.1) госпитализировано 921 (49,3%) чел., в том числе 795 (86,3%) мужчин. Летальность 3,8%. Пациентов с отравлением другими опиоидами (Т40.2) и другими и неуточненными наркотиками (Т40.6) было 307 (16,5%) чел. Мужчин – 262 (85,3%) чел. Летальность 6,2%. Метадон (Т40.3) явился причиной отравления у 8 (0,4%) чел. Отравление кокаином (Т40.5) было причиной госпитализации у 3 (0,2%) пациентов. Отравление каннабисом и его производными (Т40.7) стало причиной госпитализации у 119 (6,4%) пациентов, из них мужчин – 101 (84,9%). Лизергид [LSD] (Т40.8), явился причиной отравления у 4 (0,2%) пациентов. Отравление другими и неуточненными психодислептиками (Т40.9) выявлено у 323 (17,3%) пациентов (мужчин – 88,9%). Летальность в этой группе 1,2%.

Пациенты с острыми отравлениями в результате токсического действия алкоголя (Т51), в том числе его истинных и ложных суррогатов составляли наибольшую группу среди госпитализированных больных (39,2%). Появившееся за последние годы снятие ограничений по продаже и ассортименту реализуемой в государственной торговле алкогольной продукции, привело к заметному уменьшению общего числа острых отравлений, а также смертельных исходов от них. В то же время, неблагоприятной тенденцией последнего десятилетия следует считать эпидемии массового отравления алкогольными напитками, содержащими полигексаметиленгуанидин гидрохлорид, с развитием холестатического гепатита, а

также появление фальсифицированных продуктов, содержащих метиловый спирт, как результат ослабления мер контроля производства, реализации и использования. Это обусловило и показатель летальности в данной (2,3%).

Острые отравления в результате токсического действия органических растворителей (Т52) явились причиной госпитализаций у относительно небольшой доли пациентов (0,6%), при этом обусловив относительно высокое число летальных исходов (13,4%).

Токсическое действие галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводородов (Т53) привело к острым отравлениям у сравнительно небольшого числа пациентов (0,06%), но тяжелое и крайне тяжелое течение этой патологии обусловило высокий уровень летальности (42,9%).

Традиционно, относительно большую группу (6,1%) составили больные с отравлениями в результате токсического действия разъедающих веществ (Т54), из которых чаще всего причиной отравления оказывалась уксусная кислота, употребленная с суицидальной целью. Показатель летальности (11,3%).

Токсическое действие мыл и детергентов (Т55) явилось причиной отравлений в 0,04% случаев.

Относительно небольшое (0,1%) число отравлений было обусловлено токсическим действием металлов (Т56), в то же время, значительная тяжесть этой патологии обусловила сравнительно высокий уровень летальности 12%.

Токсическое действие других неорганических веществ (Т57), несмотря на относительную редкость (0,2%), привело к развитию тяжелых отравлений с летальностью 9,1%.

Сравнительно большая (2,8%) группа больных с отравлениями в результате токсического действия окиси углерода (Т58). Показатель летальности (2,9%).

Острые отравления в результате токсического действия других газов, дымов и паров (Т59) обусловили относительно небольшое число госпитализаций (0,7%), в то же время, эффект сравнительно разнородной группы газов (сероводорода, хлора, окислов азота и др.), приводящих к развитию токсического отека легких, обусловил сравнительно высокий уровень летальности (1,1%).

Токсическое действие пестицидов Т60 обусловило отравление у сравнительно небольшой группы больных с отравлениями фосфорорганическими соединениями (0,8%). Относительно высокий показатель летальности в этой группе (2,1%) обусловлен значительной дозой токсического вещества, поздним поступлением в отделение, с явлениями выраженного экзотоксического шока, нарушениями механизма акта дыхания и другими необратимыми нарушениями центральной нервной системы. В последнее время отмечено появление необычных форм отравления, которые характеризовались рефрактерностью к специфической терапии и длительной кумуляцией токсического агента.

Сравнительно редкие (0,3%) острые отравления в результате токсического действия ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах Т62, в том числе растительного происхождения, обусловили летальный исход в результате кардиотоксического действия на фоне имевшейся тяжелой сопутствующей патологии обусловили гибель 1 (1,3%) человека.

Относительно постоянным (1%) остается количество отравлений в результате токсического эффекта, обусловленного контактом с ядовитыми животными (Т63). Ежегодно госпитализировались от 8 до 20 больных с отравлениями при укусе змей. К числу экзотических форм отравлений данной группы можно назвать острое отравление при контакте с рыбой-каменем (Бородавчатка, *Synanceia verrucosa*) на пляже, во время пребывания в Таиланде, где пациентке была оказана первая помощь.

Сравнительно велико (2,2%) число больных с отравлениями в результате токсического действия других и неуточненных веществ (Т65). В эту группу вошли случаи отравлений органическими веществами, а также различными ксенобиотиками, которые, в силу определенной ограниченности токсико-химической службы, невозможно было определить. В связи с тем, что сюда же включены больные, поступившие в экзотоксической коме тяжелой и крайне тяжелой, сглаживающей индивидуальные клинические признаки нозологических форм отравлений, возникает и относительно высокий показатель летальности (21,1%).

Абсолютные показатели динамики общего числа госпитализированных взрослых пациентов с различными формами острых отравлений за анализируемый период

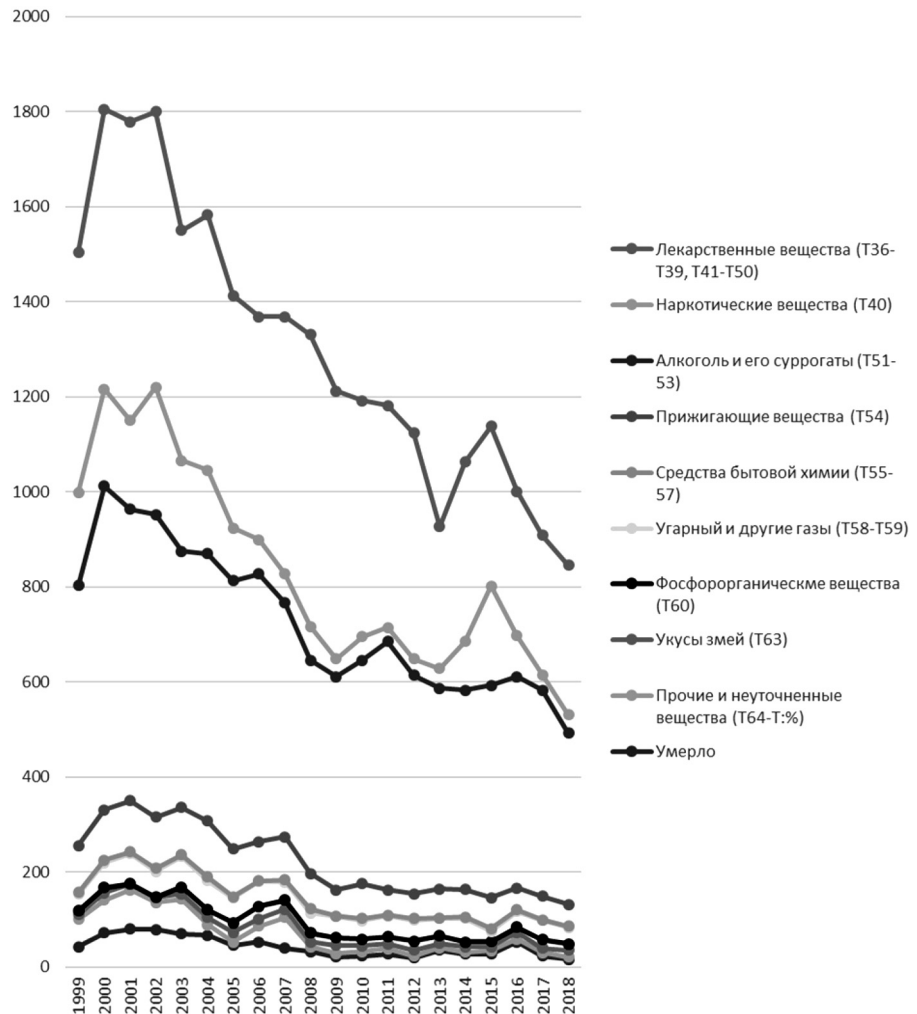


Рис. 1. Абсолютное число взрослых пациентов, госпитализированных в Иркутский токсикологический центр по поводу острых отравлений в 1999-2018 гг.

времени представлены на рис. 1.

По данным Иркутского детского токсикологического центра (отделения острых отравлений Иванов-Матренинской городской детской клинической больницы) за анализируемый период в отделение острых отравлений госпитализировано 10759 детей с признаками острых экзогенных токсикозов (отравлений) химической этиологии. Наименьшее число пациентов – 450 (4,2%) чел. поступило в 1999 г. Наибольшее количество пациентов – 609 (5,7%) чел. поступило в 2014 г. По сравнению с 1999 г., количество пациентов, госпитализированных в отделение в 2018 г., увеличилось в 1,2 раза. Общая летальность составила 0,07%. Этот показатель достигал в 2003 г. 0,37%, снизившись в 2018 г. до 0%.

Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (Т36-Т39, Т41-Т50) явились причиной госпитализации 5324 чел., заняв в этиологической структуре острых отравлений первое место (49,5%). Наименьшее количество пациентов с отравлениями лекарственными веществами – 224 (6,7%) чел. госпитализировано в 2003 г., наибольшее – 325 (6,1%) чел. в 2007 г.

Острые отравления наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами] (Т40) послужили причиной госпитализации в отделение 285 (2,6%) пациентов. В 2007 г. не было ни одного пациента, а в 2015 г. госпитализировано 50 чел. с данной патологией.

С острыми отравлениями в результате токсического действия алкоголя, в том числе его истинных и ложных суррогатов (Т51-53), госпитализировано 1922 (17,9%) пациента.

Острые отравления в результате токсического действия органических растворителей (Т52) явились причиной госпитализаций у относительно небольшой доли пациентов (0,6%), при этом обусловив относительно высокое число летальных исходов (13,4%).

Токсическое действие галогенпроизводных алифатических и ароматических углеводородов (Т53) привело к острым отравлениям у сравнительно небольшого числа пациентов (0,06%), но тяжелое и крайне тяжелое течение этой патологии обусловило высокий уровень летальности (42,9%). Наименьшее количество пациентов с данной патологией – 65 (0,6%) чел. госпитализировано в 2014 г., наибольшее – 170 (1,9%) чел. в 2002 г.

Традиционно, относительно большую группу – 1773 (16,5%) чел. составили больные с отравлениями в результате токсического действия разъедающих веществ (Т54), из которых чаще всего причиной отравления оказывалась уксусная кислота. Наименьшее число пациентов с данной патологией – 44 (0,4%) чел. госпитализировано в 1999 и в 2000 гг., наибольшее – 127 (1,2%) чел. в 2017 г.

Средства бытовой химии (Т55, Т56, Т57) явились причиной госпитализации 325 (3%) чел. Наименьшее число пациентов, госпитализированных с отравлением данными веществами, было 4 (0,04 %) в 2016 г., наибольшее – 41 (2,3 %) чел. в 2013 г.

С отравлениями в результате токсического действия окиси углерода (Т58), других газов, дымов и паров (Т59) госпитализировано 288 (2,7%) чел. Наименьшее количество пациентов с данной патологией – 6 (0,06%) госпитализировано в 2011 г., наибольшее – 32 (0,3%) в 2017 г.

Токсическое действие пестицидов Т60 обусловило отравление у 191 (1,8%) пациента. Наименьшее число пациентов, госпитализированных с данной патологией – 1 (0,009%)

чел. Наименьшее число пациентов с данной патологией – 1 чел., госпитализированный в 2003 г., наибольшее – 27 (0,26%) чел. – в 2018 г.

91 (5,1%) чел. госпитализирован с отравлением в результате токсического эффекта, обусловленного контактом с ядовитыми животными (Т63). Ежегодно госпитализировались от 0 в 2002 г. и в 2009 г. до 9 пациентов в 2013 г. с отравлениями при укусе змей.

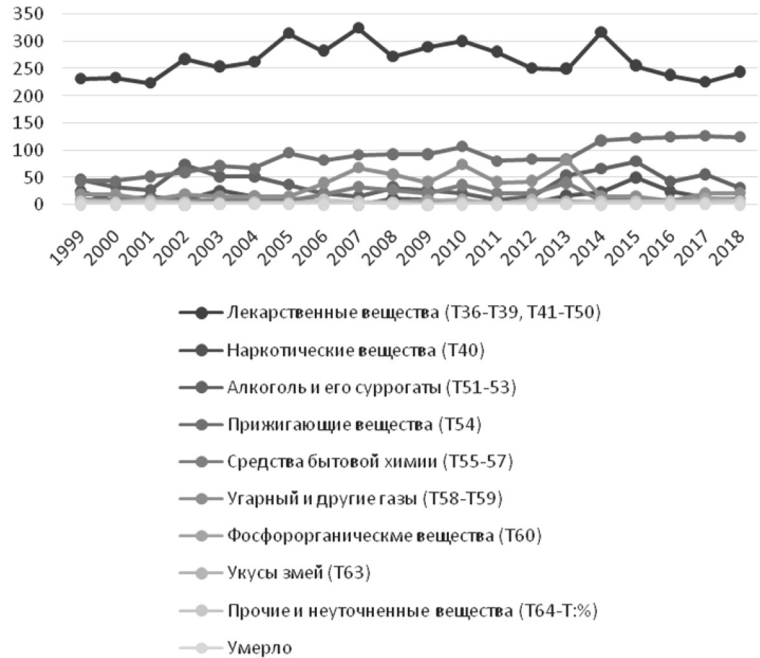


Рис. 2. Абсолютное число детей, госпитализированных в Иркутский детский токсикологический центр по поводу острых отравлений в 1999-2018 гг.

Сравнительно велико – 94 (0,9%) чел. число пациентов с отравлениями в результате токсического действия других и неуточненных веществ (Т65).

Абсолютные показатели госпитализаций детей по поводу острых отравлений за анализируемый период представлены на рис. 2.

По данным Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, в Иркутской области острые отравления за анализируемый период составили 22,4% в этиологической структуре насильственной смерти, в том числе 1,2% у детей в возрасте до 14 лет. Доля острых отравлений (Т36-Т65) колебалась от 14,1 до 38,2%. Относительное количество смертельных исходов острых

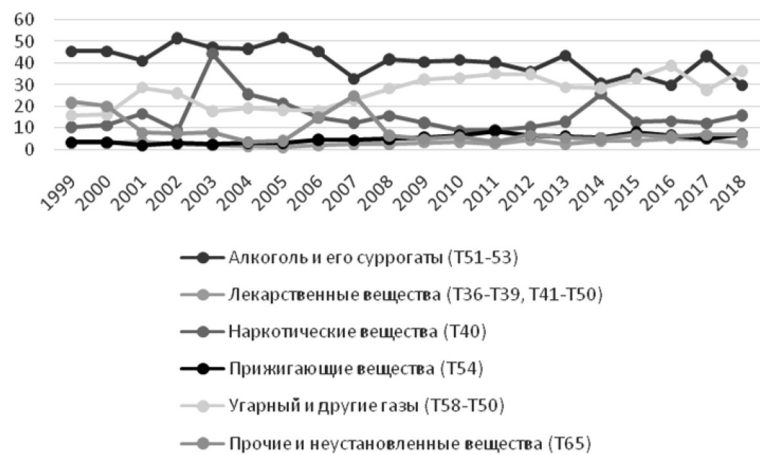


Рис. 3. Динамика относительных показателей этиологической структуры смертельных исходов острых отравлений у населения Иркутской области по данным Иркутского областного бюро судебной медицины в 1999-2018 гг.

отравлений алкоголем и его суррогатами (Т51) составило в этиологической структуре смертей от острых отравлений 38,9%. Эта доля изменялась от 21,8 до 48,7%. Отравления лекарственными веществами (Т36-Т50) явились причиной смертельного исхода в 2,2% случаев, занимая в этиологической структуре смертей от острых отравлений от 0,9 до 5,2%. Отравления наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами] (Т40) составили 15,9% в структуре смертей от острых отравлений, изменяясь от 9 до 44,5%. Отравления в результате токсического действия разъедающих веществ (Т54) явились причиной смертельного исхода в 4,3% случаев, составляя от 2 до 8,7%. Токсическое действие окиси углерода (Т58) обусловило значительную долю смертельных исходов от острых отравлений (24,4%), составляя в разные годы от 15,9 до 38,9%. Смертельные исходы в результате токсического действия других и неуточненных веществ (Т65) составили 9,6%, занимая в структуре смертей от острых отравлений от 3,6% до 24,9%.

Относительные показатели смертельных исходов острых отравлений у населения Иркутской области за анализируемый период представлены на рис. 3.

Относительные показатели госпитализированной заболеваемости взрослых и детей острыми отравлениями и смертности от острых отравлений на 100 000 населения представлены на рис. 4.

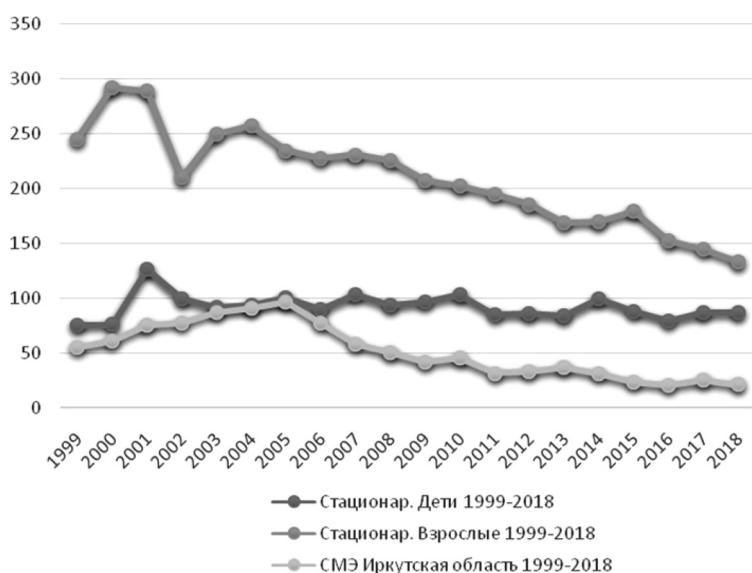


Рис. 4. Динамика госпитализированной заболеваемости у детей и взрослых, смертности от острых отравлений в 1999-2018 гг. на 100 000 населения.

Госпитализированная заболеваемость острыми отравлениями у взрослых жителей г. Иркутска в 1999-2019 гг. по данным Иркутского токсикологического центра составила 238,1:100 000, достигая в разные годы от 133 до 291,9:100 000 населения, снизившись за анализируемый период в 2,2 раза.

Госпитализированная заболеваемость острыми отравлениями у детей г. Иркутска в 1999-2019 гг. по данным Иркутского детского токсикологического центра составила 101,4:100 000, достигая в разные годы от 75,5 до 126,5:100 000 населения, увеличившись за анализируемый период в 1,2 раза.

Смертность от острых отравлений в 1999-2019 гг. по данным ИОБСМЭ у населения Иркутской области составила 101,4:100000, достигая в разные годы от 20,9 до 96,9:100000 населения, снизившись за анализируемый период в 4,6 раза.

Таким образом, за двадцатилетний период (1999-2018 гг.) в отделение острых отравлений ОГАУЗ «Медсанчасть ИАПО» (Иркутский токсикологический центр) госпитализировано 25434 взрослых пациентов. Количество ежегодно госпитализируемых пациентов снизилось к концу анализируемого периода в 1,8 раза, по сравнению с его началом. Общая больничная летальность составила 3,3%. Она снизилась за изучаемый период в 1,5 раза.

В отделение острых отравлений у детей ОГАУЗ «Ивано-Матренинская городская детская клиническая больница» (Иркутский детский токсикологический центр) за анализируемый период госпитализировано 10759 детей. Количество ежегодно госпитализируемых пациентов к концу анализируемого периода увеличилось в 1,2 раза, по сравнению с его началом. Общая летальность составила 0,07%.

Общая доля смертельных исходов от острых отравлений в структуре насильственной смерти составила 22,4% по данным Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. Этот показатель снизился в 1,3 раза к концу анализируемого периода.

Изменение основных показателей госпитализированной заболеваемости острыми отравлениями у детей и взрослых г. Иркутска и смертельных исходов отравлений в Иркутской области в 1999-2018 гг. соответствуют основным тенденциям изменения аналогичных показателей в Сибирском федеральном округе и в Российской Федерации в целом.

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.

Материал поступил в редакцию: 2019 г.

ЛИТЕРАТУРА

- Амбросова А.Е., Востротина З.И., Кузьмина Л.Е. и др. Острые отравления у детей г. Иркутска // Научные труды Иркутского государственного медицинского института, выпуск 127. Особенности реанимации при острых отравлениях: Материалы Всероссийской научно-практической конференции (4-5 сентября 1975 г.). Иркутск, 1975. С.19-21.
- Анализ динамики бытовых отравлений в Иркутской области, в т.ч. алкоголем и наркотиками со смертельным исходом. Информационно-аналитический бюллетень за 2016 год. Иркутск, 2017 год. 27 с.
- Анализ динамики бытовых отравлений в Иркутской области, в т.ч. алкоголем и наркотиками со смертельным исходом. Информационно-аналитический бюллетень за 2017

- год. Иркутск, 2018. 25 с.
- Даль В.И. Толковый словарь русского языка. Современная версия. М.: Изд-во Эксмо, 2005. С.448, 733.
- Зобнин Ю.В., Дегтярева М.А., Любимов Б.М. и др. Острые отравления наркотиками и психодислептиками в Иркутске // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. №7. С.14-20.
- Косоротов Д.П. Учебник токсикологии. Изд. 3-е, доп. СПб.: Издание К.Л. Риккера, Невский пр. 14, 1911. С.2-22.
- Косоротов Д.П. Учебник судебной медицины. 3-е по-смертное изд. перераб. и доп. д-ром Я.Л. Лейбовичем. М., Л.: ГИЗ, 1928. С.103-116.
- Лужников Е.А. Распространенность острых отравле-

ний и их причины // Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курьяндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. С.587-601.

9. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: Учебник. 4-е изд. М.: ООО «Медико-информационное агентство», 2008. С.12-22.

10. Научные труды Иркутского государственного медицинского института, выпуск 127. Особенности реанимации при острых отравлениях: Материалы Всероссийской научно-практической конференции (4-5 сентября 1975 г.). Иркутск, 1975. 184 с.

11. Неотложная помощь при острых отравлениях (справочник по токсикологии) / Под ред. С.Н. Голикова. М.: Медицина, 1978. С.5.

12. Остапенко Ю.Н., Сенцов В.Г. Эпидемиология острых химических отравлений и их профилактика // Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С.22-38.

13. Приказ МЗ РСФСР №70 от 26 марта 1970 года «О мерах по дальнейшему укреплению токсикологической службы органов здравоохранения Российской Федерации».

14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2000 года №460 «Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга».

15. Российский статистический ежегодник. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2017. 686 с.

16. Седов К.Р., Провадо И.П. Организация токсикологической службы в г. Иркутске // Научные труды Иркутского государственного медицинского института, выпуск 127. Особенности реанимации при острых отравлениях: Материалы Всероссийской научно-практической конференции (4-5 сентября 1975 г.). Иркутск, 1975. С.179-180.

17. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Под ред. К.В. Котенко. Пер. с англ. М.: Практика, 2010. С.1325-1329.

18. Энциклопедический словарь Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона (в 86 томах с иллюстрациями и дополнительными материалами). СПб.: Типо-Литография И.А. Ефрона, Прачешный пер., № 6, 1897. Т.ХХII. С.461-462.; 1904. Т.ХLI. С.507-509.

19. Baud F, Garnier R. Toxicologie Clinique, 6^e éd. Paris: Lavoisier Médecine sciences, 2017. P.112-143.

20. Global Health Observatory (GHO) data. Mortality from unintentional poisoning. Poisons centers. URL: https://www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres/en/index1.html

21. Orfila M.J.B.P. Traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal, ou toxicologie générale, considérée sous les rapports de la physiologie, de la pathologie et de la médecine légale. Tome premier 1^{re} Partie. Paris : Crochard, 1818. P.VII-XVI.

22. Petit Robert: Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française. Paris: Société du nouveau littéré, LE ROBERT, 1968. 1970 p.

REFERENCES

1. Ambrosova A.E., Vostrotnina Z.I., Kuzmina L.E., et al. Acute poisoning in children of Irkutsk // Scientific proceedings of the Irkutsk State Medical Institute, issue 127. Features of resuscitation in acute poisoning: Materials of the All-Russian Scientific and Practical conferences (September 4-5, 1975). Irkutsk, 1975. P.19-21. (in Russian)

2. Analysis of the dynamics of domestic poisoning in the Irkutsk region, including fatal alcohol and drugs. Information and analytical bulletin for 2016. Irkutsk, 2017. 27 p. (in Russian)

3. Analysis of the dynamics of domestic poisoning in the Irkutsk region, including fatal alcohol and drugs. Information and analytical bulletin for 2017. Irkutsk, 2018. 25 p. (in Russian)

4. Dal V.I. Explanatory dictionary of the Russian language. The modern version. Moscow: Eksmo Publishing House, 2005. P.448, 733. (in Russian)

5. Zobnin Yu.V., Degtyareva M.A., Lyubimov B.M., et al. Acute drug poisoning and psychodysleptics in Irkutsk // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). 2016. №7. P.14-20. (in Russian)

6. Kosorotov D.P. Textbook of Toxicology. Ed. 3rd, add. St. Petersburg: Edition K.L. Rikker, Nevsky pr. 14, 1911. P. 2-22. (in Russian)

7. Kosorotov D.P. Forensic textbook. 3rd posthumous ed. re-slave. and add. Dr. Ya.L. Leibovichem. Moscow, Leningrad: GIZ, 1928. P.103-116. (in Russian)

8. Luzhnikov E.A. The prevalence of acute poisoning and their causes // General Toxicology / Ed. B.A. Courland, V.A. Filova. Moscow: Medicine, 2002. P.587-601. (in Russian)

9. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Clinical Toxicology: A Textbook. - 4th ed. Moscow: Medical-Information Agency LLC, 2008. P.12-22. (in Russian)

10. Scientific works of the Irkutsk State Medical Institute, issue 127. Features of resuscitation in acute poisoning: Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference (September 4-5, 1975). Irkutsk, 1975. 184 p. (in Russian)

11. Emergency care for acute poisoning (a guide to toxicology) / Ed. S.N. Golikov. Moscow: Medicine, 1978. P.5. (in Russian)

12. Ostapenko Yu.N., Sentsov V.G. Epidemiology of acute

chemical poisoning and their prevention // Medical Toxicology: National Guide / Ed. E.A. Luzhnikov. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P.22-38. (in Russian)

13. Order of the Ministry of Health of the RSFSR No. 70 dated March 26, 1970 "On Measures to Further Strengthen the Toxicological Service of the Health Authorities of the Russian Federation". (in Russian)

14. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 29, 2000 No. 460 "On approval of accounting documentation for toxicological monitoring". (in Russian)

15. Russian statistical yearbook. Moscow: Federal State Statistics Service, 2017. 686 p. (in Russian)

16. Sedov K.R., Provado I.P. Organization of the toxicological service in Irkutsk // Scientific proceedings of the Irkutsk State Medical Institute, issue 127. Features of resuscitation in acute poisoning: Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference (September 4-5, 1975). Irkutsk, 1975. P.179-180. (in Russian)

17. Hoffman R., Nelson L., Howland M.-E., et al. Emergency medical care for poisoning / Ed. K.V. Kotenko. Per. from English. Moscow: Practice, 2010. P.1325-1329. (in Russian)

18. Encyclopedic Dictionary of F.A. Brockhaus and I.A. Efron (in 86 volumes with illustrations and additional materials). St. Petersburg: Tipo-Lithography I.A. Efron, Laundry Lane, No. 6, 1897. Vol. XXII. P.461-462.; 1904. Vol. XLI. P.507-509. (in Russian)

19. Baud F, Garnier R. Toxicologie Clinique, 6^e éd. Paris: Lavoisier Médecine sciences, 2017. P.112-143.

20. Global Health Observatory (GHO) data. Mortality from unintentional poisoning. Poisons centers. URL: https://www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres/en/index1.html

21. Orfila M.J.B.P. Traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal, ou toxicologie générale, considérée sous les rapports de la physiologie, de la pathologie et de la médecine légale. Tome premier 1^{re} Partie. Paris : Crochard, 1818. P.VII-XVI.

22. Petit Robert: Dictionnaire alphabétique et analogique de la langue française. Paris: Société du nouveau littéré, LE ROBERT, 1968. 1970 p.

Информация об авторах:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры госпитальной терапии, к.м.н., доцент, 664993, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: yu.zobnin@ismu.baikal.ru, SPIN-код: 7464-1217; Третьяков Алексей Борисович – заведующий отделением острых отравлений, врач-токсиколог высшей квалификационной категории, 664002, Иркутск, ул. Жукова, 9, тел. 8 (3952) 328382, e-mail: toxico@msh38.ru; Немцева Анастасия Анатольевна – заведующий отделением острых отравлений у детей, 664009, Иркутск, ул. 1-я Советская, 57, тел. 8 (3952) 218975, e-mail: imdkb@imdkb.ru; Перфильев Дмитрий Владимирович – начальник бюро, врач судебно-медицинский эксперт высшей квалификационной категории, 664022, Иркутск, б. Гагарина, д. 4, а/я 6, тел. 8 (3952) 280949, e-mail: iobsme@bk.ru; Дроганов Михаил Ардалионович – заведующий организационно-методическим отделом бюро, 664022, Иркутск, б. Гагарина, д. 4, а/я 6, тел. 8 (3952) 280949, e-mail: iobsme@bk.ru

Information About the Authors:

Zobnin Yuri V. – Associate Professor, Department of Hospital Therapy, candidate of medical sciences, associate professor, tel. 8(3952) 328382, e-mail: yu.zobnin@ismu.baikal.ru, SPIN-код: 7464-1217; Tretyakov Alexey B. – head of the department of acute poisoning, toxicologist of the highest qualification category, 664002, Irkutsk, ul. Zhukova, 9, tel. 8(3952) 328382, e-mail: toxico@msh38.ru; Nemtseva Anastasia A. – Head of the Department of Acute Poisoning in Children, 664009, Irkutsk, ul. 1st Sovetskaya, 57, tel. 8(3952) 218975, e-mail: imdkb@imdkb.ru; Perfiliev Dmitry V. – head of the bureau, doctor forensic expert of the highest qualification category, 664022, Irkutsk, b. Gagarina, d. 4, PO Box 6, tel. 8(3952) 280949, e-mail: iobsme@bk.ru; Droганov Mikhail A. – head of the organizational and methodical department of the bureau, 664022, Irkutsk, b. Gagarina, d. 4, PO Box 6, tel. 8 (3952) 280949, e-mail: iobsme@bk.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© НАПРАСНИКОВА Е.В. – 2019
УДК:631.4 (571.5)

DOI: 10.34673/ismu.2019.26.27.012

САНИТАРНО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЧВ ИНДУСТРИАЛЬНОГО ГОРОДА УСОЛЬЕ-СИБИРСКОЕ

Напрасникова Е.В.
(Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, Иркутск, Россия)

Резюме.

Актуальность. Контроль качества окружающей среды по интегральным показателям свойств почвы является своевременным и признан актуальным экологическим подходом. Это особенно важно, если речь идет о проблеме сохранности компонентов биосферы, как среды обитания человека.

Цель исследования: изучение современного эколого-биохимического и санитарного состояния почв на примере старинного промышленного города – Усолья-Сибирского.

Материалы и методы. Объектом детальных исследований явились урбаноземы, взятые с глубины 0-10 см в основных функциональных зонах города. Санитарно-бактериологическую оценку проводили в соответствии СанПин – 2.17.1287-03. При идентификации доминирующих сапрофитных бактерий актиномицетов и микроскопических грибов использовали соответствующие определители. Уровень биохимической активности почв установлен экспресс-методом по Т.В. Аристовской и М.В. Чуговой. Щелочно-кислотные условия регистрировались потенциометрически на приборе (иономер И-160МИ). Для дополнительной характеристики урбаноземов были использованы труды сотрудников института геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН по содержанию основных химических элементов. Расчёты превышения уровня ПДК выполнены автором.

Результаты. Выявлен высокий уровень биохимической активности почв на фоне их щелочных свойств. Показатели рН почв варьируют от слабощелочных (7,3-8,0 ед.) до среднещелочных (8,0-8,5 ед.). Установлена зависимость биохимической активности почвы от рН среды. Связь характеризуется статистически существенной ($R^2 = 0,5$). По санитарно-показательным микроорганизмам определена степень загрязнения изучаемых почв, которая колеблется от слабо до сильно загрязненных. Установлено доминирование видов *C. freundii* и *E. Cloacae*.

Заключение. В результате исследований, выполненных в экологическом ключе, основная цель работы была достигнута. Выявлен высокий уровень биохимической активности почв. Дана оценка их сравнительно безопасного санитарного состояния. Определены представители основных систематических групп микроорганизмов.

Ключевые слова: почва; микроорганизмы; санитарная оценка; биохимическая активность.

SANITARY-MICROBIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PROPERTIES OF SOILS IN THE INDUSTRIAL CITY OF USOLYE-SIBIRSKOE

Напрасникова Е.В.
(Sochava Institute of Geography SB RAS, Irkutsk, Russia)

Summary.

Actuality. Monitoring of the environmental quality from integral indicators of soil properties is a timely method and has been recognized as a currently relevant ecological approach. This is especially important with regard to the problem of preserving the biosphere components as the human habitat.

Aim: is to study the current ecological-biochemical and sanitary status of soils using an ancient industrial city of Usolye-Sibirskoe as an example.

Methods. The object for detailed investigations in to urbanozems (urbansoils) sampled from a depth of 0-10 cm in the main functional zones of the city. A sanitary-bacteriological assessment was made in accordance with SanPin-2.17.1287-03. Identification of the dominant saprophytic bacteria, actinomyces and microscopic fungi used appropriate determinants. The level of soil biochemical activity was determined by the express method according to T.V. Aristovskaya and M.V. Chugunova. The alkaline-acidic conditions were recorded potentiometrically with the instrument (ion meter I-160MI). An additional characterization of chernozems used the findings reported by researchers of Vinogradov Institute of Geochemistry SB RAS regarding contents of main chemical elements. Calculations of the exceedance of the MPC level were done by this author.

Results. A high level of soil biochemical activity at a background of their alkaline properties has been revealed. The soil pH values vary from weakly alkaline (7.3–8.0) to moderately alkaline (8.0–8.5). A dependence of the soil biochemical activity on pH of the medium was determined. The correlation is characterized as statistically significant ($R^2 = 0.5$). The degree of soil

pollution was determined from sanitary-representative microorganisms, which fluctuates from weakly to strongly polluted. A predominance of the species *C. freundii* and *E. Cloacae* was established.

Conclusions. As a result of experimental investigations, the primary objective of this research has been achieved. A high level of soil biochemical activity has been revealed. An assessment of their sanitary condition, which is relatively safe. Representatives of the main systematic groups of microorganisms have been determined.

Key words: soil; microorganisms; health assessment; biochemical activity.

Введение

В настоящее время негативные последствия антропогенного влияния на свойства городских почв как в нашей стране, так и за рубежом, очевидны, что отражено в активно накапливающейся научной информации [4,5,7-9].

Известно, что одной из важных экологических функций почвы является санитарная, которая связана с асептическими свойствами, лимитирующими развитие в ней болезнетворных микроорганизмов. Кроме этого существенным информативным показателем является биохимическая активность почв, отражающая её функциональные возможности на текущий момент времени, и контролируется экологическими факторами, особенно щелочно-кислотными условиями (рН).

Цель исследования – изучение современного эколого-биохимического и санитарного состояния почв на примере старинного индустриального города Усо́лья-Сибирского.

Материалы и методы

Исследуемая территория расположена на берегу р. Ангары, в 90 км от областного центра. В 1940 году село Усо́лье получило статус города, в название было включено слово «Сибирское». По занимаемой территории (74 км²) город относится к большим, по численности населения в настоящее время к средним – 83364 жителей. В городе преобладает резко-континентальный климат. Морозные и длительные зимы. Короткое, но теплое лето. Средняя температура января составляет: -18,4°C, июля – +18,5°C. Среднее годовое количество осадков – 480 мм. На территории Усо́льского района получили распространение равнинные подтаежные сосновые травяно-брусничные леса и таежные сосново-лиственничные травяные на серых лесных почвах.

Основные виды промышленной деятельности города: добыча и переработка соли «Усо́лье» ООО «Руссо́ль»; химическое производство – АО «Усо́лье-Сибирский химико-фармацевтический завод»; «Производство металлического калия», машинного оборудования (ООО «Усо́льмаш»); обработка древесины и производство изделий из дерева; производство пищевых продуктов.

Отбор почвенных образцов и санитарно-микробиологическую оценку проводили во всех функциональных зонах города, согласно методических рекомендаций [2,6]. Определение биохимической активности почв (БАП) выполнялось экспресс-методом [1] в лабораторных условиях. Щелочно-кислотные свойства почв определялись потенциометрическим методом на приборе (иономер И-160МИ). В работе был использован статистический метод определения коэффициента аппроксимации в программе Excel.

Для дополнения характеристики изучаемых почв приведём результаты геохимических исследований сотрудников института геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН [3]. Концентрация (мг/кг) распространенных почвенных элементов в аллювиальном горизонте почвенного покрова исследуемого города следующая: Са – 2,2; Mg – 2,6; К – 1,7; Hg – 0,02; U – 2,01; Th – 6,26; Cs – 3,48; Be – 3,0; Zn – 72; Pb – 21; Cu – 23; Co – 17; Ni – 49; Cr – 133; V – 100; Sr – 338. Из приведенных элементов величину ПДК (предельно-допустимой концентрации) превышают: Zn, Cu, Cr, Ni, Sr. Расчёты показали, что превышение уровня ПДК колеблется от 3 до 22 единиц.

Результаты и обсуждение

Величину рН почв рассматривают в качестве одной из важнейших интегральных почвенных характеристик и ведущих экологических факторов. В условиях урбанизации и техногенеза рН претерпевает существенную трансформацию. В Сибири, где не наблюдаются «кислотные дожди», рН почв, как правило, смещается в щелочную сторону. Пределы колебаний рН на территории города составляют 7,3-8,5 ед. Кислые и сильнощелочные почвы на настоящий момент времени отсутствуют. Площадь почвенного покрова со слабо и среднещелочными значениями (7,3-8,0 ед.) занимает значительную часть территории города. Почвы с минимальными значениями рН локально наблюдаются в центре города (парки, спортивные зоны).

Уровень БАП – индикатор их современного экологического состояния и в то же время самоочищающей способности. По результатам БАП выделяется три группы почв. Первая – с очень высокой активностью (от 2,4 до 4,0 ч.), вторая – с высокой (от 4,0 до 6,0 ч.), третья – от 6,0 и более со средней.

Промышленные объекты в городе сосредоточены в основном в северной части. Их производственная вредность относится к 3-5 классу опасности. Здесь значения БАП, а особенно рН очень неоднородные и переход одних значений к другим имеет резкий характер. Данный факт можно связать с особенностями влияния промышленной зоны, где почвенный покров, грунты и подземные воды пропитаны загрязняющими веществами и тяжелыми металлами.

Экспериментальные данные в системе БАП-рН позволили выявить тесноту связи между ними (рис. 1). Кривая показывает тренд с коэффициентом аппроксимации $R^2 = 0,50$. Согласно шкале Чеддока связь характеризуется как статистически существенная. Несмотря на значительное влияние техногенеза в данном городе, взаимосвязь между двумя важными экологическими показателями не нарушилась.

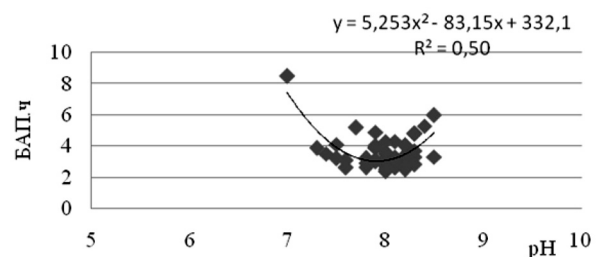


Рис. 1. Зависимость биохимической активности почвы от щелочно-кислотных условий.

Результаты санитарно-микробиологического анализа почв, представленные в таблице 1, показывают различную степень их загрязнения хозяйственно-бытовыми органическими веществами. Количество сапрофитных бактерий колеблется от 0,03 до 3,6 млн. КОЕ/г почвы. В почвах селитебных зон обнаружено наибольшее количество. Титр кишечной палочки колебался в пределах 0,01-0,001. На долю слабо загрязненных почв приходится 33,4%; умеренно загрязненных – 46,6%; сильно загрязненных – 20%.

Установлено доминирование видов *C. freundii* и *E. Cloacae*. Среди эубактерий преобладали споровые формы рода *Bacillus*. Это свидетельствует о значительной толерантности бациллярных форм к тяжелым ме-

Санитарно-микробиологическая оценка почв г. Усолье-Сибирское

№ образца	Местоположение	Сапрофитные микроорганизмы (млн. КОЕ /г почвы)	Титр кишечной палочки	Оценка санитарного состояния почвы
1	Московский тракт; на въезде в город	0,03 ± 0,006	0,1	слабо загрязненная
3	Промышленная зона	0,80 ± 0,09	0,01	слабо загрязненная
4	Торговая точка	0,78 ± 0,09	0,001	умеренно загрязненная
5	Частный сектор	1,40 ± 0,08	0,0001	сильно загрязненная
6	Жилой массив	0,51 ± 0,02	0,001	умеренно загрязненная
7	Стадион, 18 м от дороги	0,73 ± 0,09	0,001	умеренно загрязненная
8	Автозаправка в центре города	3,6 ± 0,06	0,0001	сильно загрязненная
9	Жилой массив, старые двухэтажные дома	0,57 ± 0,02	0,001	умеренно загрязненная
10	Остановка трамвая, сквер	0,94 ± 0,06	0,001	умеренно загрязненная
11	Гаражи, окраина города	1,2 ± 0,06	0,001	умеренно загрязненная
12	Склон оврага, 100 м от частного сектора	1,9 ± 0,1	0,01	слабо загрязненная
13	Парковая зона (центр города)	1,4 ± 0,06	0,001	умеренно загрязненная
14	Территория больницы	0,7 ± 0,09	0,01	слабо загрязненная
15	Придорожная экосистема	0,5 ± 0,02	0,01	слабо загрязненная

таллам. Качественный состав представлен доминантами вида: *Bacillus (B.) mycoides*, *B. mesentericus*, *B. cereus*, *B. megaterium*, *B. subtilis*. Представители микрококков и псевдомонад встречаются редко. Качественный состав микроскопических грибов характеризуется доминирующими видами рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*. Актиномицеты были не многочисленны. Доминировали представители белых и серых цветковых линий, секций *Albus* и *Sinereus*. Доминирующий состав микроорганизмов имеет сходство с другими городами Приангарья [4].

Заключение

Изучена одна из важных экологических функций, связанная с трансформацией органического азота. Она

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристовская Т.В., Чугунова М.В. Экспресс-метод определения биологической активности почв // Почвоведение. 1989. №11. С.142-147.
2. Гигиенические нормативы / Под ред. Г.Г.Онищенко. СПб.: Профессионал, 2011. 118 с.
3. Гребеничкова В.И., Лустенберг Э.Е., Китаев Н.А., Ломоносов И.С. Геохимия окружающей среды Прибайкалья (Байкальский экологический полигон). Новосибирск: Гео, 2008. 234 с.
4. Напрасникова Е.В., Макарова А.П. Санитарно-микробиологические и биохимические особенности почвенного покрова городов Прибайкалья // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. №5. С.67-71.
5. Напрасникова Е.В. Санитарно-экологическое состояние почв в условиях техногенного воздействия // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. №1. С.34-36.
6. Санитарная микробиология / Госманов Р. Г., Волков А.Х., Галлиулин А.К., Ибрагимова А.И. СПб, М., Краснодар: Лань, 2016. С.206-210.
7. Скворцова И.Н. Микробиологические и некоторые санитарно-гигиенические свойства городских почв // Почва, город, экология. М.: Фонд «За экономическую грамотность», 1997. С.125-146.
8. Burghardt W. Soil in urban and industrial environments // Z. Pflanzenernahr Bodenkunde. 1994. Vol. 15. P.205-214.
9. Lehmann A., Stahr K. Nature and Significance of Anthropogenic Urban Soils // Soils and Sediments. 2007. Vol. 7. №4. P.247-260.

Информация об авторе:

Напрасникова Елизавета Викторовна – к.б.н., ст.н.с. лаборатории географии почв и геохимии ландшафтов Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, Иркутск, Россия. e-mail: r.kodar@mail.ru, tel. – 73952427089. SPIN-code: 3664-5250, ORCID – 0000-0003-2049-5066, SCOPUS – 10640308700.

Information About the Author:

Naprasnikova Elizaveta V. – candidate of biological sciences, Senior Research Scientist. V B. Sochava Institute of Geography SB RAS, Irkutsk, Russia, e-mail: r.kodar@mail.ru, tel. – 73952427089. SPIN-code: 3664-5250, ORCID – 0000-0003-2049-5066, SCOPUS – 10640308700.

Таблица 1

рассматривается как потенциальная самоочищающая способность урбанонозов. Высокий уровень БАП на фоне щелочных свойств не является положительным моментом, так как может привести к потере в почве биогенного элемента – азота. Санитарно-микробиологический анализ показал, что на долю слабо загрязненных почв приходится 33,4%; умеренно загрязненных – 46,6%; сильно загрязненных – 20%. Данные результаты позволяют рекомендовать увеличение степени озеленения городских почв.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор не получал гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 12.10.2019 г.

REFERENCES

1. Aristovskaya T.V., Chugunova M.V. Express method of determining the biological activity of soils // Pochvovedenie. 1989. №11. P.142-147. (in Russian)
2. Hygieny Standards /Ed. G.G.Onishchenko. St. Petersburg: Professional, 2011. 118 p. (in Russian)
3. Grebenshchikov, V.I., Lustenberg E.E., Kitaev N.A., Lomonosov I.S. Geochemistry of the Environment in Cisbaikalia (Baikal Ecological Study Area). Novosibirsk: Geo, 2008. 234 p. (in Russian)
4. Naprasnikova E.V., Makarova A.P. Sanitary-microbiological and biochemical characteristics of soil cover in cities of Cisbaikalia // Sibirskij Medisinskij Zurnal (Irkutsk). 2005. №5. P.67-71. (in Russian)
5. Naprasnikova E.V. Sanitary-ecological status of soils in conditions of technogenic impact // Sibirskij Medisinskij Zurnal (Irkutsk). 2017. №1. P.34-36. (in Russian)
6. Sanitary Microbiology / Gosmanov R.G., Volkov A.Kh., Gallulin A.K., Ibragimova A.I. St. Petersburg; Moscow; Krasnodar: Lan, 2016. P.206-210. (in Russian)
7. Skvortsova I.N. Microbiological and some sanitary-hygienic properties of urban soils, in Soil, City, Ecology. Moscow: Fond "Za Ekonomicheskuyu Gramotnost" 1997. P.125-146. (in Russian)
8. Burghardt W. Soil in urban and industrial environments // Z. Pflanzenernahr Bodenkunde. 1994. Vol. 15. P.205-214.
9. Lehmann A., Stahr K. Nature and Significance of Anthropogenic Urban Soils // Soils and Sediments. 2007. Vol. 7. №4. P.247-260.

ОЦЕНКА УЧЕБНЫХ ПЛАНОВ В НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ВНУТРЕННЕЙ МОНГОЛИИ (КИТАЙ)

Адукинфу¹, Оюнгоо Б.², Лхагвасурен Ц.²

¹Национальный университет Внутренней Монголии, Китай;

²Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия)

Резюме.

Целью работы стала оценка учебной программы “Лечебное дело” Национального Университета Внутренней Монголии (Китай).

Материалы и методы. Использовался метод одновременного дискриптивного анализа. В исследование были включены стороны учебного процесса – обучающиеся, организаторы и преподаватели данного Университета. Были проанализированы учебная программа, её составные компоненты, опросники, записи интервью, ведомости, соответствующие правовые и нормативные документы, отчёты.

Результаты. Во «входах» реализации учебной программы высшего образования Медицинского факультета необходимо улучшить состояние библиотеки, доступ и обеспечение интернет среды, возможности проведения научно-исследовательской работы, кооперативной работы участников учебного процесса. В «процессах» учебной программы необходимо усовершенствовать методы обучения, а система оценки обучающихся по некоторым параметрам не соответствует международным критериям. В «выходе» отмечается, что данную учебную программу недостаточно признают в местном и международном масштабе. Признанность и положение выпускников в социальной и медицинской области достаточны.

Заключение. Методом одновременного дискриптивного анализа проведено исследование «входов», «процесса» и «выходов» программы высшего образования (бакалавриата) в Национальном университете Внутренней Монголии (Китай), установлены направления, требующие улучшения.

Ключевые слова: медицинское образование; бакалавриат; Национальный университет Внутренней Монголии; дискриптивный анализ.

UNDERGRADUATE MEDICAL CURRICULUM EVALUATION AT INNER MONGOLIA UNIVERSITY FOR NATIONALITIES, PRC

Aduqinfu¹, B. Oyungoo², Ts. Lkhagvasuren²

¹Inner Mongolia University for Nationalities, China;

²Mongolian National University of Medical Sciences, Ulanbaatar, Mongolia)

Summary.

Aim: to evaluate the curriculum “General Medicine” of the Inner Mongolia University for Nationalities (China).

Methods. The method of simultaneous descriptive analysis was used. The study included the sides of the educational process – students, organizers and teachers of this University. We analyzed the curriculum, its constituent components, questionnaires, interview records, statements, relevant legal and regulatory documents, reports.

Results. At the “entrances” of the implementation of the higher education curriculum of the Faculty of Medicine, it is necessary to improve the state of the library, access and provision of the Internet environment, the possibility of conducting research work, and the cooperative work of participants in the educational process. It is necessary to improve teaching methods in the “processes” of the curriculum, and the system of assessing students in some parameters does not correspond to international criteria. The exit notes that the curriculum is not well recognized locally and internationally. The recognition and position of graduates in the social and medical field is sufficient.

Conclusion. The method of simultaneous descriptive analysis was used to study the “inputs”, “process” and “outputs” of the higher education (bachelor’s) program at the Inner Mongolia University for Nationalities(China), and directions for improvement were identified.

Key words: medical education; bachelor’s degree; National University of Inner Mongolia; descriptive analysis.

The latest trend in healthcare is directed to provide client-friendly, evidence-based and full-service care to all members of the community (healthy and diseased), and ensuring continuous quality of health care, and promoting public health, protection and improving the quality of life through public service delivery.

The World Federation of Medical Education has approved the standards of the curriculum for undergraduate medical education addressed to member countries. Under the standard item 1.4, each school is recommended to align its medical education to the needs of the community, to support medical knowledge and technological advancement, to ensure the continuity of the physician’s learning environment, to utilize information technology advancement, and to adapt to the change in the system of health care delivery.

Ensuring the continuous development of the curriculum has important advantages such as international accredita-

tion of the curriculum, allowing students to exchange credits, as well as mutual acceptance of graduates’ diplomas with foreign universities. Based on the evaluation of the program, it would be possible to identify the skillset of graduates. Thus the implementation will provide us valuable information about knowledge, skillset and attitudes that must be passed down by teachers, in addition to clear qualifications of specialists the employers could expect.

Modern medical education system has been developing for almost 500 years since its origin in China. Since the founding of the new China, the medical education has never been so successful. It has been remarkable success, the result of improved training of human resources and as well as advancement of scientific research and medical services.

However, depending on the historical and economic reasons, the Chinese medical education standards differ from that of developed countries. Today we face the need to grad-

ually unify the doctors' under standardized management and to develop medical education to international level. In this context, innovation in the curriculum for undergraduate medical students remain essential. Established in 1958, the Inner Mongolia University of Nationalities – one of the universities of China specialized in medicine- has produced over 7000 doctors since its opening of the curriculum for undergraduate medical students in 1987. Despite the many changes to the curriculum during the past ten years, including the content of credits for hours and improved interrelationships of courses, there are still difficulties in educating specialists in medical schools.

In order to implement the WFME's "Guidelines of conducting training directed at providing comprehensive competence in regional and international scale", it has become essential to conduct comparative studies of curriculum, to define contents, proper planning of resources, and to improve the program.

Study aim: to evaluate the curriculum for undergraduate medical students at Inner Mongolia University for Nationalities, PRC.

Research methods

The research has been conducted with descriptive and analytic models simultaneously. In order to evaluate of the curriculum for undergraduate medical students at Inner Mongolia University for Nationalities of China, the participants and implementer as well as following materials have been studied: training programs, components, questionnaires, interview records, results, relevant rules and procedures, and reports. Questionnaire has been statistically analyzed on SPSS-17 software.

Results

We have collected the data from 23 members of the management team of Inner Mongolia University of Nationalities, 137 faculty members and professors, 268 students from 1-5 grades, 331 graduates and 35 employers.

Current evaluation of the curriculum for undergraduate medical students.

The quantitative and qualitative analysis of the criteria for assessing the current situation of the curriculum is divided into program inputs, processes and outputs, and each section has been identified, as followed by.

In Program inputs section, the result of comparative satisfaction survey from participating parties on "Environmental and technological situation related to curriculum implementation" item shows differed greatly between faculty members and graduation assessments (figure 1).

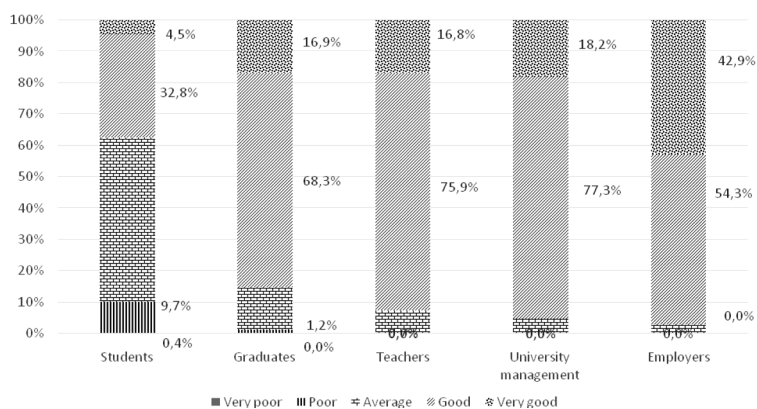


Рис. 1. Оценка учебной среды (заинтересованные стороны) /
Figure 1. Assessment of learning environment (stakeholders)

Students' satisfaction regarding the availability of equipment, information technology tools, laboratories, clinical environment, and utilization status and healthy and safe learning environment were worse than teachers

and graduates (91.9-96.4 percent and 51.2-63.7 percent respectively). This indicates that improvement in the learning environment of the students is absolute necessary. Furthermore, the survey indicates that current students, trainees and graduates have evaluated the learning environment, training materials, especially instructions and guidance of organizing trainings as "inadequate", which shows improvement is necessary on quality standards.

Also, this study findings indicate current learning environment is inadequate to meet the need for printed materials, e-learning tools and e-learning environment. On the contrary, the school management, *faculty members* and employers have evaluated the learning environment, learning tools and e-environment as "satisfactory" which shows a great difference in stakeholders' satisfaction level. During a group interview session about the learning environment, library and digital information sources, the students raised several issues including limited laboratory capability, limited capacity, low speed internet and insufficient cabinets. It can be seen that more investment is needed for the improvement of training equipment and tools, better accommodation for students and sufficient training facilities.

Educational program process was evaluated with 4 main criteria. Results of each criterions are described as shown below.

"*Program organization and management*" aimed to assess whether adequate strategies and management efforts are put to ensure the development of the program by optimal allocation of resources to provide quality and continuous training activities in order to create a favorable working and learning environment. The *faculty members* assessment on program management and organization has been evaluated in detail using 12 indicators. The results showed that one in four *faculty members* have put "satisfactory" when asked about the human resource study, analysis, development works for *faculty member* and staff, as well as *faculty members* and students' participation in decision making process of units (26.2 and 26.3 percents respectively).

Only 27.8 percent of *faculty members* evaluated the continuous collaboration with students after graduation to be good. Another 27.8 percent believes that rules and procedures that are required to develop, implement and evaluate programs were "satisfactory". These become the basis of the evaluation of the *faculty members* program management as "unsatisfactory".

"*Activities targeted for students*" were assessed in 4 points, each point designed to evaluate the sufficiency of supporting activities for the provision of self-learning possibilities as well as the effectiveness of implementation based on the needs of students. The university's management team has provided the poorest (2.8±0.5) evaluation score on the accessibility

of student support services such as consultancy services on learning, research methods, career development, employment, psychology and legal assistance. The evaluation by the students on support services for student bodies were relatively lower than that of *faculty members*, school management and graduates (3.6 students). The students' satisfaction level was significantly lower compared to graduates' satisfaction level regarding the support and organizational assistance for student volunteer works, financial support provided for student bodies, funding of club activities, as well as the rightful usage of funds and the transparency of financial reports. Based on the fact that the school management, *faculty members*, graduates and students all agree that student support mechanism is unsatisfactory, it clearly indicates that a radical change is needed in this matter. Student interviews underline that there is a demand for *faculty members'* attention on enhancing the scientific knowledge and research methodology contents given to students.

Faculty members activities were evaluated by 3 main indicators, each dedicated to draw assessment on whether

they are effectively aimed to implement and develop the training program.

In this section, 86.1 percent of all *faculty members* have evaluated the curriculum's human resource policy to be effectively applied, while 83.9 percent of all faculty members believes that the number of professors with PhD degree is sufficient, 75.7 percent said the position based requirements on educators are being met, and 82.5 percent have said that performance and quality based incentives provided to *faculty members* were good.

Faculty members evaluation analysis was made based on criteria such as whether or not the teachers prepare their performance reports, if there are regular external evaluations in place, teachers' teaching methods, whether or not the *faculty members* are evaluated by the students, or whether or not the *faculty members* work and documents are evaluated. These indicators were evaluated "good" in 76.9 percent of *faculty members*.

As a result of interviews conducted with the school management in terms of *faculty member* development matter, the university has started adopting numerous internal policies to promote faculty development. However, it was underlined that further stage development is required, as well as exchange programs for faculties and know-how transfer were a must. The students and *faculty members* ratio 15:1 is considered adequate and current status is 18:1.

"Training activities" were assessed to determine alignment with school's vision and are directed at the optimum result of the program; as well as if the continuous improvement efforts are put in place regarding contents and training methods. During the interview on curriculum contents and innovation, teachers stressed external involvement from government officials on establishing objectives, organizational structures, and programs of Chinese academies of health sciences and medical institutes are hindering academic freedom. The officials often disregard the suggestions of the *faculty members*, students and employers.

In addition, university education goals, objectives, and content reforms are usually matched to requirements set by the school's administration or National Education Department or National Health Department. The major weakness of these reforms are made without the participation of students, employers, healthcare organizations, other institutions in the field or the graduates. Therefore curriculum contents differ from international standards.

Satisfaction level on methodology used in training to create knowledge and skillset for practical applications has been evaluated negatively ($p=0.0001$) by the *faculty members* and graduates. The graduates evaluated themselves to be unable to obtain practical knowledge, or in methods for creating new knowledge (2.4 ± 1.2).

Students and *faculty members* agree that most of the trainings are teacher-focused and not interactive. The interviews suggest that teaching methodology must be reformed into a more student-centered system. Students believe that teaching methods of the best international and domestic universities should be tested and more attention should be put on developing students' capabilities. Graduates unanimously support the idea of implementing new methods and voted for the reform of curriculum since the current methodology has proven to be insufficient in terms of providing theoretical and practical skills as a whole package.

The majority of *faculty members* and graduates have good satisfaction level (4 or more points) in relations to the assessment of students based on indicators such as knowledge and skills, determining attitudes, evaluation methods and methodologies used in the training plan for each course, as well as their set-up which are aimed for continuous development of the student (Table 1).

Program output was evaluated by 2 criteria. "Result and effect of the curriculum" was defined by 3 indicators, each

Таблица 1

Оценка преподавателей и выпускников по программе «Оценка студентов» /
Table 1. Faculty members and graduates' assessment on "Student evaluation"

Student evaluation		Faculty members	Graduates	p
		Avg \pm CX	Avg \pm CX	
1	Usage of methods to evaluate knowledge, skillset, attitude and improvement	4.2 \pm 0.9	4.0 \pm 0.8	0.031
2	Evaluation method of each courses used in training plan, its influence on continuous development of students	4.0 \pm 0.7	3.9 \pm 0.7	0.117
3	Transparency, accuracy, fairness and equality of student evaluation	4.2 \pm 0.6	4.0 \pm 0.7	0.013
4	Student achievements	4.1 \pm 0.7	4.0 \pm 0.7	0.008

aiming to determine if the curriculum's results are aimed at the school's vision and mission, and whether or not they meet the stakeholders' needs. Effectiveness was listed on satisfaction survey to determine the curriculum's results, the school's management team concluded it insufficient (13 percent – sufficient), while the graduates believed it was satisfactory (75.3 percent). The management team answered employment surveys and position compliance surveys are taken regularly, but evaluated their participation to be insufficient (43.5 percent unsatisfied) while the graduates believe that their participation is sufficient (73.4 percent sufficient). Evaluation of the time spent until employment since graduation was long for both graduates and curriculum management team (74.4 and 86.9 percent respectively). The position of graduates in the industry and labor market was evaluated at 91.3 percent by the school management and 76.1 percent by the graduates. Contribution of graduates for the development of the field was evaluated sufficient for both management and graduates (73.4 and 76.1 percent). The majority of management team and graduates assessed the success of graduates from the program to be satisfactory.

"Quality assessment and assurance" consisted of 7 indicators assessment. These indicated assured internal quality control mechanism, reviewed regularly by an independent party aimed to continuous development of the curriculum. Domestic and international accreditation was measured by the number of graduates who have entered the upper level of education as well as the students' achievements from international Olympics and competitions was deemed to be sufficient by the curriculum management. However, it was decided that the number of joint international curriculum active for undergraduate education at Inner Mongolia University of Nationalities and the number of foreign students were not satisfactory. Faculties interview suggested that quality and control of curriculums for undergraduate medical students are highly unsatisfactory, while there is a clear lack of performance evaluation systems for curriculums. Agreement on participation of students, graduates, patients and employers is crucial for the improvement of the education system was made.

Conclusion

We analyzed Input Section of the curriculum for undergraduate medical students at Inner Mongolia University of Nationalities and identified significant deficiency in libraries, accessibility and availability of internet based curriculum, as well as research facilities and cooperation between implementing parties of the program. In the Program Process Section, the training methods and evaluation systems did not meet the international requirements in certain fields. Meanwhile on Output Section, certain gap existed on curriculum's accreditation both in national level and internationally. However, the graduates of this curriculum had well-established recognition in social and healthcare sectors.

Curriculum contents should address professional versatility of an individual, such as, identifying and resolving issues, ethics of medicine, communication, attitudes,

leadership, teamwork, knowledge of foreign language as well as the ability to do research. Furthermore, student-centered training methodology is needed to promote course selection possibilities, problem solving systems, unity and participation of society which will in turn create a concrete evaluation system of students and graduations as well as providing lifelong skills.

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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Материал поступил в редакцию: 26.09.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Dent J.A., Harden R.M. A practical guide for Medical teachers: Assessment. 2nd ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
2. <http://wfme.org/standards/bme/> AMEWPR
3. <https://www.apqn.org/>
4. <http://accmon.mn/>
5. Guidelines of the assessment for medical education, WHO 2016. 79 p.
6. Lkhagvasuren Ts., et al. Medical Education. Ulanbaatar, 2018.
7. "Comprehensive competencies of medical doctors", MNUMS, 2014
8. Be DyunRyunk "Development of undergraduate medical education", 2010
9. <http://jwc.imun.edu.cn/ggzd/jxggyjxjs/24817.htm>
10. <http://219.225.148.48:8080/pub/yxywz/>
11. <http://baike.so.com/doc/5381802-5618142.html>

Информация об авторах:

Лхагвасурен Ц. – д.м.н., профессор, академик, e-mail: tsetselkh@gmail.com

Information About the Authors:

Ts. Lkhagvasuren – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician, e-mail: tsetselkh@gmail.com

© ЛХАГВАСУРЕН Ц., ОЮНГОО Б., БАЙАРБАТ Г., БАЛЖИНЯМ Б., САМБЕРЗУЛ Н. – 2019
УДК:378.147.88

DOI: 10.34673/ismu.2019.67.87.014

ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ МОНГОЛИИ

Лхагвасурен Ц., Оюнгоо Б., Байарбат Г., Балжиням Б., Самберзул Н.
(Монгольский государственный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия)

Резюме.

Цель работы: изучение изменений в медицинском образовании Монголии.

Материалы и методы. Аналитический обзор литературы по медицинскому образованию в Европе и Тихоокеанском регионе, сравнение традиционных и современных методов разработки учебных программ. Описание хронологии внедрения современных учебных программ в Монголии.

Результаты. Демократические изменения 1990 года коснулись всех секторов страны, и Монгольский национальный университет медицинских наук также претерпел серьезные изменения в переходный период. Факультеты и специалисты университета сосредоточены на разработке программ с международной квалификацией и региональных потребностей, отвечающих требованиям в этой области. В течение последнего десятилетия наш университет сосредоточился на разработке учебных программ, охватывающих анализ содержания и соответствия зачетных единиц, согласование учебных программ, изменение порядка курсов на полную и продвижение индивидуального обучения, чтобы соответствовать мировым стандартам и быть признанным западно-тихоокеанскими учреждениями. Мы инициировали реформу медицинской учебной программы по сравнению с европейским медицинским образованием и тесно сотрудничали с Гронингским университетом в Нидерландах и университетом Лидса в Великобритании с 1996 года. Новая интегрированная учебная программа была внедрена в период с 2000 по 2019 год.

Заключение. Медицинское образование в Монголии претерпело серьезные реформы, завершившиеся созданием новой интегрированной учебной программы.

Ключевые слова: медицинское образование; инновации; разработка учебных программ.

INNOVATION OF MEDICAL EDUCATION IN MONGOLIA

Lkhagvasuren Ts., Oyungoo B., Bayarbat G., Baljinnyam B., Sumberzul N.
(Mongolian National University of Medical Sciences)

Summary.

Aim: to study changes in medical education in Mongolia.

Methods. An analytical review of the literature on medical education in Europe and the Pacific, comparing traditional and modern methods of curriculum development. Description of the chronology of the introduction of modern educational programs in Mongolia.

Result. The democratic changes of 1990 had affected all sectors of the country and Mongolian National University of Medical Sciences also went through massive changes during the transition period. Faculties and professionals of the university focused on producing internationally qualified and regional needs met programs in the field. Within last decade our university focused on curriculum development covering content and credit match analysis, alignment of curriculums, reordering courses to comprehensiveness, and promoting individual learning in order to meet the global standards and to be recognized by the western pacific institutions. We have initiated medical curriculum reformation comparatively with

European medical education and closely collaborated with Groningen University in Netherlands and Leeds University in United Kingdom from 1996. The new integrated curriculum has been implemented between 2000 to 2019.

Conclusion. Medical education in Mongolia has undergone major reforms, culminating in the creation of a new integrated curriculum.

Key words: Medical Education; Innovation; curriculum development.

The history of medical education in Mongolia had experienced various stages of development including the Huns to 16th century “treat-cure, cognitive revolution, and education”, Asian medicine thriving centuries until 19th century, Religious teaching and mentorship training until 1921, first modern medicine training for hygienists, nurses and physician assistants based on traditional medicine between 1921 to 1942, and followed by National University for higher education in medicine, domestically trained medical doctors and professionals with Soviet style. Currently the medical education is focusing on modernization and globalization of medical education in Mongolia form 1990.

The history of medicine in Mongolia is rich and ancient. Ancestors of Mongolians were nomadic people and discoveries found stone medical equipment from 209 BC. In 1681 the first Buddhist schools for traditional medicine were established and had significant role in medical teaching in Mongolia. However, in 1921 social reforms dismantled the system and future of medical training had no vision. The newly established government started introducing modern medicine and teachings from European science, practitioners of traditional medicine and Soviet professionals began working together, and some traditional medications were banned.

The Soviet experts had played enormous role in development of modern medical practice and establishing educational system for locally trained medical professionals in Mongolia, more than 150 professionals were invited between 1942 and 1990. The government of Mongolia has

1996. Curriculum development had played strong role in advancing quality of medical education and thus had been evaluated by numerous domestic accreditations. Quality assurance in medical education is a globally accepted policy to improve medical practice and healthcare services and World Health Organization recognized the importance in medical education.

World Health Organization is prioritizing quality of medical education, curriculum standards of medical schools all over the world, and accreditation of the programs. In 1972, WHO jointly formed World Medical Education Committee along with other international organizations and the committee has been closely working to define the competencies of the physicians in the world.

World Medical Education Committee published the curriculum standards of medical training which is internationally recognized criteria for education in medicine. These standards were aimed to promote quality of the medical education all over the world. It covers 3 principles (2015) of key components as followed by.

1. Undergraduate medical education
2. Postgraduate training

Continuous medical education

Within last decade our university focused on curriculum development covering content and credit match analysis, alignment of curriculums, reordering courses to comprehensiveness, and promoting individual learning in order to meet the global standards and to be recognized by the western pacific institutions. We have initiated medical

Таблица 1

Различие концепций традиционных и интегрированных учебных программ /
Table 1. Concept difference of traditional and integrated curriculums

№	Items	Traditional curriculum	Integrated curriculum
1	Concept	The medical approach to cure illnesses	Preventive and public health oriented
2	Disease	Acute and infectious diseases oriented	Minimizing risk factors of chronic illnesses
3	Diagnosis	Pathologic diagnosis based	Syndrome based and individually oriented
4	Treatment	To cure the disease	To treat the people at the same time
5	Prophylaxis	Strong chemical compounds e.g antibiotics, vaccination	Healthy lifestyle and rehabilitation integrated
6	Expert	Specialists	General practitioners

Таблица 2

Сравнение содержания стилей учебных программ /
Table 2. Contents comparison of the curriculum styles

№	Curriculums	Subjects	Content update
1.	Traditional style core curriculum (1998)	Social sciences History Russian language Neurosurgery	Social sciences, Russian and specialist medical courses were common
2.	Updated core curriculum (2008)	Research methodology, Information technology Communication skills	Problem solving concepts and contents that are practically important and subjects

expanded medical institute to university status by the 154th act published on November 11, 1990 in order to promote medical education system in the country.

Curriculum development

The democratic changes of 1990 had affected all sectors of the country and Mongolian National University of Medical Sciences also went through massive changes during the transition period. Faculties and professionals of the university focused on producing internationally qualified and regional needs met programs in the field. Undergraduate medical education was completely reformed into core curriculum concept towards modern approach to globalization since

curriculum reformation comparatively with European medical education and closely collaborated with Groningen University in Netherlands and Leeds University in United Kingdom from 1996. The new integrated curriculum has been implemented between 2000 to 2019.

Medical curriculum had been strongly influenced by Eastern European and Soviet teachings and had several characteristics of training. These include strong disciplining, identical curriculums, high cost treatment focused, concerned to treat diseases with medical approach not to prevent from diseases, linear flow of contents, teacher centered, traditional atmosphere of teaching and learning, content overflow to

students, discouraging creativity of students, and grading evaluations were not blinded nor objectively measured.

As a member of the Western Pacific medical education committee, Mongolian National University of Medical Sciences is closely collaborating with regional higher education institutions to maintain international standards quality education. Not only promoting the content and standard improvements to regionally acceptable level, we were qualified by the external curriculum evaluation by the committee. It is worth mentioning accomplishment of the quality assurance in educational service.

Western Pacific Medical Education Committee experts visited MNUMS between October 2nd to 7th, 2011 and evaluated the integrated undergraduate medical education at the School of Medicine. The committee consisted of 8 members from 6 countries namely, Australia, Japan, South Korea, the Philippines, Taiwan, and United States of America. During this time our faculties and staff prepared in advance the evaluation neatly.

We signed a memorandum of understanding prior to the external evaluation by the Western Pacific Medical Education Committee (WPMEC) and a formal support from the Ministry of Education, Culture, Sciences of Mongolia. Following to memorandum of understanding signing ceremony, we delivered self-evaluation to the committee. The accreditation consists of self-evaluation report on curriculum and selected team had presented on behalf of the university to experts' committee. The committee then visited to medical school, clinical setting, teaching hospitals, and interviewed faculties and doctors as well as students over the implementation status of integrated curriculum.

Groningen team – June 15-17, 2015

Recommendations	Interpretation
<ul style="list-style-type: none"> To consider outcome based learning To maintain the integrity of the block contents and to increase evaluation standards To introduce problem based learning contents in blocks To support clinicians in career development in clinical teaching To reduce in person classes and promote individual learning Reconsider order of the block contents Faculty payment should not be measured by in person teaching hours To enhance teaching resources 	<ul style="list-style-type: none"> Efforts from the faculties and students are well, very enthusiastic The university is ready for curriculum reformation Canmed's roles are delivered well Block contents are getting reorganized In person hours are reducing Faculty development is continuously maintained

Groningen team – October 11-14, 2017

Recommendations	Interpretation
<ul style="list-style-type: none"> The activities in the field of Faculty Development are impressive The number of blocks is reduced substantially and an integrated block exam is introduced The number of contact hours is reduced The use of e-learning has increased 	<ul style="list-style-type: none"> Impressive implementation of Faculty Development Substantial progress in updating the programme Evaluate practical skills/clinical rotations in relation labour market Reconsider the extracurricular position of professional development related topics Gradual implementation of Canmeds/competencies is advised

It was an historic moment in Mongolian higher education system, that medical school's integrated curriculum was

accredited by international committee for the very first time in Mongolia.

External evaluation did allow us to understand integrated curriculum and shift towards modernization change was important, curriculum renovation was enormous work of out university. The reformation of medical education began in 1990 and clearly defines how we stand in the globalized world for medical education. Reorganizing the subjects and contents also gave us important take away, how important is having academic freedom.

Conclusion:

We restructured our mission and vision with the lessons learned from the evaluation process itself and gained great experiences. Maintaining quality assurance over the medical education became an integral part of our organizational goals. We also realized importance of creativity and innovation approach was essential for the evaluation and renovation.

In this regards, curriculum development is a continuous process of medical education research and scientific problem.

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: 16.10.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Lkhagvasuren Ts. Medical education in global stage // Journal of Mongolian Medical Education. 2018. №7.
2. Lkhagvasuren Ts. Role of stakeholders in accreditation of medical education // Journal of Mongolian Medical Education. 2015. №6.
3. Lkhagvasuren Ts., Tserendagva D., Dунгердорж D. Medical Education. Ulanbaatar, 2007.
4. Sumberzul N., Oyumbileg Sh. Medical Education. Ulanbaatar, 2001.
5. Tserendagva D., Oyungoo B., Lkhagvasuren Ts., Tserendagva D. Quality assurance in higher education // Journal of Mongolian Medical Education. 2012. №4.

6. Dунгердорж D., Lkhagvasuren Ts., Tserendagva D., Daarimaa Kh. Current advances of Mongolian Medical Education // Journal of Mongolian Medical Education. 2012. №4.
7. Otgonbayar D., Tserendagva D., Amarsaikhan D., et al. Undergraduate medical programs in Mongolia // Journal of Mongolian Medical Education. 2011. №3.
8. Otgonbayar D., Tserendagva D., Ganbat B., et al. Status quo analysis of Mongolian medical education studies // Journal of Mongolian Medical Education. 2009. №2.
9. Sumberzul N., Oyumbileg Sh. Higher Education in transition period of development in Asia. History, Development and Future. Springer, 2018. P 213-221. URL: <http://www.springer.com/gp/book/9789811049880>.

Информация об авторах:

Лхагвасурен Церенхуу – доктор медицинских наук, академик, президент Монгольской академии медицинских наук, улица Зориг, Улан-Батор-14210, Монгольский национальный университет медицинских наук, Монголия, e-mail: Tsetselkh@gmail.com; Сумберзул Нямджав – доктор медицинских наук, профессор, вице-президент по академическим вопросам, улица Зориг, Улан-Батор-14210, Монгольский национальный университет медицинских наук, Монголия, ORCID ID: 0000-0001-6818-6727, e-mail: Sumberzul@mnums.edu.mn; Оюнгү Бадамдорж – кандидат медицинских наук, профессор, директор отдела образовательной политики и менеджмента, улица Зориг, Улан-Батор-14210, Монгольский национальный университет медицинских наук, Монголия, ORCID ID: 0000-0002-2910-3527, e-mail: Oyungoo@mnums.edu.mn

Information About the Authors:

Lkhagvasuren Tserenkhuu – MD, DSc, Academician, president of Mongolian Academy of Medical Sciences, Zorig street Ulaanbaatar-14210, Mongolian National University of Medical Sciences Mongolia, e-mail: Tsetselkh@gmail.com; Sumberzul Nyamjav – MD, PhD, Prof, Vice president for Academic Affairs, Zorig street Ulaanbaatar-14210, Mongolian National University of Medical Sciences Mongolia, ORCID ID: 0000-0001-6818-6727, e-mail: Sumberzul@mnums.edu.mn; Oyungoo Badamdorj – MD, PhD, Prof, Director, Division of Educational policy and management, Zorig street Ulaanbaatar-14210, Mongolian National University of Medical Sciences Mongolia, ORCID ID: 0000-0002-2910-3527, e-mail: Oyungoo@mnums.edu.mn.

ЮБИЛЕИ

УДК: 616 (092)

DOI: 10.34673/ismu.2019.15.72.015

РУКАВИШНИКОВ ВИКТОР СТЕПАНОВИЧ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

RUKAVISHNIKOV VICTOR STEPANOVICH (ON THE 70TH BIRTHDAY)



6 августа 2019 года исполняется 70 лет со дня рождения выдающегося ученого-гигиениста, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, почетного профессора «НИИ медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова» и Всероссийского НИИ железнодорожной гигиены Роспотребнадзора Виктора Степановича Рукавишников.

В.С. Рукавишников родился в селе Хомутово Иркутской области. В 1973 г. после окончания Иркутского государственного медицинского института Виктор Степанович был распределен в Ангарский НИИ гигиены труда и профзаболеваний МЗ РСФСР, прошел все ступени карьерного роста и в 1992 году возглавил Институт, который в последующем вошел

в состав Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН, заместителем директора которого стал Виктор Степанович. В 2012 г. Рукавишников В.С. назначен директором ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». С 2017 г. и по настоящее время В.С. Рукавишников является научным руководителем ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

На протяжении многих лет научная деятельность Виктора Степановича была посвящена изучению проблем медицины труда в горнорудной промышленности. В 1985 г. им защищена кандидатская диссертация «Гигиеническая оценка условий труда при ионообменной технологии извлечения золота», а в 1999 г. – докторская диссертация «Медицина труда на золотоизвлекательных фабриках». В 2003 г. В.С. Рукавишников получил звание профессора, в 2004 г. был избран членом-корреспондентом РАН, с 2014 г. – членом-корреспондентом РАН.

В настоящее время Виктор Степанович Рукавишников – ведущий специалист в области медицины труда и экологии человека в Сибирском регионе и в России.

В условиях системной перестройки науки В.С. Рукавишникову удалось не только сохранить, но и организовать активно работающий коллектив Института и сформировать сибирскую школу медицины труда.

В результате фундаментальных исследований, проведенных под руководством В.С. Рукавишников, были выявлены основные закономерности формирования условий труда и профессиональной заболеваемости на предприятиях по добыче и извлечению драгоценных металлов, разработана патогенетическая схема нарушений функции щитовидной железы при хронической интоксикации цианистыми соединениями. Все это позволило впервые обосновать 2 новые формы профессиональных заболеваний: гипотиреоз и кожные заболевания (дерматиты) у работающих на золотоизвлекательных фабриках.

Исследования В.С. Рукавишников по изучению влияния физических факторов на организм работающих, позволили сформировать концепцию «сенсорного конфликта» и «гироскопического эффекта» как основ-

ных звеньев в формировании профессиональных заболеваний при их воздействии; разработать новые методы диагностики вибрационной болезни и нейросенсорной факторов профессионального генеза, которые защищены патентами.

Под руководством В.С. Рукавишникова научно обоснована методология изучения и оценки характера сочетанного действия биологических и химических факторов в эксперименте. Концепция пороговости действия вредных веществ дополнена новыми данными, свидетельствующими об отсутствии безопасного уровня воздействия условно-патогенных микроорганизмов-продуцентов кормового белка на организм работающего. Доказана необходимость мониторинга за суммарным биологическим загрязнением атмосферного воздуха для прогнозирования и расчета риска неблагоприятных ситуаций, связанных с массовыми случаями острых токсико-аллергических заболеваний.

С 1992 г. в институте под руководством В.С. Рукавишникова получило развитие новое направление исследований, связанное с изучением острых и отдаленных последствий воздействия комплекса токсических веществ на пожарных. Была разработана концептуальная схема формирования токсических энцефалопатий при действии на организм нейротоксикантов, выявлен клинический синдромокомплекс, характерный для отдаленного периода нейроинтоксикаций от воздействия комплекса токсических веществ, что послужило обоснованием двух новых форм профзаболеваний: токсической энцефалопатии и полинейропатии у пожарных.

За большой вклад в развитие медицинской науки и практического здравоохранения в 2011 г. Президентом Российской Федерации Институту была объявлена благодарность.

Продолжая последовательно решать вопросы охраны здоровья работающих, коллектив Института в 2016 г. выпуском монографии «Офтальмомеркуриализм» закончил еще один цикл мультидисциплинарных исследований, касающихся изучения патогенеза и научного обоснования новой формы профзаболеваний при хроническом воздействии ртути – офтальмомеркуриализма. Таким образом, предложена еще одна степень социальной и медицинской защиты работающих.

В последнее десятилетие под руководством Виктора Степановича в Институте формируется научная школа экологии человека: разработана «Классификация и критерии идентификации экологически обусловленных нарушений здоровья», позволившая определить подходы к мониторингу за состоянием здоровья населения, выявлению управляемых факторов риска и предупреждению экологически обусловленных нарушений здоровья, реабилитации больных. Разработанный методологический подход апробирован на примере Восточной Сибири.

Виктор Степанович вносит большой вклад в организацию и совершенствование работы по охране здоровья населения Иркутской области, является одним из организаторов и руководителей ряда областных целевых программ по защите окружающей среды и сохранению здоровья населения области.

Много сил отдает Виктор Степанович подготовке научных кадров и привлечению молодежи в науку. По инициативе В.С. Рукавишникова в 2004 г. при НИЦ ПЗС и РЧ СО РАМН открыт первый и единственный в регионе Сибири и Дальнего Востока диссертационный совет, в 2006 г. – аспирантура по специальности «медицина труда». В 2018 г. В.С. Рукавишников стал председателем вновь открытого при ФГБНУ ВСИМЭИ Диссертационного совета по специальностям «Медицина труда» и «Гигиена». Под руководством В.С. Рукавишникова подготовлено 9 докторов и 13 кандидатов наук. Свои опыт и знания Виктор Степанович передает будущим врачам, заведя кафедрой общей гигиены Иркутского государственного медицинского университета, где читает специализиро-

ванный курс для студентов и руководит молодежным научным кружком. В.С. Рукавишников является председателем государственной экзаменационной комиссии ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет».

Результаты научных исследований Виктора Степановича Рукавишникова представлены в более чем 400 научных публикациях, в том числе 14 монографиях, 17 изобретениях. Зарубежный цикл работ В.С. Рукавишникова отмечен золотым знаком Республики Монголия «Badge of Best employee of social Security and Lavovr Sector» (2012 г.).

В.С. Рукавишников является членом ряда федеральных научных советов и проблемных комиссий, а также советов и комиссий администрации Иркутской области, занимающихся вопросами здравоохранения и социальной политики: член профильной комиссии по профпатологии Министерства здравоохранения РФ, член Президиума Иркутского научного центра СО РАН; эксперт РАН РФФИ-Иркутская область; член радиоэкологического совета при Правительстве Иркутской области и общественной палаты г. Ангарска. В 2017 г. В.С. Рукавишников избран заместителем Президента Всероссийской ассоциации врачей и специалистов медицины труда.

В.С. Рукавишников входит в состав редакционных советов трёх специализированных журналов «Медицина труда и промышленная экология», «Сибирский научный медицинский журнал», «Сибирский медицинский журнал (Иркутск)».

В 2008 г. В.С. Рукавишников стал лауреатом премии «За личный вклад в дело сохранения и укрепления здоровья работающего населения России» Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», в 2017 г. – первым в России лауреатом премии «За личный вклад в развитие медицины труда в России» им. ак. Н.Ф. Измерова.

Четырежды Виктор Степанович становился лауреатом премии Иркутской области по науке и технике.

Виктор Степанович награжден государственными наградами: медалью «За трудовую доблесть», медалями ордена «За заслуги перед Отечеством» I и II степени, рядом ведомственных наград; знаками «Отличник здравоохранения» и «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН», памятной юбилейной медалью СО РАН «Валентин Афанасьевич Коптюг – великий ученый и патриот»; медалью «200 лет МВД России».

Общественная деятельность Рукавишникова В.С. отмечена знаком-медалью Международного Благотворительного Фонда «Меценаты столетия» – «Честь и польза», орденом Российской академии естествознания «Labore et Scientia – трудом и знанием»; рядом знаков отличия Иркутской области – «За заслуги перед Иркутской областью», «75 лет Иркутской области» и «80 лет Иркутской области».

За большой вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия, профилактику профзаболеваний и подготовку кадров для санитарной службы Бурятии Рукавишников В.С. награжден почетными грамотами Правительства Республики Бурятия, Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия, юбилейной медалью «350 лет добровольного вхождения Бурятии в состав Российского государства», «Серебряным» почетным знаком Республики Бурятия.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», коллектив ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», администрация Иркутского государственного медицинского университета, сотрудники кафедры общей гигиены от всей души поздравляет Виктора Степановича с Юбилеем и искренне желает крепкого здоровья, личного счастья и благополучия, талантливых учеников, новых профессиональных удач и творческих свершений!

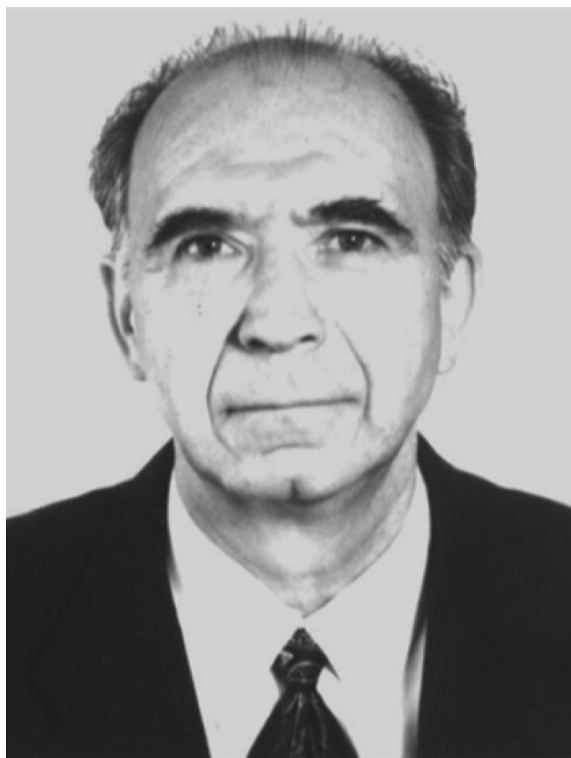
НЕКРОЛОГ

УДК: 616 (092)

DOI: 10.34673/ismu.2019.86.18.016

МУЛЯР НИКОЛАЙ ФЕОДОСИЕВИЧ
(3 ИЮЛЯ 1940 Г. – 13 АВГУСТА 2019 Г.)

MULYAR NIKOLAY FEODOSIEVICH (JULY 3, 1940 – AUGUST 13, 2019)



13 августа 2019 года на 79 году жизни после продолжительной и тяжелой болезни скончался доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ Николай Феодосиевич Муляр.

Н.Ф. Муляр родился в 1940 году в пос. Атаки Молдавской ССР. В 1959 году окончил медицинское училище. После окончания училища до апреля 1960 года работал заведующим фельдшерско-акушерским пунктом в селе Ленкауцы Атакского района. В октябре 1960 года Николай Феодосиевич призывается в ряды Советской Армии, где служил фельдшером. После демобилизации в 1963 году поступил в ИГМИ на лечебный факультет, который окончил в 1969 году.

После окончания института с 1969 по 1972 год работал в городской инфекционной клинической больнице врачом-инфекционистом и по совместительству преподавал в медучилище при ИГМИ. С 1972 по 1974 год проходил обучение в клинической ординатуре по инфекционным болезням. С 1 сентября 1974 года – ассистент кафедры инфекционных болезней. Без отрыва от про-

изводства выполнил и защитил в 1977 г. кандидатскую диссертацию на тему «Характеристика азотистого метаболизма при вирусном гепатите». Научным руководителем диссертации Николая Феодосиевича сначала был профессор Г.И. Феоктистов, а после его смерти научным руководителем стал профессор С.Г. Пак (г. Москва).

С 1978 года начал читать лекции для студентов по отдельным нозологическим формам инфекционных болезней, а с 1981 года – для отдельных курсов. С 1988 по 1991 год возглавлял кафедру инфекционных болезней. За время его руководства кафедрой продолжалась работа по совершенствованию учебно-методической работы. Внедрялись в учебный процесс ситуационные задачи повышенной трудности, программированный контроль по основным нозологическим формам инфекций, введено преподавание ВИЧ/СПИД на старших курсах. Продолжалась научно-исследовательская работа по липидологии и гемостазу при некоторых инфекционных заболеваниях (вирусные гепатиты, рожа, клещевой энцефалит).

Помимо основной работы на кафедре Н.Ф. Муляр продолжал работу над докторской диссертацией и успешно защитил ее в 1992 году. Темой его докторской диссертации была «Клинико-патогенетическое значение изменений липидного обмена и некоторых показателей гемостаза у больных вирусными гепатитами» (научный консультант: заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор С.Г. Пак).

В конце 1991 года Николай Феодосиевич по состоянию здоровья оставляет должность заведующего и переходит на должность доцента, а позже становится профессором кафедры. С 2000 года по 2016 год он работал в должности врача инфекциониста Иркутской областной больницы «Знак Почёта» клинической больницы.

Николай Феодосиевич является автором более 100 научных работ, в том числе одной монографии, а также трех изобретений. В течение ряда лет работал главным внештатным инфекционистом Иркутской области и председателем Иркутского областного общества инфекционистов, имел высшую квалификационную категорию.

Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала (Иркутск)», администрация Иркутского государственного медицинского университета, коллектив кафедры инфекционных болезней и областной инфекционной клинической больницы выражают искреннее соболезнование семье, родным и близким в связи с безвременной кончиной Николая Феодосиевича.

СОДЕРЖАНИЕ №1-4/2019

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Берсенева Г.А., Ильичёва Е.А., Булгаков Д.А. К вопросу диагностики и хирургического лечения третичного гипертанзивного гипертонического криза. – № 4. – С.9-13.

Борисова Л.М., Голубева И.С., Киселева М.П. Молекулярные характеристики ферроптоза. – № 3. – С.11-16.

Воробьев В.А., Белобородов В.А., Попов С.Л., Павлюк Ю.К., Титова Н.М., Ветохин А.Ю., Спиридович Т.В. Вспомогательные методы лечения при уротелиальных повреждениях. – № 2. – С.13-16.

Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П. Ранняя реполяризация желудочков: критерии диагноза, стратификация риска. – № 4. – С.26-30.

Коробенков Н.О., Кочетов С.С., Григорьев П.А. Бионическое протезирование конечности. – № 3. – С.22-27.

Лебедева Д.В., Ильичева Е.А., Григорьев Е.Г. Современные аспекты хирургического лечения диффузного токсического зоба. – № 3. – С.28-35.

Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 1). – № 1. – С.5-14.

Майборода А.А. Генетическая гетерогенность и фенотипическая индивидуальность в человеческой популяции (сообщение 2). – № 4. – С.19-26.

Макаров С.В., Гайдаров Г.М., Алексеева Н.Ю., Маевская И.В. Приверженность к профессии будущих врачей и молодых специалистов, как фактор развития кадрового потенциала системы здравоохранения. – № 2. – С.5-12.

Макаров С.В., Гайдаров Г.М. Исторические аспекты и современное состояние профессиональной ориентации и профессионального отбора медицинских кадров. – № 3. – С.5-10.

Хаммуева Л.Ю., Хантакова Е.А., Андреева Л.С. Оптимальная сахароснижающая терапия у пациентов с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью: современные рекомендации. – № 4. – С.5-9.

Шевченко Н.В., Худяков С.Н., Кузнецов С.М., Дармаев А.Д., Чепиного Е.И., Онищук Ю.В. Некоторые аспекты спинальной боли у пациентов различного профиля. – № 1. – С.14-18.

Яриков А.В., Морев А.В., Хасянов М.К., Земляничкин К.О., Наумов А.К., Пономарева А.И., Столяров С.И., Нестеренко С.П., Жукова Ю.А., Слипченко Е.В. Интервенционные методы лечения вертеброгенной боли: обзор литературы и собственный опыт. – № 3. – С.17-22.

Яриков А.В., Туткин А.В., Леонов В.А., Фраерман А.П., Перльмуттер О.А., Тихомиров С.Е., Цыганков Д.А., Цыганков А.М. Травматическое повреждение плечевого сплетения. – № 4. – С.14-18.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Амаржаргал Г., Оюун Б., Батболд Б., Баасанжав Н., Болдбат Р., Жавсан Д., Энхтуул Ц., Доржханд Г., Цэрэнчунт Г. Диагностика изменений сосудистой стенки при атеросклерозе общей сонной артерии методом дуплекснографии. – № 2. – С.27-29.

Анараа Тойшубай, Уранчимэг Даваацэрэн, Баасанхуу Жамьянжай, Сун Таек Лим, Мунхзайа Цэнгэнбаяр, Мунххишиг Батбилэг, Оюунзаяа Лувсанцэрэн, Урангуа Жамьянсүрэн, Худэрчулуун Нанжид, Алтансайхан Хасаг. Рандомизированное исследование, сравнивающее интравитреальный бевацизумаб и фокусную лазерную фотокоагуляцию при диабетической макулопатии. – № 1. – С.24-29.

Березина О.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В. Ассоциация «нулевых» генотипов GSTM1 и GSTT1 с риском развития неходжкинских злокачественных лимфом. – № 3. – С.36-40.

Власов А.П., Аль-Кубайси Ш-А.С., Шейранов Н.С., Власова Т.И., Тимошкин Д.Е., Худайберенова Г.Д. Трансформация состояния системы гемостаза при механической желтухе панкреатогенного происхождения. – № 2. – С.30-34.

Галченко Л.И., Галченко В.М., Платонов В.К., Бухарова К.А. Физические и клинические аспекты близкофокусной рентгенотерапии рака нижней губы I, II стадии. – № 4. – С.39-42.

Гансук Амаржаргал, Бямбажав Оюун, Баасанжав Батболд, Начин Баасанжав, Рэгзэнгомбо Болдбат, Дашидорж Жавсан, Цэрэндорж Энхтуул, Гансук Доржханд, Гансук Цэрэнчунт. К вопросу диагностики патологии экстракраниальных отделов позвоночных артерий методом дуплекснографии. – № 1. – С.19-21.

Калинин А.А., Санжин Б.Б., Алиев М.А., Юсупов Б.Р., Аглаков Б.М., Шепелев В.В. Анализ результатов лечения пациентов с диско-радикулярным конфликтом шейного отдела позвоночника методом дискэктомии и переднего спондилодеза за четырехлетний период. – № 2. – С.17-23.

Латинова Н.Ф. Роль некоторых цитокинов при диабетической нефропатии. – № 4. – С.35-38.

Нагиева С.А. Показатели клинических стоматологических индексов у детей с катаральным гингивитом на фоне сахарного диабета 1 типа в Азербайджане. – № 1. – С.21-23.

Панченко А.С., Панова М.С. Особенности содержания провоспалительных цитокинов в пуповинной крови у доношенных новорожденных детей с гипоксическими событиями. – № 2. – С.35-37.

Патлугов Е.П., Чернов В.С., Тимерханова О.М. Естественное течение хронического гепатита С у женщин фертильного возраста. – № 2. – С.23-26.

Пивоваров Ю.И., Мухомедзянова С.В., Дмитриева Л.А. Способ математической обработки фосфолипидных зон, полученных методом тонкослойной хроматографии. – № 3. – С.41-45.

Понхоон Хэрлэн, Төмөрхуу Мөнхтуяа, Дашицэрэн Ичинноров, Жав Сарантуяа Клинико-генетический анализ синдрома Дауна у пациентов, зарегистрированных в Монгольской ассоциации синдрома Дауна. – № 1. – С.33-36.

Тагиева Ф.А. Влияние ожирения на риск развития осложненной беременности. – № 1. – С.30-33.

Уранбайгаль Э., Даваалхам Д., Отгонбаяр Р. Сывороточный уровень M2BPGi в диагностике фиброза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Монголии. – № 4. – С.31-35.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Гоголев Н.М. Оказание высокотехнологичной медицинской помощи при хронических вирусных гепатитах в Республике Саха (Якутия). – № 4. – С.42-46.

Зобнин Ю.В., Третьяков А.Б., Немцева А.А., Перфильев Д.В., Дроганов М.А. Острые отравления у взрослых и детей в Иркутске в 1999-2018 годах. – № 4. – С.46-55.

Лисовцов А.А., Леценко Я.А. Особенности смертности населения промышленных городов нового освоения в условиях Приангарья. – № 2. – С.38-44.

Раднаев Г.Г., Геллер Л.Н., Скрипка А.А., Федосеева М.В., Посохина А.А. Фармакоэкономическое обоснование стоимости антимикробной химиотерапии в условиях изменения резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций. – № 1. – С.37-39.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Аммосова Е.П., Климова Т.М., Захарова Р.Н., Федоров А.И., Балтахинова М.Е., Гаврильева Л.А. Социальные

факторы и ценностно-мотивационные ориентиры здоровьесберегающего поведения сельских жителей Якутии. – № 2. – С.50-54.

Гусейнова З.Н. Серологический мониторинг цитомегаловирусной инфекции у взрослых в г. Баку. – № 2. – С.45-47.

Зейналова Н.М. Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по малярии в районах Ленкоранской низменности. – № 2. – С.47-50.

Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Калягин А.Н., Макарова О.А. Основные мотивы выбора будущей профессии студентами медицинского вуза. – № 1. – С.39-42.

Напрасникова Е.В. Санитарно-микробиологические и биохимические свойства почв индустриального города Усолье-Сибирское. – № 4. – С.55-57.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Каминский М.Н., Шубин Е.А., Ерофеев С.А., Тясто И.В., Хвостиков М.С. Эндovasкулярный гемостаз при спонтанном забрюшинном кровотечении. – № 2. – С.57-60.

Кошкарева З.В., Животенко А.П., Склярченко О.В., Сорокочиков В.А., Потапов В.Э. Неблагоприятные исходы хирургического лечения больных со стенозирующими процессами позвоночного канала на поясничном уровне. – № 2. – С.60-64.

Николаева С.С. Диагностика и лечение наследственного ангионевротического отека при беременности и родах. – № 1. – С.43-45.

Окладников В.И. Синдром аутодеструкции в психосоматологии. – № 1. – С.53-55.

Подкаменный В.А., Шаравин А.А., Лиханди Д.И., Желтовский Ю.В., Вырупаев А.В. Хирургическая коррекция последствия ушивания колото-резаной раны сердца. – № 2. – С.54-57.

Скворцов М.Б., Свиридюк Н.В., Кожевникова О.М., Лапшин К.Е., Ипполитова Н.С. Кардиоспазм: эффективность лечения путем эзофагэктомии шейно-абдоминальным доступом с одномоментной пластикой целым желудком с анастомозом на шее. – № 1. – С.45-53.

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. – № 3. – С.46-49.

Ягудина Р.Н., Решина И.В., Сергеева Е.Е., Канхарей О.В., Сопко М.В., Купянская В.Б., Калягин А.Н. Трансплантация сердца при острой дилатационной кардиомиопатии в исходе цитомегаловирусного миокардита. – № 2. – С.64-66.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Малов И.В., Майборода А.А., Зобнин Ю.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. Иркутскому государственному медицинскому университету 100 лет: прошлое, настоящее, будущее... – № 3. – С.50-57.

Филиппов Е.С. Профессор Аркадий Михайлович Попов – основатель кафедры детских болезней Иркутского государственного медицинского университета (к 135-летию со дня рождения). – № 2. – С.67-71.

ЛЕКЦИИ

Анкудинов А.С., Калягин А.Н. Диагностика и фармакотерапия острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. – № 1. – С.56-62.

Майборода А.А. Гаметогенез и оплодотворение в онтогенезе человека: теория и практика. – № 3. – С.58-66.

ПЕДАГОГИКА

Адукинфу, Оюнгоо Б., Лхагвасурен Ц. Оценка учебных планов в Национальном университете Внутренней Монголии (Китай). – № 4. – С.58-61.

Алима Г., Дондогма Д., Оюунго Б., Сумберзул Н. Анализ результатов экзаменов на лицензирование профессиональной врачебной деятельности выпускников медицинских институтов Монголии. – № 1. – С.62-67.

Аснер Т.В., Калягин А.Н. Формирование клинического мышления у студентов на кафедре пропедевтики внутренних болезней. – № 3. – С.66-68.

Лхагвасурен Ц., Оюнгоо Б., Байарбат Г., Балжиния Б., Самберзул Н. Инновации в медицинском образовании в Монголии. – № 4. – С.61-64.

Майборода А.А. Теоретические основы познавательной деятельности и их практическое применение в системе образования. – № 2. – С.72-78.

Ульянов В.С., Негреева М.Б., Швецова С.В. Разработка информационной системы для перцептивного обучения в радиологической диагностике. – № 2. – С.78-80.

ЮБИЛЕИ

Рукавишников Виктор Степанович (к 70-летию со дня рождения). – № 4. – С.64-65.

Семендяев Андрей Александрович (к 60-летию со дня рождения). – № 1. – С.68.

НЕКРОЛОГ

Васильев Владимир Григорьевич (15 декабря 1941 г. – 4 января 2019 г.). – № 1. – С.69.

Ильина Светлана Владимировна (27 августа 1962 г. – 22 января 2019 г.). – № 1. – С.70.

Горяев Юрий Аркадьевич (19 июля 1932-26 марта 2019). – № 1. – С.71-72.

Муляр Николай Феодосиевич (1940-2019). – № 4. – С.66.

Содержание, 2019, №№ 1-4. – № 4. – С.67.

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

Bersenev G.A., Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A. In reference to the diagnosis and surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. – № 4. – P.9-13.

Borisova L.M., Golubeva I.S., Kiseleva M.P. Molecular determinants of ferroptosis. – № 3. – P.11-16.

Eniseeva E., Gurtovaya G. Early repolarization of the ventricles: the criteria for diagnosis, risk stratification. – № 4. – P.26-30.

Korobentkov N.O., Kochetov S.S., Grigorov P.A. Bionic limb prosthetics. – № 3. – P.22-27.

Khamnueva L.Yu., Khantakova E.A., Andreeva L.S. Optimal hypoglycemic therapy in patients with diabetes mellitus and chronic heart failure: Modern recommendations. – № 4. – P.5-9.

Lebedeva D.V., Iljicheva E.A., Grigorjev E.G. The Modern Aspects of Surgical Treatment of Diffuse Toxic Goiter. – №

3. – P.28-35.

Makarov S.V., Gaidarov G.M., Alekseeva N.Ju., Maievskaja I.V. Adherence to the profession of the future doctors and young specialists as a factor of the development of personnel potential of the healthcare system. – № 2. – P.5-12.

Makarov S.V., Gaidarov G.M. Historical aspects and modern condition of professional orientation and professional selection of medical personnel. – № 3. – P.5-10.

Mayboroda A.A. Genetic heterogeneity and phenotypic individuality in the human population. – № 1. – P.5-14

Mayboroda A.A. Genetic heterogeneity and phenotypic individuality in the human population (message 2). – № 4. – P.19-26.

Shevchenko N.V., Khudyakov S.N., Kuznetsov S.M., Darmaev A.D., Chepinoga E.I., Onishuk Yu.V. Some aspects of spinal pain in patients of different profile. – № 1. – P.14-18.

Vorobev V.A., Beloborodov V.A., Popov S.L., Pavlyuk Yu.K., Titova N.M., Vetohin A.Yu., Spiridovich T.V. Additional methods of treatment for urotelial damages. – № 2. – P.13-16.

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. – № 3. – P.17-22.

Yarikov A.V., Tutkin A.V., Leonov V.A., Fraerman A.P., Perlmutter O.A., Tihomirov S.E., Cygankov D.A., Cygankov A.M. Traumatic brachial plexus injury: literature review and clinical case. – № 4. – P.14-18.

ORIGINAL RESEARCH

G. Amarjargal, B. Oyun, B. Batbold, N. Baasanjav, R. Boldbat, D. Javsan, T. Enkhtuul, G. Dorjkhанд, G. Tserenchunt. To the problem of diagnostics of the pathology of extracranial sections of vertebral arteries by the method of duplexsonography. – № 1. – P.19-21.

Amarjargal G., Oyun B., Batbold B., Baasanjav N., Boldbat R., Javsan D., Enkhtuul T., Dorjkhанд G., Tserenchunt G. Diagnostics of changes of the vascular wall in atherosclerosis of the common carotid artery by the duplex sonography method. – № 2. – P.27-29.

Anaraa Toishubai, Uranchimeg Davaatseren, Baasankhuu Jamyanjav, Sun Taek Lim, Munkhzaya Tsengenbayar, Munkhkhishig Batbileg, Oyunzaya Luvsantseren, Urangua Jamyansuren, Khuderchuluun Nanjid, Altaisaikhan Khasag. A randomized trial comparing intravitreal bevacizumab and focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. – № 1. – P.24-29.

Berezina O.V., Pospelova T.I., Halzov K.V. Association of GSTM1 and GSTT1 null genotypes with risk of non-Hodgkin malignant lymphoma. – № 3. – P.36-40.

Galchenko L.I., Galchenko V.M., Platonov V.K., Bukharova K.A. Physical and clinical aspects of X-ray therapy of cancer of the lower lip I, II stage. – № 4. – P.39-42.

Kalinin A.A., Sanzhin B.B., Aliev M.A., Yusupov B.R., Aglakov B.M., Shepelev V.V. Analysis of the results of treatment of patients with disco-radicular conflict of the cervical spine using the method of discectomy and anterior interbody fusion for a four-year period. – № 2. – P.17-23.

P. Kherlen, T. Munkhtuya, D. Ichinnorov, J. Sarantuya. Clinical and genetic analysis of the Dawn syndrome registered in Mongolian association of Dawn syndrome. – № 1. – P.33-36.

Latifova N.F. The role of some cytokines in diabetic nephropathy. – № 4. – P.35-38.

Nagiyeva S.A. Indicators of clinical dental indices in children with catarrhal gingivitis on the background of diabetes mellitus type I in Azerbaijan. – № 1. – P.21-23.

Panchenko A.S., Panova M.S. Features of the content of proinflammatory cytokines in umbilical cord blood in full-term infants with hypoxic events. – № 2. – P.35-37.

Patlusov E.P., Chernov V.S., Timerkhanova O.M. The natural course of chronic hepatitis C in women of childbearing age. – № 2. – P.23-26.

Pivovarov Yu.I., Mukhomedzyanova S.V., Dmitrieva L.A. The method of mathematical processing of phospholipid zones obtained by thin layer chromatography. – № 3. – P.41-45.

Tagiyeva F.A. Impact of obesity on the risk of pregnancy complications. – № 1. – P.30-33.

Vlasov A.P., Al-Kubaisi Sh-A.S., Sheyranov N.S., Vlasova T.I., Timoshkin D.E., Hudayberanova G.D. Modification of the condition of the hemostatic system with mechanical jaundice of pancreatic origin. – № 2. – P.30-34.

Uranbaigali Enkhubayar, Davaalkham Dambadarjaa, Otgonbayar Radnaa. The Serum M2BPGi Level Can be Practical Test to Diagnose Liver Fibrosis among Overweight and Obese Patients in Mongolia. – № 4. – P.31-35.

HEALTH, HEALTH ORGANIZATION ISSUES

Lisovtsov A.A., Leshchenko Ya. A. Peculiarities of the death

rate of the population of industrial cities of new development in the conditions of the Priangarie. – № 2. – P.38-44.

Radnaev G.G., Geller L.N., Skripko A.A., Fedoseeva M.V., Posokhina A.A. Evaluation of the cost of antimicrobial chemotherapy in conditions of changes in the resistance of pathogens of nosocomial infections. – № 1. – P.37-39.

Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Gogolev N.M. High technological medical care for chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) 42

Zobnin Y.V., Tretyakov A.B., Nemtseva A.A., Perfiliev D.V., Droganov M.A. Acute poisoning in adults and children in Irkutsk in the years 1999-2018. – № 4. – P.46-55.

LIFESTYLE, ECOLOGY

Ammosova E.P., Klimova T.M., Zakharova R.N., Fedorov A. I., Baltakhinova M.E., Gavrilyeva L.A. Social factors and value-motivational indicators of health saving behavior of rural residents of Yakutia. – № 2. – P.50-54.

Guseynova Z.N. Serological monitoring of cytomegal viral infection in adults in Baku. – № 2. – P.45-47.

Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Kalyagin A.N., Makorova O.A. The main motives of choosing a future profession students of medical university. – № 1. – P.39-42.

Naprasnikova E.V. Sanitary-microbiological and biochemical properties of soils in the industrial city of Ustolye-Sibirskoe. – № 4. – P.55-57.

Zeynalova N.M. The retrospective analysis of the epidemiological situation on malaria in the districts of Lenkoran low – lying area. – № 2. – P.47-50.

CLINICAL CASES

Kaminsky M.N., Shubin E.A., Erofeev S.A., Tyasto I.V., Khvostikov M.S. Endovascular hemostasis for the spontaneous retroperitoneal bleeding. – № 2. – P.57-60.

Koshkareva Z.V., Zhivotenko A.P., Sklyarenko O.V., Sorokovikov V.A., Potapov V.E. Purulent complications of postoperative wounds in patients with spinal canal stenosis at the lumbar level. – № 2. – P.60-64.

Nikolaeva S.S. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema in pregnancy and childbirth: a clinical case. – № 1. – P.43-45.

Okladnikov V.I. Syndrome autodestructive in psychosomatic disorders. – № 1. – P.53-55.

Podkamenniy V.A., Sharavin A.A., Likhandi D.I., Zheltovsky Y.V., Vyrupev A.V. Surgical correction of the consequence of taking in of stab-incised wound of heart. – № 2. – P.54-57.

Skvortsov M.B., Sviridyuk N.V., Kozhevnikova O.M., Lapshin K.E., Ippolitova N.S. Cardiospasm: the effectiveness of treatment by esophagectomy of the cervico-abdominal access with simultaneous plastic surgery with a whole stomach with an anastomosis on the neck. – № 1. – P.45-53.

Soynov I.A., Omelchenko A.Y., Keyl I.M., Leykehman 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. – № 3. – P.46-49.

Yagudina R.N., Reshina I.V., Sergeeva E.E., Kanharey O.V., Sopko M.V., Kupyanskaya V.B., Kalyagin A.N. Heart transplantation in acute dilated cardiomyopathy in the outcome of cytomegalovirus myocarditis. – № 2. – P.64-66.

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... – № 3. – P.50-57.

Filippov E.S. Professor Arkady Mikhailovich Popov – the founder of the department of children diseases of Irkutsk State Medical University (on the 135th anniversary of birth). – № 2. – P.67-71.

LECTURE

Ankudinov A.S., Kalyagin A.N. Diagnosis and pharmacotherapy of acute decompensation of chronic heart failure. – № 1. – P.56-62.

Mayboroda A.A. Gametogenesis and fertilization in

human ontogenesis: theory and practice. – № 3. – P.58-66.

MEDICAL EDUCATION

Aduqinfu, B. Oyungoo, Ts. Lkhagvasuren. Undergraduate medical curriculum evaluation at inner Mongolia University for Nationalities, PRC. – № 4. – P.58-61.

Alimaa G., Dondogmaa D., Oyungoo B., Sumberzul N. Analysis of medical licensing examinations results from medical university's graduates of Mongolia. – № 1. – P.62-67.

Asner T.V., Kalyagin A.N. The formation of clinical thinking in students at the department of propaedeutics of internal medicine. – № 3. – P.66-68.

Lkhagvasuren Ts., Oyungoo B., Bayarbat G., Baljinnyam B., Sumberzul N. Innovation of medical education in Mongolia. – № 4. – P.61-64.

Mayboroda A.A. The theoretical foundations of cognitive activity and their practical application in the education system. – № 2. – P.72-78.

Ulyanov V.S., Negreeva M.B., Shvetsova S.V. Development of information system for perceptual training in radiological diagnostics. – № 2. – P.78-80.

ANNIVERSARIES

Semendyayev Andrey Aleksandrovich. – № 1. – P.68.
Rukavishnikov Victor Stepanovich (on the 70th birthday). – № 4. – P.64-65.

OBITUARY

Vasilyev Valery Grigorevich (12.15.1941-04.01.2019). – № 1. – P.69.

Ilina Svetlana Vladimirovna (August 27, 1962 - January 22, 2019). – № 1. – P.70.

Goryaev Yury Arkadievich (July 19, 1932-26 March 2019). – № 1. – P.71-72.

Mulyar Nikolay Feodosievich (1940–2019). – № 4. – P.66.

Content, 2019, №№ 1-4. – № 4. – C.67.

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ (ИРКУТСК)

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
четыре номера в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 6000 руб.
	1/4 стр. — 5000 руб.
цветная:	1 стр. — 20000 руб.
	1/2 стр. — 10000 руб.
	1/4 стр. — 6000 руб.

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*

Ответственный за выпуск: д.м.н., **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.10.2019 в 14 час. 45 мин.

Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена свободная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Оттиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.
Типография ООО «Издательство Оттиск», 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»**